МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002329-191114
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПРЕЗИСТА® (PREZISTA®)

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 800 мг

Янссен-Орто ЛЛС, Пуэрто-Рико

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «_____» 191114 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания • Гиперчувствительность к дарунавиру или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата. • Одновременный прием с препаратами, клиренс которых преимущественно определяется изоферментом цитохрома Р450 CYP3A4, и повышение концентрации которых в плазме сопряжено с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных эффектов (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам	**Противопоказания** • Гиперчувствительность к дарунавиру или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата. • Одновременный прием препарата ПРЕЗИСТА® и ритонавира в низких дозах с препаратами, клиренс которых преимущественно определяется изоферментом цитохрома Р450 CYP3A4, и повышение концентрации которых в плазме сопряжено с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных эффектов (узкий

Старая редакция	Новая редакция
относятся астемизол, алфузозин, силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), терфенадин, мидазолам (перорально), рифампицин, триазолам, цизаприд, пимозид, сертиндол, препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), комбинация лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, хинидин, лидокаин при системном введении, симвастатин, ловастатин (см. также раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).	терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся астемизол, альфузозин, колхицин (у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью), силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), терфенадин, мидазолам (перорально), триазолам, цизаприд, пимозид, ранолазин, сертиндол, кветиапин, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), комбинация лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, дронедарон, хинидин, лидокаин при системном введении, симвастатин, ловастатин (см. также раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). При применении препарата ПРЕЗИСТА® и ритонавира в низких дозах пациенты не должны одновременно применять препараты, содержащие рифампицин, а также препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, поскольку одновременное применение может привести к понижению концентрации дарунавира в плазме. Это может

Старая редакция	Новая редакция
	привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.
• Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью). • Детский возраст до 18 лет (для данной дозировки).	• Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью). • Детский возраст до 18 лет (для данной дозировки).
Побочное действие Наиболее частыми побочными действиями во время клинических исследований и в пострегистрационном периоде были: диарея, тошнота, сыпь, головная боль и рвота. Наиболее частыми серьезными побочными действиями были: острая почечная недостаточность, инфаркт миокарда, синдром иммунной реактивации, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит и лихорадка. Побочные действия приведены в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности. Частота побочных эффектов определена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и	**Побочное действие** Наиболее частыми побочными действиями во время клинических исследований и в пострегистрационном периоде были: диарея, тошнота, сыпь, головная боль и рвота. Наиболее частыми серьезными побочными действиями были: острая почечная недостаточность, инфаркт миокарда, синдром восстановления иммунитета, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит и лихорадка. Побочные действия приведены в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности. Частота побочных эффектов определена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и

Старая редакция		Новая редакция	
<1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных).		<1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных).	
Системно-органный класс Категория частоты	Побочные эффекты	Системно-органный класс Категория частоты	Побочные действия
Инфекционные и паразитарные заболевания		*Инфекционные и паразитарные заболевания*	
Нечасто	Герпетическая инфекция	Нечасто	Герпетическая инфекция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*	
Нечасто	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения	Нечасто	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения
Редко	Эозинофилия	Редко	Эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы		*Нарушения со стороны иммунной системы*	
Нечасто	Синдром иммунной реактивации, (лекарственная) гиперчувствительность	Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, (лекарственная) гиперчувствительность
Нарушения со стороны эндокринной системы		*Нарушения со стороны эндокринной системы*	
Нечасто	Гипотиреоз, повышение концентрации	Нечасто	Гипотиреоз, повышение концентрации

Старая редакция		Новая редакция	
	тиреотропного гормона в крови		тиреотропного гормона в крови
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*	
Часто	Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липодистрофия, липоатрофия), сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия	Часто	Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липодистрофия, липоатрофия), сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия
Нечасто	Подагра, анорексия, понижение аппетита, снижение массы тела, повышение массы тела, гипергликемия, инсулинорезистентность, понижение концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение активности лактат-дегидрогеназы в крови	Нечасто	Подагра, анорексия, понижение аппетита, снижение массы тела, повышение массы тела, гипергликемия, инсулинорезистентность, понижение концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови
Нарушения психики		*Нарушения психики*	
Часто	Бессонница	Часто	Бессонница
Нечасто	Депрессия, дезориентация, тревога, нарушения сна, аномальные сновидения, ночные кошмары,	Нечасто	Депрессия, дезориентация, тревога, нарушения сна, патологические сновидения, ночные

Старая редакция		Новая редакция	
	снижение либидо		кошмары, снижение либидо
Редко	Спутанность сознания, смены настроения, беспокойство	Редко	Спутанность сознания, смены настроения, беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы		*Нарушения со стороны нервной системы*	
Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, головокружение	Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, головокружение
Нечасто	Заторможенность, парестезия, гипестезия, дисгевзия, нарушения внимания, нарушения памяти, сонливость	Нечасто	Заторможенность, парестезия, гипестезия, дисгевзия, нарушения внимания, нарушения памяти, сонливость
Редко	Обморок, судороги, агевзия, нарушение ритма фаз сна	Редко	Обморок, судороги, агевзия, нарушение ритма фаз сна
Нарушения со стороны органа зрения		*Нарушения со стороны органа зрения*	
Нечасто	Гиперемия конъюнктивы, сухость слизистой оболочки глаз	Нечасто	Гиперемия конъюнктивы, сухость слизистой оболочки глаз
Редко	Нарушение зрения	Редко	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		*Нарушения со стороны органа слуха и равновесия*	
Нечасто	Вестибулярное головокружение	Нечасто	Вестибулярное головокружение
Нарушения со стороны сердца		*Нарушения со стороны сердца*	
Нечасто	Инфаркт миокарда,	Нечасто	Инфаркт миокарда,

Старая редакция		Новая редакция	
	стенокардия, увеличения зубца QT на электрокардиограмме, тахикардия		стенокардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, тахикардия
Редко	Острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения	Редко	Острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов		*Нарушения со стороны сосудов*	
Нечасто	Повышение артериального давления, «приливы»	Нечасто	Повышение артериального давления, «приливы»
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*	
Нечасто	Одышка, кашель, носовое кровотечение, першение в горле	Нечасто	Одышка, кашель, носовое кровотечение, першение в горле
Редко	Ринорея	Редко	Ринорея
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*	
Очень часто	Диарея	Очень часто	Диарея
Часто	Тошнота, рвота, боль в области живота, повышение активности амилазы в крови, диспепсия, вздутие живота, метеоризм	Часто	Тошнота, рвота, боль в области живота, повышение активности амилазы в крови, диспепсия, вздутие живота, метеоризм
Нечасто	Панкреатит, гастрит, гастроэзофагеальный	Нечасто	Панкреатит, гастрит, гастроэзофагеальный

Старая редакция		Новая редакция	
	рефлюкс, афтозный стоматит, позывы к рвоте, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в области живота, запор, повышение активности липазы, отрыжка, нарушение чувствительности в ротовой полости		рефлюкс, афтозный стоматит, позывы к рвоте, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в области живота, запор, повышение активности липазы, отрыжка, нарушение чувствительности в ротовой полости
Редко	Стоматит, рвота с кровью, хейлит, сухость слизистой оболочки губ, налет на языке	Редко	Стоматит, рвота с кровью, хейлит, сухость слизистой оболочки губ, налет на языке
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*	
Часто	Повышение активности аланинамино-трансферазы	Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы
Нечасто	Гепатит, цитолитический гепатит, стеатоз печени, гепатомегалия, повышение активности трансаминазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гамма-	Нечасто	Гепатит, цитолитический гепатит, стеатоз печени, гепатомегалия, повышение активности трансаминазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гамма-

Старая редакция		Новая редакция	
	глутамилтрансферазы		глутамилтрансферазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*	
Часто	Сыпь (в том числе макулярная, макулопапулёзная, папулезная, эритематозная и зудящая), зуд	Часто	Сыпь (в том числе макулярная, макулопапулёзная, папулезная, эритематозная и зудящая), зуд
Нечасто	Ангионевротический отек, генерализованная сыпь, аллергический дерматит, крапивница, экзема, эритема, гипергидроз, ночная потливость, алопеция, акне, сухость кожи, пигментация ногтей	Нечасто	Ангионевротический отек, генерализованная сыпь, аллергический дерматит, крапивница, экзема, эритема, гипергидроз, ночная потливость, алопеция, акне, сухость кожи, пигментация ногтей
Редко	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, дерматит, себорейный дерматит, повреждения кожи, ксеродермия	Редко	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, дерматит, себорейный дерматит, повреждения кожи, ксеродермия
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзентематозный пустулез	Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез

Старая редакция		Новая редакция	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*	
Нечасто	Миалгия, остеонекроз, мышечные спазмы, мышечная слабость, артралгия, боль в конечностях, остеопороз, повышение активности креатинфосфокиназы в крови	Нечасто	Миалгия, остеонекроз, мышечные спазмы, мышечная слабость, артралгия, боль в конечностях, остеопороз, повышение активности креатинфосфокиназы в крови
Редко	Скелетно-мышечная скованность, артрит, скованность в суставах	Редко	Скелетно-мышечная скованность, артрит, скованность в суставах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*	
Нечасто	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, почечнокаменная болезнь, повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, поллакиурия	Нечасто	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, почечнокаменная болезнь, повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, поллакиурия
Редко	Снижение почечного клиренса креатинина	Редко	Снижение почечного клиренса креатинина
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*	
Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия	Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия

Старая редакция		Новая редакция	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		*Общие расстройства и нарушения в месте введения*	
Часто	Астения, усталость	Часто	Астения, усталость
Нечасто	Лихорадка, боль в грудной клетке, периферический отек, недомогание, ощущение жара, раздражительность, боль	Нечасто	Лихорадка, боль в грудной клетке, периферический отек, недомогание, ощущение жара, раздражительность, боль
Редко	Озноб, плохое самочувствие, ксероз кожи	Редко	Озноб, плохое самочувствие, ксероз кожи

Описание некоторых побочных действий

Сыпь

В клинических исследованиях в основном наблюдалась сыпь легкой или средней степени. Сыпь чаще всего появлялась в течение первых четырех недель терапии и исчезала при продолжении приема препарата. При развитии кожных реакций тяжелой степени см. раздел «Особые указания».

В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших терапию, сыпь, независимо от ее причины, более часто возникала при приеме схем лечения, содержащих препарат ПРЕЗИСТА® и ралтегравир, чем при приеме препарата ПРЕЗИСТА® без ралтегравира или

Описание некоторых побочных действий

Сыпь

В клинических исследованиях в основном наблюдалась сыпь легкой или средней степени. Сыпь чаще всего появлялась в течение первых четырех недель терапии и исчезала при продолжении приема препарата. При развитии кожных реакций тяжелой степени см. раздел «Особые указания».

В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших терапию, сыпь, независимо от ее причины, более часто возникала при приеме схем лечения, содержащих препарат ПРЕЗИСТА® и ралтегравир, чем при приеме препарата ПРЕЗИСТА® без ралтегравира или

Старая редакция	Новая редакция
ралтегравира без препарата ПРЕЗИСТА®. Сыпь, обусловленная приемом препарата, появлялась со сходной частотой. Возникавшая в клинических исследованиях сыпь была легкой и средней степени и не приводила к прекращению терапии.	ралтегравира без препарата ПРЕЗИСТА®. Сыпь, обусловленная приемом препарата, появлялась со сходной частотой. Возникавшая в клинических исследованиях сыпь была легкой и средней степени и не приводила к прекращению терапии.
Липодистрофия	*Липодистрофия*
Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает перераспределение жира (липодистрофию) у пациентов с ВИЧ. Липодистрофия проявлялась в виде потери периферического и лицевого подкожного жира, увеличения внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофии молочных желез и накопления дорсоцервикального жира («бычий горб»).	Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает перераспределение жира (липодистрофию) у пациентов с ВИЧ. Липодистрофия проявлялась в виде потери периферического и лицевого подкожного жира, увеличения внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофии молочных желез и накопления дорсоцервикального жира («бычий горб»).
Нарушения со стороны обмена веществ	*Нарушения со стороны обмена веществ*
Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает нарушения обмена веществ, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.	Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает нарушения обмена веществ, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани	*Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани*
Повышение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миозит	Повышение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миозит

Старая редакция	Новая редакция
и рабдомиолиз (редко) отмечались при использовании ингибиторов протеазы, особенно в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.	и рабдомиолиз (редко) отмечались при использовании ингибиторов протеазы, особенно в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.
Были отмечены случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, с заболеванием ВИЧ на поздней стадии или длительное время получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Частота возникновения остеонекроза неизвестна.	Были отмечены случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, с заболеванием ВИЧ на поздней стадии или длительное время получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Частота возникновения остеонекроза неизвестна.
Синдром иммунной реактивации	*Синдром восстановления иммунитета*
У пациентов с ВИЧ и тяжелой степенью иммунодефицита в момент начала комбинированной антиретровирусной терапии могут возникать воспалительные реакции на бессимптомно протекающие или остаточные инфекции. Также наблюдались аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса). Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.	У пациентов с ВИЧ и тяжелой степенью иммунодефицита в момент начала комбинированной антиретровирусной терапии могут возникать воспалительные реакции на бессимптомно протекающие или остаточные инфекции. Также наблюдались аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса). Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.
Кровотечения у больных гемофилией	*Кровотечения у больных гемофилией*
Наблюдалось увеличение частоты спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, получающих	Наблюдалось увеличение частоты спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, получающих

Старая редакция	Новая редакция
антиретровирусные ингибиторы протеазы. *Пациенты с коинфекциями вирусного гепатита В и/или С* У пациентов с данными инфекциями чаще обнаруживалось повышение активности печеночных трансаминаз, чем у пациентов без сопутствующих вирусных гепатитов В или С.	антиретровирусные ингибиторы протеазы. *Пациенты с коинфекциями вирусом гепатита В и/или С* У пациентов с данными инфекциями чаще обнаруживалось повышение активности печеночных трансаминаз, чем у пациентов без сопутствующих вирусных гепатитов В или С.
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	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Дарунавир, применяемый в комбинации с ритонавиром, является ингибитором изоферментов CYP3A, CYP2D6 и Р-гликопротеина. Одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментами CYP3A, CYP2D6 и переносятся Р-гликопротеином, может вызывать повышение концентраций таких препаратов в плазме, что, в свою очередь, может быть причиной усиления или пролонгирования терапевтического эффекта, а также причиной появления побочных эффектов.

Старая редакция	Новая редакция
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 (перорально), триазолам, цизаприд, пимозид, сертиндол и алкалоиды спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), комбинация лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, хинидин, лидокаин при системном введении, симвастатин, ловастатин. 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	

Старая редакция	Новая редакция
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 *Ингибиторы переноса молекулярной цепочки интегразы*	***Рекомендации по одновременному применению с другими антиретровирусными препаратами*** *Ингибиторы интегразы* *Долутегравир* Комбинация препаратов ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) не оказывала клинически значимого эффекта на концентрацию долутегравира в плазме. Сравнение результатов исследований с ретроспективными фармакокинетическими данными показало, что долутегравир не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику дарунавира. При одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и

Старая редакция	Новая редакция
	долутегравира не требуется коррекции дозы. *Элвитегравир* При одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и элвитегравира, доза элвитегравира должна составлять 150 мг 1 раз в сутки. Фармакокинетические данные и рекомендации по дозированию при применении других доз дарунавира, а также при применении с комбинацией элвитегравир/кобицистат, отсутствуют. Поэтому не рекомендуется одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир в дозах, отличных от 600/100 мг 2 раза в сутки, и элвитегравира. Не рекомендуется одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и элвитегравира в присутствии кобицистата.
Ралтегравир На основании результатов ряда клинических исследований предположено, что ралтегравир может вызывать незначительное снижение	*Ралтегравир* На основании результатов ряда клинических исследований предположено, что ралтегравир может вызывать незначительное снижение

Старая редакция	Новая редакция
концентрации дарунавира в плазме крови. В настоящее время влияние ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме крови не представляется клинически значимым. Не требуется коррекции дозы препарата ПРЕЗИСТА® при совместном применении с низкой дозой ритонавира и ралтегравиром.	концентрации дарунавира в плазме крови. В настоящее время влияние ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме крови не представляется клинически значимым. Не требуется коррекции дозы препарата ПРЕЗИСТА® при совместном применении с низкой дозой ритонавира и ралтегравиром.
Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы	*Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы*
Диданозин	*Диданозин*
Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в день) одновременно с диданозином может использоваться без коррекции дозы.	Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) 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.	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	*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	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

Старая редакция	Новая редакция
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*	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* *Делавирдин* Одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и делавирдина может привести к увеличению концентрации дарунавира

Старая редакция	Новая редакция
	и делавирдина вследствие ингибирования изофермента CYP3A. Подходящие дозы комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и делавирдина не установлены. Не рекомендуется одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и делавирдина.
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.	*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	*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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*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.	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	*Рилпивирин*

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*Ингибиторы протеазы*
Ритонавир	*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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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	*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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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**	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*** Препараты, снижающие кислотность

Старая редакция	Новая редакция
	желудочного сока *Антацидные препараты (гидроксид алюминия/магния, карбонат кальция)* Не ожидается взаимодействия между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир и антацидными препаратами. Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир и антацидные препараты могут применяться одновременно без коррекции дозы. *Н2-гистаминовых рецепторов блокаторы (циметидин, фамотидин, низатидин, ранитидин)* Одновременное применение ранитидина (150 мг 2 раза в сутки) и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) не оказывало влияния на концентрацию дарунавира в плазме. Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир и антагонисты H_2-рецепторов могут применяться одновременно без коррекции дозы. *Ингибиторы протонной помпы (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол)* Одновременное применение омепразола (20 мг в сутки) и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) не оказывало влияния на концентрацию

Старая редакция	Новая редакция
	дарунавира в плазме. Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир и ингибиторы протонной помпы могут применяться одновременно без коррекции дозы. Антагонисты альфа 1-адренорецепторов (альфузозин) Концентрация альфузозина в плазме может повыщаться при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Одновременное применение альфузозина и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано. Антиангинальные средства (ранолазин) Концентрация ранолазина в плазме может повышаться при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир вследствие ингибирования изоферментов CYP3A. Одновременное применение ранолазина и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано.
Антиаритмические средства (бепридил, системный лидокаин, хинидин, амиодарон, флекаинид, пропафенон)	Антиаритмические средства (бепридил, дизопирамид, дронедарон, мексилетин, системный лидокаин, хинидин, амиодарон, флекаинид,

Старая редакция	Новая редакция
	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.	Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир может увеличивать концентрации в сыворотке данных антиаритмических средств. При одновременном применении указанной комбинации и перечисленных антиаритмических средств рекомендуется соблюдать осторожность и, по возможности, проводить мониторинг концентраций этих средств в плазме. Противопоказано одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с амиодароном, бепридилом, дронедароном, хинидином и лидокаином при системном введении.
Дигоксин	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	Во всех исследованиях по взаимодействию комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и однократной дозы дигоксина (0,4 мг) было показано увеличение конечной концентрации дигоксина в плазме на 77%. Рекомендуется первоначально назначать минимальную дозу дигоксина и измерять его концентрацию в сыворотке крови для получения желаемого клинического

Старая редакция	Новая редакция
эффекта при одновременном назначении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.	эффекта при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.
Антикоагулянты	Антикоагулянты
	Апиксабан, дабигатран, ривароксабан
	При одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и вышеперечисленных антикоагулянтов концентрация антикоагулянта в плазме может повышаться вследствие ингибирования изофермента CYP3A или Р-гликопротеина. Рекомендуемая доза апиксабана при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир составляет 2,5 мг 2 раза в сутки. Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и дабигатран следует применять с осторожностью и не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Не рекомендуется одновременно применять комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и ривароксабан.
	Варфарин
Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир может влиять на концентрации варфарина в плазме. При одновременном применении варфарина и этой комбинации	Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир может влиять на концентрации варфарина в плазме. При одновременном применении варфарина и этой комбинации

Старая редакция	Новая редакция
рекомендуется проводить мониторинг международного нормализованного отношения.	рекомендуется проводить мониторинг международного нормализованного отношения.
Противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин)	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.	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	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 иняться их терапевтические и е эффекты. ся изоферментом CYP3A4. енный прием препаратов, ПРЕЗИСТА®/ритонавир не требуется. При необходимости одновременного применения комбинации

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.
	Антигистаминные препараты *Астемизол, терфенадин* При одновременном применении данных антигистаминных препаратов с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир концентрация антигистаминных средств в плазме может повышаться. Одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с астемизолом и терфенадином противопоказано.
Противомалярийные препараты При исследовании взаимодействия между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в день) и комбинацией артеметер/лумефантрин (80/480 мг, 6	Противомалярийные препараты При исследовании взаимодействия между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и комбинацией артеметер/лумефантрин (80/480 мг, 6

Старая редакция	Новая редакция
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, уменьшалась 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. <u>Антидепрессанты (тразодон, дезипрамин)</u>	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, уменьшалась 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. <u>Антидепрессанты</u> *Пароксетин и сертралин* 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

Старая редакция	Новая редакция
	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. *Амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, 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, снижение артериального давления, обморок. В случае необходимости совместного применения указанных препаратов и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир	Совместное применение ПРЕЗИСТА®/ритонавира с вышеперечисленными антидепрессантами может вызывать увеличение концентрации антидепрессанта в плазме вследствие ингибирования изоферментов CYP2D6 и/или CYP3A4. Это может вызвать такие побочные эффекты, как тошнота, головокружение, снижение артериального давления, обморок. В

Старая редакция	Новая редакция
следует соблюдать осторожность и рассмотреть возможность применения меньших доз тразодона и дезипрамина.	случае необходимости совместного применения указанных препаратов и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента, может потребоваться коррекция дозы антидепрессанта.
Бензодиазепины (мидазолам парентерально)	Седативные/снотворные препараты *Буспирон, клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, мидазолам, триазолам, золдипем*
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.	Совместное применение ПРЕЗИСТА®/ритонавира с данными седативными/снотворными препаратами может привести к увеличению их концентрации в плазме вследствие ингибирования изоферментов CYP3A. При совместном применении рекомендуется проводить клинический мониторинг и рассмотреть возможность снижения дозы седативного/снотворного препарата. При совместном применении с парентерально вводимым мидазоламом следует проводить тщательный клинический мониторинг и принимать срочные меры в случае угнетения дыхания или длительной седации. Следует рассмотреть

Старая редакция	Новая редакция
	возможность снижения дозы парентерально вводимого мидазолама, особенно в случае применения более одной дозы мидазолама. Применение ПРЕЗИСТА®/ритонавира с пероральным мидазоламом или триазоламом 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.	Нейролептики *Пимозид* При одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и пимозида возможно повышение коцентрации пимозида в плазме за счет ингибирования изоферментов CYP3A и CYP2D6. Одновременное применение пимозида и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано. *Сертиндол* Одновременное применение сертиндола и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано. *Рисперидон, тиоризадин* При совместном применении рисперидона или тиоризадина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир их концентрации в плазме могут увеличиваться, вследствие чего при совместном применении следует

Старая редакция	Новая редакция
	снижать дозы рисперидона и тиоризадина. *Кветиапин* При совместном применении кветиапина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир концентрация кветиапина в плазме может увеличиваться за счет ингибирования изофермента CYP3A препаратом ПРЕЗИСТА®. Одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и кветиапина противопоказано, поскольку это может привести к увеличению токсичности, связанной с кветиапином. Повышение концентрации кветиапина в плазме крови может привести к коме.
<u>Колхицин</u> 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	<u>Колхицин</u> 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 сутки (или 0,3 мг два раза в сутки). Пациентам со сниженной функцией почек или печени колхицин при совместном применении с ПРЕЗИСТА®/ритонавиром противопоказан. Блокаторы "медленных" кальциевых каналов (амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил) Концентрации в плазме блокаторов "медленных" кальциевых каналов могут повышаться при их одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир за счет ингибирования изоферментов CYP3A и/или CYP2D6. В таких случаях необходимо внимательно

Старая редакция	Новая редакция
	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.	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.	Дексаметазон (для системного применения) 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	Бозентан При одновременном применении бозентана и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир может

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<u>Флутиказон, будесонид</u> При одновременном применении ингаляционного флутиказона и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир концентрация флутиказона в плазме может увеличиваться. Аналогичное взаимодействие может наблюдаться при применении других глюкокортикостероидов,	<u>Флутиказон, будесонид, преднизон</u> При одновременном применении системного или ингаляционного/назального будесонида, флутиказона или преднизона и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир концентрации данных глюкокортикостероидов в плазме могут увеличиваться.

Старая редакция	Новая редакция
метаболизируемых ферментом CYP3A4, например будесонида. Целесообразно использовать препараты, альтернативные флутиказону, не являющиеся субстратом CYP3A4 (например, беклометазон).	Одновременное применение может повысить риск развития системных эффектов кортикостероидных препаратов, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников. При одновременном применении преднизона и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир следует проводить клинический мониторинг. Следует рассмотреть альтернативные варианты лечения, особенно для долгосрочного применения.
Противовирусные препараты прямого действия	Противовирусные препараты прямого действия
Ингибиторы NS3-4A протеазы гепатита С	Ингибиторы NS3-4A протеазы гепатита С
Боцепревир	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.	В исследовании по взаимодействию между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и боцепревиром (800 мг 3 раза в сутки), концентрация дарунавира уменьшалась на 44%, а концентрация боцепревира уменьшалась на 32%. Таким образом, не рекомендуется применять комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир совместно с боцепревиром.
Телапревир	Телапревир
В исследованиях взаимодействия	В исследованиях взаимодействия

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. Симепревир При одновременном применении симепревира и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир (800/100 мг в сутки) концентрации дарунавира и симепревира в плазме повышались за счет ингибирования изоферментов CYP3A. В клинических исследованиях взаимодействия комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и симепревира концентрация симепревира в плазме увеличивалась в 2,59 раз, концентрация дарунавира увеличивалась в 1,18 раз. Не рекомендуется применять одновременно симепревир и комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир.
<u>Растительные препараты</u> Препараты, содержащие экстракт	<u>Растительные препараты</u> *Препараты, содержащие экстракт*

Старая редакция	Новая редакция
зверобоя продырявленного Экстракт зверобоя продырявленного понижает концентрации дарунавира и ритонавира в плазме крови (индукция ферментов печени). Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир не должна применяться совместно с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного. В случае, если пациент начал принимать препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, необходимо прекратить их прием и, по возможности, проверить титры вирусов. Концентрация дарунавира (как и концентрация ритонавира) может увеличиваться после прекращения приема препаратов, содержащих экстракт зверобоя продырявленного. Такой эффект может сохраняться в течение двух недель после отмены препаратов, содержащих экстракт зверобоя продырявленного. Препараты из группы статинов В метаболизме статинов, таких как симвастатин, розувастин и ловастатин,	*зверобоя продырявленного* Экстракт зверобоя продырявленного понижает концентрации дарунавира и ритонавира в плазме крови (индукция ферментов печени). Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир не должна применяться совместно с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного. В случае, если пациент начал принимать препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, необходимо прекратить их прием и, по возможности, проверить титры вирусов. Концентрация дарунавира (как и концентрация ритонавира) может увеличиваться после прекращения приема препаратов, содержащих экстракт зверобоя продырявленного. Такой эффект может сохраняться в течение двух недель после отмены препаратов, содержащих экстракт зверобоя продырявленного. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин) В метаболизме статинов, таких как

Старая редакция	Новая редакция
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.	симвастатин и ловастатин, большую роль играют изоферменты CYP3A, поэтому их концентрации в плазме могут существенно увеличиваться при использовании одновременно с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Повышенные концентрации статинов могут вызывать миопатию, включая рабдомиолиз. Применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир одновременно с ловастатином или симвастатином противопоказано.
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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 применения 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.	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	Исследование взаимодействия между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир

Старая редакция	Новая редакция
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.	(800/100 мг в сутки) и питавастатином (4 мг в сутки) выявило понижение концентрации питавастатина в плазме, которое не считается клинически значимым. Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир и питавастатин могут применяться одновременно без коррекции дозы.
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.	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)	Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, сиролимус)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. Одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и эверолимуса не рекомендуется.
Кетоконазол, итраконазол, клотримазол и вориконазол	Кетоконазол, итраконазол, позаконазол, клотримазол и вориконазол
Кетоконазол, итраконазол, клотримазол и вориконазол являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A, а также его субстратами. Системное применение кетоконазола, итраконазола, клотримазола 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	Кетоконазол, итраконазол, позаконазол, клотримазол и вориконазол являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A, а некоторые из них являются также его субстратами. Системное применение данных противогрибковых препаратов одновременно с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может приводить к повышению концентраций дарунавира в плазме. С другой стороны, эта комбинация может повышать концентрации в плазме некоторых из этих противогрибковых средств. Это было подтверждено исследованием

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. При одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и позаконазола рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента. Концентрации вориконазола в плазме могут снижаться при совместном применении с дарунавиром/ритонавиром.
Вориконазол не следует применять одновременно с дарунавиром/ритонавиром, одновременное применение возможно только в том случае, если потенциальная польза от применения вориконазола превышает потенциальный риск.	Вориконазол не следует применять одновременно с дарунавиром/ритонавиром, одновременное применение возможно только в том случае, если потенциальная польза от применения вориконазола превышает потенциальный риск.
При совместном применении клотримазола и комбинации	При совместном применении клотримазола и комбинации

Старая редакция	Новая редакция
дарунавир/ритонавир следует соблюдать осторожность, а также рекомендуется проводить постоянное клиническое наблюдение за пациентом.	дарунавир/ритонавир следует соблюдать осторожность, а также рекомендуется проводить постоянное клиническое наблюдение за пациентом.
Бета-адреноблокаторы (метопролол, тимолол)	Бета-адреноблокаторы (карведилол, метопролол, тимолол)
Совместное применение бета-адреноблокаторов и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир может привести к увеличению концентрации бета-адреноблокаторов. При одновременном применении указанных препаратов и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир следует соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг, также может потребоваться снижение дозы бета-адреноблокаторов.	Совместное применение бета-адреноблокаторов и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир может привести к увеличению концентрации бета-адреноблокаторов за счет ингибирования изофермента CYP2D6. При одновременном применении указанных препаратов и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир следует соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг, также может потребоваться снижение дозы бета-адреноблокаторов.
Метадон	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	В исследовании влияния комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) на стабильную поддерживающую терапию метадоном, было показано уменьшение на 16% концентрации R-метадона в плазме. На основании фармакокинетических и клинических результатов, коррекции дозы метадона

Старая редакция	Новая редакция
во время начала терапии ПРЕЗИСТА®/ритонавир не требуется. Однако рекомендуется проводить клинический мониторинг, так как у некоторых пациентов поддерживающая терапия требует коррекции.	во время начала терапии ПРЕЗИСТА®/ритонавир не требуется. Однако рекомендуется проводить клинический мониторинг, так как у некоторых пациентов поддерживающая терапия требует коррекции.
Бупренорфин/налоксон	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.	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	Эстроген-содержащие пероральные контрацептивные средства
Результаты исследования по	Результаты исследования по

Старая редакция	Новая редакция
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.	взаимодействию между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и этинилэстрадиолом и норэтистероном свидетельствуют о том, что постоянная концентрация в плазме этинилэстрадиола и норэтистерона снижается соответственно на 44% и 14%. Следовательно, рекомендуется использовать альтернативные негормональные методы контрацепции.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)	Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)
При терапии эректильной дисфункции	*При терапии эректильной дисфункции (аванафил, силденафил, тадалафил, варденафил)*
В одном из исследований изучали концентрации силденафила после приема одной дозы этого препарата (100 мг), а также после приема 25 мг силденафила одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир (400 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. Одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и аванафила не рекомендуется.
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	*При терапии легочной артериальной гипертензии (силденафил, тадалафил)* Безопасная и эффективная доза силденафила для терапии легочной артериальной гипертензии при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир 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

Старая редакция	Новая редакция
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 дозе 20 мг 1 раз в день с возможным увеличением до 40 мг 1 раз в день на основании индивидуальной переносимости.	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 сутки с возможным увеличением до 40 мг 1 раз в сутки 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 дозе 20 мг 1 раз в день с возможным увеличением до 40 мг 1 раз в день на

Старая редакция	Новая редакция
	основании индивидуальной переносимости.
	Противотуберкулезные препараты
Рифабутин	*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 коррекции 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-дезацетилрифабути-на. 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	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 коррекции 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-дезацетилрифабути-на. При применении такой комбинации пациентам требуется уменьшение дозы рифабутина на 75% от обычной дозы 300 мг в сутки (например, 150 мг через день) и повышенный контроль

Старая редакция	Новая редакция
побочных эффектов рифабутина. Рифампицин Рифампицин является сильным индуктором изофермента CYP3A, и вызывает значимое снижение концентраций других ингибиторов протеазы, что может стать причиной вирусологической неудачи и развития резистентности. При попытках компенсировать данное снижение концентраций путем увеличения дозы других ингибиторов протеазы, принимаемых с низкой дозой ритонавира, наблюдались реакции со стороны печени (повышение активности ферментов печени). Совместное применение рифампицина и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано. 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	побочных эффектов рифабутина. *Рифампицин и рифапентин* Рифампицин и рифапентин являются индукторами изоферментов CYP3A и вызывают значимое снижение концентраций дарунавира, что может стать причиной утраты терапевтического эффекта препарата ПРЕЗИСТА®. При попытках компенсировать данное снижение концентраций путем увеличения дозы других ингибиторов протеазы, принимаемых с низкой дозой ритонавира, наблюдались реакции со стороны печени (повышение активности ферментов печени). Совместное применение рифампицина и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано. Совместное применение рифапентина и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется. Противоопухолевые препараты (дазатиниб, эверолимус, нилотиниб, винбластин, винкристин) При одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и данных противоопухолевых препаратов ожидается повышение коцентраций последних в плазме за

Старая редакция	Новая редакция
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.	счет ингибирования изоферментов CYP3A, что может вызвать нежелательные реакции, обычно связанные с приемом данных препаратов. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и данных противоопухолевых препаратов. Не рекомендуется одновременное применение эверолимуса и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Алкалоиды спорыньи (эрготамин, эргометрин, дигидроэрготамин, метилэргометрин) Концентрация алкалоидов спорыньи в плазме может повышаться при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Одновременное применение алкалоидов спорыньи и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано. Цизаприд Концентрация цизаприда в плазме может повышаться при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Одновременное применение цизаприда и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир

Старая редакция	Новая редакция
	противопоказано.
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	**Особые указания** Пациентов необходимо проинформировать о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ-инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ, в том числе половым путем. Пациентам следует разъяснить необходимость соблюдения соответствующих мер предосторожности. Пожилые пациенты: информация о лечении комбинацией 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

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Кожные реакции тяжелой степени</u> У 0,4% пациентов при приеме ПРЕЗИСТА® были зафиксированы кожные реакции тяжелой степени, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или увеличением активности печеночных трансаминаз. Синдром Стивенса-Джонсона	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. <u>Кожные реакции тяжелой степени</u> У 0,4% пациентов при приеме ПРЕЗИСТА® были зафиксированы кожные реакции тяжелой степени, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или увеличением активности печеночных трансаминаз. Синдром Стивенса-Джонсона

Старая редакция	Новая редакция
фиксировался 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, конъюктивитом, гепатитом и/или эозинофилией и др.) прием препарата ПРЕЗИСТА® необходимо немедленно прекратить.	фиксировался редко (< 0,1%). В пострегистрационном периоде токсический эпидермальный некролиз, DRESS синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) и острый генерализованный экзантематозный пустулез фиксировались очень редко (< 0,01%). 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, конъюктивитом, 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 средней степени, 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 (всех видов) наблюдалась у 10,3% пациентов, принимающих препарат ПРЕЗИСТА®. Сыпь в основном была легкой или средней степени, 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 независимо от наличия аллергии на сульфонамиды в анамнезе.	Дарунавир содержит сульфонамидную группу. Применение ПРЕЗИСТА® пациентами с аллергией на сульфонамиды должно производиться с осторожностью. В клинических исследованиях комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир степень и частота возникновения сыпи были одинаковы у пациентов независимо от наличия аллергии на сульфонамиды в анамнезе.
Пациенты с сопутствующими заболеваниями	Пациенты с сопутствующими заболеваниями
Пациенты с заболеваниями печени	*Пациенты с заболеваниями печени*
Данные по применению комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир у пациентов с	Данные по применению комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир у пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
тяжелым нарушением функции печени отсутствуют; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Основываясь на данных, что стабильные фармакокинетические параметры при применении дарунавира у пациентов с легким и умеренной степени нарушением функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) сравнимы с параметрами у здоровых лиц, коррекции дозы пациентам с легким и умеренной степени нарушением функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) 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	тяжелым нарушением функции печени отсутствуют; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Основываясь на данных, что стабильные фармакокинетические параметры при применении дарунавира у пациентов с легким и умеренной степени нарушением функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) сравнимы с параметрами у здоровых лиц, коррекции дозы пациентам с легким и умеренной степени нарушением функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) 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

Старая редакция	Новая редакция
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*	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*

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
Больных гемофилией, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, следует проинформировать о возможности усиления кровотечений.	Больных гемофилией, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, следует проинформировать о возможности усиления кровотечений.
Гипергликемия	Сахарный диабет/гипергликемия
У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включая ингибиторы протеазы, описаны впервые выявленные случаи сахарного диабета, гипергликемия или ухудшение течения уже существующего сахарного диабета. У некоторых из этих пациентов гипергликемия была тяжелой и в ряде случаев сопровождалась кетоацидозом. У многих пациентов имели место сопутствующие заболевания, некоторые из которых требовали лечения препаратами, способствующими развитию сахарного диабета или гипергликемии.	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	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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
Остеонекроз	Остеонекроз
Несмотря на многофакторную этиологию (использование глюкокортикостероидных гормонов, употребление алкоголя, тяжелая	Несмотря на многофакторную этиологию (использование глюкокортикостероидных гормонов, употребление алкоголя, тяжелая

Старая редакция	Новая редакция
степень иммуносупрессии, повышенный индекс массы тела), были отмечены случаи остеонекроза, в особенности у пациентов с заболеванием ВИЧ на поздней стадии и/или у пациентов, длительное время получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости незамедлительного посещения врача в случае появления болей в суставах, скованности в суставах или затруднения движений.	степень иммуносупрессии, повышенный индекс массы тела), были отмечены случаи остеонекроза, в особенности у пациентов с заболеванием ВИЧ на поздней стадии и/или у пациентов, длительное время получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости незамедлительного посещения врача в случае появления болей в суставах, скованности в суставах или затруднения движений.
Синдром иммунной реактивации	Синдром восстановления иммунитета
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	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

Старая редакция	Новая редакция
ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную Pneumocystis (carinii) jiroveci. Необходимо определять тяжесть любых симптомов воспаления и проводить соответствующую терапию. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также отмечались при возникновении иммунной реактивации. Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.	ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную Pneumocystis jiroveci. Необходимо определять тяжесть любых симптомов воспаления и проводить соответствующую терапию. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также отмечались при возникновении воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.
<u>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</u> 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	<u>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</u> Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изоферментов CYP3A и CYP2D6, а также ингибиторами Р-гликопротеина. Одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и других препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментами CYP3A, CYP2D6 и переносятся Р-гликопротеином может приводить к повышению концентрации таких препаратов в плазме, вследствие чего могут

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон»

Общество с ограниченной ответственностью «Джонсон & Джонсон» ОГРН 1027739502940 * МОСКВА *

Полякова М.В.