МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002329-170516
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 (США)

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 170516 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Механизм действия Дарунавир является ингибитором димеризации и каталитической активности протеазы вируса иммунодефицита человека I-го типа (ВИЧ-1). Препарат избирательно ингибирует расщепление полипротеинов Gag-Pol ВИЧ в инфицированных вирусами клетках, предотвращая образование полноценных вирусных частиц. Дарунавир прочно связывается с протеазой ВИЧ-1 (K_D $4,5\times10^{-12}$ М). Дарунавир устойчив к эффектам мутаций, вызывающим резистентность к ингибиторам протеазы. Дарунавир не ингибирует ни одну из 13 исследованных клеточных протеаз человека.	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Механизм действия Дарунавир является ингибитором димеризации и каталитической активности протеазы вируса иммунодефицита человека I-го типа (ВИЧ-1). Препарат избирательно ингибирует расщепление полипротеинов Gag-Pol ВИЧ в инфицированных вирусами клетках, предотвращая образование полноценных вирусных частиц. Дарунавир прочно связывается с протеазой ВИЧ-1 (K_D $4,5\times10^{-12}$ М). Дарунавир устойчив к эффектам мутаций, вызывающим резистентность к ингибиторам протеазы. Дарунавир не ингибирует ни одну из 13 исследованных клеточных протеаз человека.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетика Фармакокинетические свойства дарунавира, применявшегося в комбинации с ритонавиром, изучались у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Концентрации дарунавира в плазме были выше у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, чем у здоровых людей. Это различие можно объяснить более высокими концентрациями альфа-1-кислого гликопротеина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, что приводит к увеличению количества дарунавира, связанного с альфа-1-кислым гликопротеином плазмы. Дарунавир метаболизируется в основном изоферментами CYP3A. Ритонавир ингибирует изоферменты CYP3A печени и, тем самым, существенно повышает концентрацию дарунавира в плазме. <u>Всасывание</u> После приема внутрь дарунавир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация дарунавира в плазме в присутствии низкой дозы ритонавира достигается через 2,5 – 4,0 ч. Абсолютная биодоступность одной дозы дарунавира (600 мг) при приеме внутрь составила около 37% и увеличилась примерно до 82% в присутствии ритонавира (100 мг два раза в сутки). Общее влияние ритонавира на биодоступность дарунавира состояло в примерно 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после одного приема внутрь 600 мг дарунавира в комбинации с ритонавиром (100 мг два раза в сутки). При приеме натощак относительная биодоступность дарунавира в присутствии низкой	***Фармакокинетика*** Фармакокинетические свойства дарунавира, применявшегося в комбинации с ритонавиром, изучались у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Концентрации дарунавира в плазме были выше у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, чем у здоровых людей. Это различие можно объяснить более высокими концентрациями альфа-1-кислого гликопротеина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, что приводит к увеличению количества дарунавира, связанного с альфа-1-кислым гликопротеином плазмы. Дарунавир метаболизируется в основном изоферментами CYP3A. Ритонавир ингибирует изоферменты CYP3A печени и, тем самым, существенно повышает концентрацию дарунавира в плазме. <u>Всасывание</u> После приема внутрь дарунавир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация дарунавира в плазме (C_{max}) в присутствии низкой дозы ритонавира достигается через 2,5 – 4,0 ч. Абсолютная биодоступность одной дозы дарунавира (600 мг) при приеме внутрь составила около 37% и увеличилась примерно до 82% в присутствии ритонавира (100 мг два раза в сутки). Общее влияние ритонавира на биодоступность дарунавира состояло в примерно 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после одного приема внутрь 600 мг дарунавира в комбинации с ритонавиром (100 мг два раза в сутки). При приеме натощак относительная биодоступность дарунавира в присутствии низкой дозы ритонавира была на 30% ниже, чем при приеме во время еды. Следовательно, препарат

Старая редакция	Новая редакция
дозы ритонавира была на 30% ниже, чем при приеме во время еды. Следовательно, препарат ПРЕЗИСТА® нужно принимать вместе с ритонавиром во время еды. Характер пищи не влиял на концентрации дарунавира в плазме. Распределение Около 95% дарунавира связывается с белками плазмы, преимущественно с альфа-1-кислым гликопротеином. Метаболизм В экспериментах *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир метаболизируется преимущественно в печени системой цитохрома P450, почти исключительно изоферментом CYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ^{14}C-дарунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после одного приема 400 мг дарунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного дарунавира. У человека идентифицировано по меньшей мере 3 окислительных метаболита дарунавира; активность всех этих метаболитов в отношении дикого типа ВИЧ составляла менее 1/10 от активности самого дарунавира. Выведение После однократного приема 400 мг ^{14}C-дарунавира и 100 мг ритонавира около 79,5% и 13,9% радиоактивности обнаруживалось в кале и моче соответственно. На долю неизмененного дарунавира пришлось около 41,2% и 7,7% радиоактивности в кале и моче соответственно. Конечный период полувыведения дарунавира составил около 15 ч при его при-	ПРЕЗИСТА® нужно принимать вместе с ритонавиром во время еды. Характер пищи не влиял на концентрации дарунавира в плазме. Распределение Около 95% дарунавира связывается с белками плазмы, преимущественно с альфа-1-кислым гликопротеином. Метаболизм В экспериментах *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир метаболизируется преимущественно в печени системой цитохрома P450, почти исключительно изоферментом CYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ^{14}C-дарунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после одного приема 400 мг дарунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного дарунавира. У человека идентифицировано по меньшей мере 3 окислительных метаболита дарунавира; активность всех этих метаболитов в отношении дикого типа ВИЧ составляла менее 1/10 от активности самого дарунавира. Выведение После однократного приема 400 мг ^{14}C-дарунавира и 100 мг ритонавира около 79,5% и 13,9% радиоактивности обнаруживалось в кале и моче соответственно. На долю неизмененного дарунавира пришлось около 41,2% и 7,7% радиоактивности в кале и моче соответственно. Конечный период полувыведения дарунавира составил около 15 ч при его приеме в комбинации с ритонавиром. Клиренс дарунавира после внутривенного введения 150 мг составил 32,8 л/ч (без ритонавира) и 5,9 л/ч в присут-

Старая редакция	Новая редакция
еме в комбинации с ритонавиром. Клиренс дарунавира после внутривенного введения 150 мг составил 32,8 л/ч (без ритонавира) и 5,9 л/ч в присутствии низкой дозы ритонавира. Особые группы пациентов *Дети* Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у детей в возрасте от 6 до 18 лет и массой не менее 20 кг сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки. Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у детей в возрасте от 3 до 6 лет и массой от 10 кг до 20 кг сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки. *Пожилые пациенты* Популяционный фармакокинетический анализ у ВИЧ-инфицированных пациентов показал отсутствие значимых различий фармакокинетических параметров дарунавира в возрастной группе 18 - 75 лет (в этот анализ были включены 12 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 65 лет и старше). *Половые различия* Популяционный фармакокинетический анализ выявил несколько более высокие (16,8%) концентрации дарунавира у ВИЧ-инфицированных женщин, чем у ВИЧ-инфицированных мужчин. Данное различие не является клинически значимым. *Пациенты с нарушениями функции почек*	ствии низкой дозы ритонавира. Особые группы пациентов *Дети* Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у детей в возрасте от 6 до 18 лет и массой не менее 20 кг сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки. Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у детей в возрасте от 3 до 6 лет и массой от 10 кг до 20 кг сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки. Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у детей в возрасте от 12 до 18 лет и массой не менее 40 кг и фармакокинетика у детей в возрасте от 3 до 18 лет сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки. *Пожилые пациенты* Популяционный фармакокинетический анализ у ВИЧ-инфицированных пациентов показал отсутствие значимых различий фармакокинетических параметров дарунавира в возрастной группе 18 - 75 лет (в этот анализ были включены 12 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 65 лет и старше). *Половые различия* Популяционный фармакокинетический анализ выявил несколько более высокие (16,8%) концентрации дарунавира у ВИЧ-инфицированных женщин, чем у ВИЧ-инфицированных мужчин. Данное различие не является клинически значи-

Старая редакция	Новая редакция
Результаты исследования с использованием ^{14}C-дарунавира в комбинации с ритонавиром показали, что около 7,7% принятой дозы дарунавира экскретировалось с мочой в неизмененном виде. У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетику дарунавира не изучали, но популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие значимого изменения фармакокинетических параметров дарунавира у ВИЧ-инфицированных пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек (клиренс сывороточного креатинина 30-60 мл/мин, n = 20). *Пациенты с нарушениями функции печени* Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с применением нескольких доз препарата ПРЕЗИСТА® в комбинации с ритонавиром (600/100 мг) два раза в день было показано, что стабильные фармакокинетические параметры дарунавира у пациентов с легким (класс А по Чайлд-Пью, n=8) и умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью, n=8) были сравнимы с таковыми параметрами у здоровых лиц. Эффект тяжелого нарушения функции печени на фармакокинетику дарунавира не изучался.	мым. *Пациенты с нарушениями функции почек* Результаты исследования с использованием ^{14}C-дарунавира в комбинации с ритонавиром показали, что около 7,7% принятой дозы дарунавира экскретировалось с мочой в неизмененном виде. У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетику дарунавира не изучали, но популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие значимого изменения фармакокинетических параметров дарунавира у ВИЧ-инфицированных пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек (клиренс сывороточного креатинина 30-60 мл/мин, n = 20). *Пациенты с нарушениями функции печени* Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с применением нескольких доз препарата ПРЕЗИСТА® в комбинации с ритонавиром (600/100 мг) два раза в день было показано, что стабильные фармакокинетические параметры дарунавира у пациентов с легким (класс А по Чайлд-Пью, n=8) и умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью, n=8) были сравнимы с таковыми параметрами у здоровых лиц. Эффект тяжелого нарушения функции печени на фармакокинетику дарунавира не изучался. *Беременность* При приеме комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки или 800/100 мг 1 раз в сутки в составе комбинированной антиретровирусной терапии, концентрации дарунавира и ритонавира в плазме крови были ниже при приеме во время бере-

Старая редакция	Новая редакция
	менности по сравнению с таковыми при приеме в послеродовой период. Однако, фармакокинетические параметры несвязанного (активного) дарунавира были снижены в меньшей степени, так как во время беременности наблюдается увеличение концентрации свободной фракции дарунавира по сравнению с таковой в послеродовом периоде. У женщин, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки в течение 2-го триместра беременности, средние значения C_{max}, AUC_{12h} (площадь под кривой «концентрация-время» за 12 ч. после приема препарата) и C_{min} (минимальная концентрация дарунавира в плазме) дарунавира были, соответственно, на 28%, 24% и 17% ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период. Во время 3-го триместра беременности C_{max}, AUC_{12h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 19% и 17% ниже и на 2% выше по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период. У женщин, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки в течение 2-го триместра беременности, средние значения C_{max}, AUC_{12h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 34%, 34% и 32% ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период. Во время 3-го триместра беременности C_{max}, AUC_{12h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 31%, 35% и 50% ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период.
С осторожностью - У пациентов с нарушением функции печени	**С осторожностью** - У пациентов с нарушением функции печени

Старая редакция	Новая редакция
легкой и средней степени (класс А и В по Чайлд-Пью). - У пациентов с аллергией к сульфонамидам.	легкой и средней степени (класс А и В по Чайлд-Пью). - У пациентов с аллергией к сульфонамидам. - У пациентов, которые во время беременности и в послеродовой период одновременно принимают препараты, которые могут уменьшать концентрацию дарунавира в плазме крови. - У пациентов пожилого возраста (от 65 лет и старше).
Применение при беременности и лактации Полноценных исследований дарунавира у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных не выявили у дарунавира токсической активности или негативного влияния на репродуктивную функцию и фертильность. Комбинацию препаратов ПРЕЗИСТА®/ритонавир можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза ее применения для будущей матери перевешивает потенциальный риск для плода. Неизвестно, способен ли дарунавир проникать в грудное молоко. Исследования на крысах показали, что препарат проникает в молоко. Учитывая возможность передачи ВИЧ с грудным молоком, а также риск серьезных побочных эффектов у грудных детей, связанный с воздействием на них дарунавира, ВИЧ-инфицированные женщины, получающие препарат ПРЕЗИСТА®, должны воздерживаться от грудного вскармливания.	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Полноценных исследований у беременных женщин по оценке влияния дарунавира на исход беременности не проводилось. Исследования на животных не выявили у дарунавира токсической активности или негативного влияния на репродуктивную функцию и фертильность. В исследованиях у крыс дарунавир не оказывал влияния на способность к размножению и фертильность. Для наблюдения за влиянием на плод и организм матери создан Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности (www.apregistry.com). Данный регистр является добровольным проспективным наблюдательным исследованием с целью сбора и оценки данных о влиянии приема антиретровирусных препаратов на исход беременности. Данные о применении дарунавира в первом триместре беременности достаточны для оценки его влияния на увеличение риска появления врожденных дефектов плода. К настоящему времени показано, что дарунавир не увеличивает риск возникновения врожденных дефектов плода. Комбинация дарунавир/ритонавир при совместном приеме с базовой терапией оценивалась в

Старая редакция	Новая редакция
	клиническом исследовании с участием 34 беременных женщин во время второго и третьего триместров беременности. Фармакокинетические данные показали, что концентрации дарунавира и ритонавира во время беременности были ниже, чем в послеродовым периоде (6-12 недель). Вирусологический ответ сохранялся в обеих группах на протяжении всего исследования. Отсутствовала вертикальная передача вируса от матери к младенцу у 29 пациенток, принимавших антиретровирусную терапию вплоть до родоразрешения. Комбинация дарунавир/ритонавир хорошо переносилась при приеме во время беременности и в послеродовой период. Профиль безопасности в данном исследовании был сопоставим с таковым у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ и принимающих комбинацию дарунавир/ритонавир. Комбинацию препаратов ПРЕЗИСТА®/ритонавир можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза ее применения для будущей матери перевешивает потенциальный риск для плода. Неизвестно, способен ли дарунавир проникать в грудное молоко. Исследования на крысах показали, что препарат проникает в молоко. Учитывая возможность передачи ВИЧ с грудным молоком, а также риск серьезных побочных эффектов у грудных детей, связанный с воздействием на них дарунавира, ВИЧ-инфицированные женщины, получающие препарат ПРЕЗИСТА®, должны воздерживаться от грудного вскармливания.
Способ применения и дозы Внутрь. Препарат ПРЕЗИСТА® всегда следу-	**Способ применения и дозы** Внутрь. Препарат ПРЕЗИСТА® всегда следует

Старая редакция

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

Пациенты должны быть проинструктированы о приеме препарата ПРЕЗИСТА® с низкой дозой ритонавира не позднее 30 минут после завершения еды.

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

Взрослые пациенты:

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

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

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

При невозможности проведения генотипических анализов, пациентам, ранее не получавшим ингибиторы протеазы, рекомендует-

Новая редакция

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

Пациенты должны быть проинструктированы о приеме препарата ПРЕЗИСТА® с низкой дозой ритонавира не позднее 30 минут после завершения еды.

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

Взрослые пациенты:

Пациенты, ранее не получавшие ингибиторы протеазы	**Пациенты, ранее получавшие ингибиторы протеазы**	
	не имеющие мутаций, вызывающих резистентность к дарунавиру* (с плазменным уровнем РНК ВИЧ-1 < 100 000 копий/мл и количеством CD4+ клеток ≥100 ×10^6/л)	**имеющие по крайней мере 1 мутацию, вызывающую резистентность к дарунавиру***
800 мг 1 раз в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира, во время еды	800 мг 1 раз в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира, во время еды	600 мг 2 раза в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира, во время еды

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

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

При невозможности проведения генотипических анализов, пациентам, ранее не получав-

Старая редакция	Новая редакция
ся принимать комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 1 раз в сутки 800 мг/100 мг, а пациентам, ранее получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 2 раза в сутки 600 мг/100 мг. Тип пищи не влияет на абсорбцию дарунавира. Ритонавир (100 мг) используется в качестве усилителя фармакокинетики дарунавира. *Пожилые пациенты* Информация по применению у пожилых пациентов ограничена. Поэтому комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир должна применяться с осторожностью у пациентов данной возрастной группы. *Пациенты с нарушениями функции печени.* У пациентов с легким или средней степени нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Информация по применению комбинированной терапии ПРЕЗИСТА®/ритонавир при тяжелых нарушениях функции печени отсутствует; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. *Пациенты с нарушениями функции почек.* У пациентов с нарушениями функции почек изменение доз в комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир не требуется. *Пропуск приема комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир* Если опоздание в приеме комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир составило менее 12 часов, пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей, и возобно-	шим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 1 раз в сутки 800 мг/100 мг, а пациентам, ранее получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию ПРЕЗИСТА® /ритонавир 2 раза в сутки 600 мг/100 мг. Тип пищи не влияет на абсорбцию дарунавира. Ритонавир (100 мг) используется в качестве усилителя фармакокинетики дарунавира. *Пожилые пациенты* Информация по применению у пожилых пациентов ограничена. Поэтому комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир должна применяться с осторожностью у пациентов данной возрастной группы. *Пациенты с нарушениями функции печени.* У пациентов с легким или средней степени нарушением функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется, однако необходимо соблюдать осторожность при применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир у этих пациентов. Информация по применению комбинированной терапии ПРЕЗИСТА®/ритонавир при тяжелых нарушениях функции печени отсутствует; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Прием комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) противопоказан. *Пациенты с нарушениями функции почек.* У пациентов с нарушениями функции почек изменение доз в комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир не требуется. *Беременность и послеродовой период*

Старая редакция	Новая редакция
вить обычный режим дозирования. Если опоздание в приеме комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир составило более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует; следующая доза принимается в обычное время.	Не требуется коррекции дозы комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир у пациентов во время беременности и в послеродовой период. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов, одновременно принимающих препараты, которые могут уменьшать концентрацию дарунавира в плазме крови. *Пропуск приема комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир* Если опоздание в приеме комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир, принимаемой 1 раз в сутки, составило менее 12 часов, пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей, и возобновить обычный режим дозирования. Если опоздание в приеме комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир, принимаемой 1 раз в сутки, составило более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует; следующая доза принимается в обычное время.
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.	**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
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 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*	Не допускается совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с лекарственными препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от изофермента CYP3A, и повышение системного уровня которых может сопровождаться развитием серьезных и/или угрожающих жизни явлений (узкий терапевтический диапазон). Общий фармакокинетический усиливающий эффект ритонавира заключался в увеличении системного уровня дарунавира примерно в 14 раз при однократном приеме дарунавира в дозе 600 мг в сочетании с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Таким образом, препарат ПРЕЗИСТА® необходимо использовать в сочетании с только низкими дозами ритонавира как фармакокинетического «усилителя». В клиническом исследовании с использованием смеси лекарственных препаратов, метаболизируемых цитохромами CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, отмечалось повышение активности CYP2C9 и CYP2C19 и ингибирование активности CYP2D6 в присутствии комбинаци ПРЕЗИСТА®/ритонавир, что может быть обусловлено присутствием низкой дозы ритонавира. Совместное применение дарунавира и ритонавира с лекарственными препаратами, метаболизируемыми преимущественно CYP2D6 (например, флекаинидом, пропафеноном, метопрололом), может приводить к повышению концентрации этих лекарственных препаратов в плазме, что способно вызвать увеличение или продление их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Совместное применение дарунавира и ритонавира с лекарственными препаратами, преимущественно метаболизиру-

Старая редакция	Новая редакция
На основании результатов ряда клинических исследований предположено, что ралтегравир может вызывать незначительное снижение концентрации дарунавира в плазме крови. В настоящее время влияние ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме крови не представляется клинически значимым. Не требуется коррекции дозы препарата ПРЕЗИСТА® при совместном применении с низкой дозой ритонавира и ралтегравиром. *Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы* *Диданозин* Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) одновременно с диданозином может использоваться без коррекции дозы. Диданозин рекомендуется применять натощак, его можно принимать за 1 ч до или через 2 ч после приема комбинации ПРЕЗИСТА®/ ритонавир, которую принимают во время еды. *Тенофовир* Результаты исследования взаимодействия между тенофовиром (тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг в сутки) и комбинацией дарунавир/ритонавир (300 мг/100 мг два раза в сутки) показали, что концентрация тенофовира в плазме увеличилась на 22%. Это изменение не является клинически значимым. При одновременном применении тенофовира и дарунавира почечная экскреция обоих препаратов не изменялась. Тенофовир не оказывал значимого влияния на концентрацию дарунавира в плазме. При одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/рито-	емыми CYP2C9 (например, варфарином) и CYP2C19 (например, метадоном), может приводить к снижению системного уровня этих лекарственных средств, что способно вызвать снижение или сокращение их терапевтического эффекта. Хотя эффект в отношении CYP2C8 изучался только in vitro, совместное применение комбинаци ПРЕЗИСТА®/ритонавир с лекарственными препаратами, преимущественно метаболизируемыми CYP2C8 (например, паклитакселом, росиглитазоном, репаглинидом), может приводить к снижению системного уровня этих лекарственных средств, что способно вызвать уменьшение или сокращение их терапевтического эффекта. *Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию дарунавира/ритонавира* В метаболизме дарунавира и ритонавира участвует изофермент CYP3A. Лекарственные препараты, индуцирующие активность изофермента CYP3A, предположительно усилят клиренс дарунавира и ритонавира, вызывая снижение концентраций этих препаратов в плазме (например, это касается рифампицина, зверобоя и лопинавира). Совместное применение дарунавира и ритонавира с другими лекарственными препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A, может снижать клиренс дарунавира и ритонавира и повышать их концентрацию в плазме (например, это касается индинавира, системных азолов, в частности, кетоконазола и клотримазола). Эти взаимодействия описаны ниже в таблице. *Таблица взаимодействий между препаратами* Взаимодействия между комбинацией

Старая редакция	Новая редакция
навир 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 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. *Эфавиренз*	ПРЕЗИСТА®/ритонавир и антиретровирусными и прочими лекарственными средствами приведены в таблице ниже (Не определено сокращается как «Н/О»). Направление стрелки для каждого параметра фармакокинетики основано на 90% доверительном интервале для среднего геометрического соотношения, которое может находиться в пределах (↔), ниже (↓) или выше (↑) диапазона 80-125%. Ряд исследований взаимодействия (обозначенный # в таблице ниже) были проведены с использованием доз дарунавира ниже рекомендуемых или с другим режимом терапии. Эффекты в отношении совместно применяемых лекарственных препаратов могут, таким образом, быть недооценены, вследствие этого может быть показан клинический мониторинг безопасности.

Лекарственный препарат, применяемый совместно с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир	**Взаимодействие Среднее геометрическое изменение (%)**	**Рекомендации по совместному применению**
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ		
Ингибиторы интегразы		
Долутегравир	AUC долутегравира ↓ 32% $C_{24ч}$ долутегравира 38% C_{max} долутегравира ↓ 11% дарунавир ↔* * На основании сравнений между исследованиями с использованием исторических данных по фар-	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и долутегравир можно использовать без коррекции дозы.

Старая редакция	Новая редакция		
Было проведено исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (300 мг/100 мг два раза в сутки) и эфавирензом (600 мг один раз в сутки). В присутствии эфавиренза наблюдалось снижение концентрации дарунавира в плазме на 13%. С другой стороны, концентрация в плазме эфавиренза увеличилась на 21% при его одновременном использовании с комбинацией дарунавир/ритонавир. Это взаимодействие не является клинически значимым, и поэтому комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и эфавиренз можно применять одновременно без коррекции доз препаратов. *Невирапин* Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) и невирапином (200 мг два раза в сутки) показали, что концентрации в плазме дарунавира не зависели от присутствия невирапина. Вместе с тем, при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир концентрация невирапина в плазме увеличилась на 27% (по сравнению с контролем). Это взаимодействие считается клинически незначимым, и поэтому комбинацию дарунавир/ритонавир и невирапин можно применять одновременно без изменения их доз. *Рилпивирин* Результаты исследования взаимодействия между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (800 мг/100 мг один раз в сутки) с рилпивирином (150 мг один раз в сутки) не показали клинически значимого влияния на концентрацию дарунавира. Концентрация рилпиви-		макокинетике	
	Элвитегравир	AUC элвитегравира ↔ C_{min} элвитегравира ↔ C_{max} элвитегравира ↔ AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира 17% C_{max} дарунавира ↔	При совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с низкими дозами ритонавира (600/100 мг 2 раза в сутки) в сочетании с элвитегравиром доза элвитегравира должна составлять 150 мг 1 раз в сутки. Фармакокинетика и рекомендации по дозированию для других доз дарунавира или для комбинации элвитегравир/кобицистат не установлены. Таким образом, совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир в любой дозе, кроме 600/100 мг 2 раза в сутки, в сочетании с элвитегравиром не рекомендуется. Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и элвитегравира с кобицистатом не рекомендуется.
	Ралтегравир	В результате некоторых клинических исследований было предположено, что ралтегравир может вызывать умеренное снижение концентрации дарунавира в плазме.	В настоящее время предполагается, что эффект ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме не является клинически значимым. Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и ралтегравир можно применять без коррекции дозы.
	Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
	Диданозин 400 мг 1 раз в сутки	AUC диданозина ↓ 9% C_{min} диданозина Н/О C_{max} диданозина ↓ 16% AUC дарунавира ↔	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и диданозин можно применять без коррекции дозы. Диданозин необходимо принимать натощак, таким образом, его сле-

Старая редакция	Новая редакция		
рина увеличилась на 130% при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Это взаимодействие считается клинически незначимым, и поэтому комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и рилпивирин можно применять одновременно без изменения их доз. *Ингибиторы протеазы* *Ритонавир* В целом эффект улучшения фармакокинетики дарунавира ритонавиром проявился в том, что концентрации дарунавира в плазме увеличились примерно в 14 раз после приема одной дозы дарунавира (600 мг) и 100 мг ритонавира два раза в сутки. Следовательно, препарат ПРЕЗИСТА® необходимо применять в комбинации с низкой дозой ритонавира для увеличения биодоступности дарунавира. *Комбинация лопинавир/ритонавир* Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (1200 мг/100 мг два раза в сутки) или 1200 мг дарунавира без ритонавира и комбинацией лопинавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки или 533мг/133,3мг два раза в сутки) показали, что в присутствии комбинации лопинавир/ритонавир концентрация дарунавира в плазме уменьшилась на 40%. Не рекомендуется применять комбинацию лопинавир/ритонавир одновременно с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ ритонавир. *Саквинавир* Исследование взаимодействия дарунавира (400 мг два раза в сутки), саквинавира (1000 мг два раза в сутки) и ритонавира		C_{min} дарунавира ↔ C_{max} дарунавира ↔	дует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с пищей.
	Тенофовир дизопроксил фумарат 300 мг 1 раз в сутки	AUC тенофовира ↑ 22% C_{min} тенофовира ↑ 37% C_{max} тенофовира ↑ 24% # AUC дарунавира ↑ 21% # C_{min} дарунавира ↑ 24% # C_{max} дарунавира ↑ 16% (↑ концентрации тенофовира вследствие влияния на опосредованный MDR-1 транспорт в почечных канальцах)	При совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с тенофовиром может быть показан мониторинг функции почек, в особенности у пациентов с системными или почечными заболеваниями, либо при использовании нефротоксичных препаратов.
	Абакавир Эмтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не изучалось. На основании путей элиминации прочих НИОТ (зидовудина, эмтрицитабина, ставудина, ламивудина), которые экскретируются преимущественно почками, и абакавира, в метаболизме которого не участвует CYP450, никаких взаимодействий между этими лекарственными препаратами и комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир не предполагается.	Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир может применяться с этими НИОТ без коррекции дозы.
	Ненуклеозидные/ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
	Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки	AUC эфавиренза ↑ 21% C_{min} эфавиренза ↑ 17%	При применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир в сочетании с эфави-

Старая редакция	Новая редакция		
(100 мг два раза в сутки) показало, что концентрация дарунавира в плазме уменьшалась на 26% в присутствии саквинавира и ритонавира; с другой стороны, комбинация дарунавир/ритонавир не влияла на концентрацию саквинавира в плазме. Не рекомендуется применять саквинавир одновременно с препаратом ПРЕЗИСТА® независимо от использования небольшой дополнительной дозы ритонавира. *Атазанавир* Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) и атазанавиром (300 мг один раз в сутки) показало отсутствие значимого изменения концентраций дарунавира и атазанавира в плазме при их одновременном применении. Атазанавир можно использовать одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир. *Индинавир* В исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) и индинавиром (800 мг два раза в сутки) концентрация дарунавира в плазме увеличилась на 24% в присутствии индинавира и ритонавира; в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир концентрация в плазме индинавира повысилась на 23%. При использовании в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир дозу индинавира у пациентов, которые плохо переносят его, можно снижать с 800 мг два раза в сутки до 600 мг два раза в сутки. *Другие ингибиторы протеазы*		C_{max} эфавиренза ↑ 15% # AUC дарунавира ↓ 13% # C_{min} дарунавира ↓ 31% # C_{max} дарунавира ↓ 15% (↑ концентрации эфавиренза вследствие ингибирования CYP3A) (↓ концентрации дарунавира вследствие индукции CYP3A)	рензом может потребоваться клинический мониторинг токсичности в отношении центральной нервной системы, связанный с повышенной концентрацией эфавиренза. Прием препарата эфавиренза в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки может приводить к субоптимальному значению C_{min} дарунавира. Если эфавиренз потребуется принимать в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир, следует использовать режим 600/100 мг 2 раза в сутки.
	Этравирин 100 мг 2 раза в сутки	AUC этравирина ↓ 37% C_{min} этравирина ↓ 49% C_{max} этравирина ↓ 32% AUC дарунавира ↑ 15% C_{min} дарунавира ↔ C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир с этравирином **200 мг 2 раза в сутки** можно использовать без коррекции дозы.
	Невирапин 200 мг 2 раза в сутки	AUC невирапина ↑ 27% C_{min} невирапина ↑ 47% C_{max} невирапина ↑ 18% #дарунавира: концентрации соответствовали историческим данным (↑концентрации невирапина вследствие ингибирования CYP3A)	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир с невирапином можно использовать без коррекции дозы.
	Рилпивирин 150 мг 1 раз в сутки	AUC рилпивирина ↑ 130% C_{min} рилпивирина ↑ 178%	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир с рилпивирином можно использовать без кор-

Старая редакция	Новая редакция		
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. <u>*Антагонисты рецепторов CCR5*</u> 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*** <u>Препараты, снижающие кислотность желудочного сока</u> *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, рани-*		C_{max} рилпивирина ↑ 79% AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавир ↓ 11% C_{max} дарунавира ↔	рекции дозы.
	Ингибиторы протеазы ВИЧ без дополнительного применения низких доз ритонавира†		
	Атазанавир 300 мг 1 раз в сутки	AUC атазанавира ↔ C_{min} атазанавира ↑ 52% C_{max} атазанавира ↓ 11% # AUC дарунавира ↔ # C_{min} дарунавира ↔ # C_{max} дарунавира ↔ Атазанавир: сравнение атазанавира/ритонавира 300/100 мг 1 раз в сутки и атазанавира 300 мг раз в сутки в сочетании с дарунавиром/ритонавиром 400/100 мг 2 раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки с дарунавиром/ритонавиром 400/100 мг 2 раза в сутки в сочетании с атазанавиром 300 мг 1 раз в сутки.	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и атазанавир можно использовать без коррекции дозы.
	Индинавир 800 мг 2 раза в сутки	AUC индинавира ↑ 23% C_{min} индинавира ↑ 125% C_{max} индинавира ↔ # AUC даруна-	При использовании в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может потребоваться коррекция дозы индинавира с 800 мг 2 раза в

Старая редакция	Новая редакция		
тидин) 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 дарунавира в плазме. Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир и ингибиторы протонной помпы могут применяться одновременно без коррекции дозы. <u>Антагонисты альфа 1-адренорецепторов (альфузозин)</u> Концентрация альфузозина в плазме может повышаться при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Одновременное применение альфузозина и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано. <u>Антиангинальные средства (ранолазин)</u> Концентрация ранолазина в плазме может повышаться при одновременном применении		вира ↑ 24% # C_{min} дарунавира ↑ 44% # C_{max} дарунавира ↑ 11% Индинавир: сравнение индинавира/ритонавира 800/100 мг 2 раза в сутки с индинавиром/ дарунавиром/ ритонавиром 800/400/100 мг 2 раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки с дарунавиром/ритонавиром 400/100 мг в сочетании с индинавиром 800 мг 2 раза в сутки.	сутки до 600 мг 2 раза в сутки в случае непереносимости.
	Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки	# AUC дарунавира ↓ 26% # C_{min} дарунавир ↓ 42% # C_{max} дарунавира ↓ 17% AUC саквинавира ↓ 6% C_{min} саквинавира ↓ 18% C_{max} саквинавира ↓ 6% Саквинавир: сравнение саквинавира/ритонавира 1000/100 мг 2 раза в сутки и саквинавира/дарунавира/ритонавира 1000/400/100 мг 2 раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки и	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется применять с саквинавиром.

Старая редакция	Новая редакция		
с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир вследствие ингибирования изоферментов CYP3A. Одновременное применение ранолазина и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано. Антиаритмические средства (бепридил, дизопирамид, дронедарон, мексилетин, системный лидокаин, хинидин, амиодарон, флекаинид, пропафенон) 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 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 эффекта при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Антикоагулянты		дарунавира/ ритонавира 400/100 мг в сочетании с саквинавиром 1000 мг 2 раза в сутки.	
	Ингибиторы протеазы ВИЧ – в сочетании с низкими дозами ритонавира†		
	Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки	AUC лопинавира ↑ 9% C_{min} лопинавира ↑ 23% C_{max} лопинавира ↓ 2% AUC дарунавира ↓ 38%‡ C_{min} дарунавира ↓ 51%‡ C_{max} дарунавира ↓ 21%‡	Вследствие снижения концентрации (AUC) дарунавира на 40% подходящие дозы этой комбинации не установлены. Таким образом, совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с комбинированным препаратом, включающим лопинавир/ритонавир, противопоказано.
	Лопинавир/ритонавир 533/133,3 мг 2 раза в сутки	AUC лопинавира ↔ C_{min} лопинавира ↑ 13% C_{max} лопинавира ↑ 11% AUC дарунавира ↓ 41% C_{min} дарунавира ↓ 55% C_{max} дарунавир ↓ 21% ‡ на основании не нормализованных по дозе значений	
	АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ CCR5		
	Маравирок 150 мг 2 раза в сутки	AUC маравирока ↑ 305% C_{min} маравирока Н/О C_{max} маравирока ↑ 129% Концентрации дарунавира и ритонавира согласовывались с историческими данными	При применении в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир доза маравирока должна составлять 150 мг 2 раза в сутки.
	АНЕСТЕТИКИ		
	Алфентанил	Не изучалось. В метаболизме алфентанила участвует изофермент CYP3A,	При совместном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может потребоваться снижение дозы алфен-

Старая редакция	Новая редакция		
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 рекомендуется проводить мониторинг международного нормализованного отношения. <u>Противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин)</u> 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.			
	вследствие этого он может ингибироваться препаратом ПРЕЗИСТА®, применяемым с низкими дозами ритонавира.	танила, а также мониторинг рисков длительного или отсроченного угнетения дыхания.	
	АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ / АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон	Не изучалось. Предполагается, что препарат ПРЕЗИСТА® повысит концентрацию этих антиаритмических препаратов в плазме. (ингибирование изофермента CYP3A).	Необходимо соблюдение мер предосторожности, кроме того, рекомендуется мониторинг терапевтической концентрации (при наличии такой возможности) этих антиаритмических препаратов при совместном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.
	Амиодарон Бепридил Дронедарон Лидокаин (системно) Хинидин Ранолазин		Противопоказано применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с амиодароном, бепридилом, дронедароном, лидокаином (системно), хинидином или ранолазином.
	Дигоксин 0,4 мг однократно	AUC дигоксина ↑ 61% C_{min} дигоксина Н/О C_{max} дигоксина ↑ 29% (↑ концентрации дигоксина вследствие вероятного ингибирования Р-гликопротеина)	Поскольку дигоксин характеризуется узким терапевтическим диапазоном, в случае назначения дигоксина пациентам, получающим дарунавир/ритонавир, первоначально рекомендуется использовать минимальную возможную дозу дигоксина. Далее следует проводить аккуратную титрацию дозы дигоксина с целью достижения желаемого клинического эффекта на фоне оценки общего клинического состояния пациента.
	АНТИБИОТИКИ		
	Кларитромицин	AUC кларитромицина ↑ 57%	Рекомендуется соблюдать осторожность при

Старая редакция	Новая редакция		
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 применения комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и карбамазепина, пациенты должны наблюдаться в связи с возможностью возникновения побочных эффектов применения карбамазепина. Должны измеряться концентрации карбамазепина, и его дозы должны корректироваться в соответствии с клиническими проявлениями. Таким образом, дозы карбамазепина могут быть уменьшены на 25-50% при совместном 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 сутки) и комбинацией	500 мг 2 раза в сутки	C_{min} кларитромицина ↑ 174% C_{max} кларитромицина ↑ 26% # AUC дарунавира ↓ 13% # C_{min} дарунавира ↑ 1% # C_{max} дарунавира ↓ 17% Концентрации 14-ОН-кларитромицина не выявлялись при совместном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. (↑ концентрации кларитромицина вследствие ингибирования изофермента CYP3A и возможного ингибирования Р-гликопротеина).	совместном применении кларитромицина в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.
	АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
	Апиксабан Дабигатрана этексилат Ривароксабан	Не изучалось. Совместное применение препарата ПРЕЗИСТА® с антикоагулянтами может повысить их концентрацию. (ингибирование изофермента CYP3A и/или Р-гликопротеина).	Применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с этими антикоагулянтами не рекомендуется.
	Варфарин	Не изучалось. При совместном применении с дарунавиром и низкими дозами ритонавира возможно изменение концентрации варфарина.	При совместном применении варфарина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуется мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).
	ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Фенобарбитал Фенитоин	Не изучалось. Фенобарбитал и фенитоин пред-	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир не следует применять в

Старая редакция	Новая редакция		
артеметер/лумефантрин (80/480 мг, 6 доз, принимаемых в 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов) было показано увеличение концентрации лумефантрина в 2,75 раза, в то время как концентрация дарунавира не менялась. Концентрация артеметера и его активного метаболита, дигидроартемизинина, 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.		положительно вызовут снижение концентраций дарунавира в плазме. (индукция ферментов CYP450)	сочетании с этими лекарственными средствами.
	Карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки	AUC карбамазепина ↑ 45% C_{min} карбамазепина ↑ 54% C_{max} карбамазепина ↑ 43% AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира ↓ 15% C_{max} дарунавира ↔	Никакой коррекции дозы комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется. Если потребуется применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с карбамазепином, необходим мониторинг потенциальных связанных с карбамазепином нежелательных явлений. Следует контролировать концентрацию карбамазепина, кроме того, требуется титрация его дозы с целью обеспечения адекватного ответа. На основании полученных результатов дозу карбамазепина в присутствии комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир может потребоваться снизить на 25%-50%.
Антидепрессанты *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 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 комби-	***АНТИДЕПРЕССАНТЫ***		
	Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки Сертралин 50 мг 1 раз в сутки	AUC пароксетина ↓ 39% C_{min} пароксетина ↓ 37% C_{max} пароксетина ↓ 36% [#] AUC дарунавир ↔ [#] C_{min} дарунавир ↔ [#] C_{max} дарунавир ↔ AUC сертралина ↓ 49% C_{min} сертралина ↓ 49% C_{max} сертралина ↓ 44% [#] AUC	В случае совместного применения антидепрессантов с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуемым подходом является титрация дозы антидепрессанта на основании клинической оценки ответа на этот препарат. Кроме того, за пациентами, получающими стабильные дозы антидепрессантов, которые начинают терапию комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир, следует наблюдать на предмет ответа на ан-

Старая редакция

нацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир, необходимо внимательно контролировать выраженность основного эффекта антидепрессанта.

Амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, тразодон, дезипрамин

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 случае необходимости совместного применения указанных препаратов и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента, может потребоваться коррекция дозы антидепрессанта.

Седативные/снотворные препараты

Буспирон, клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, мидазолам, триазолам, золдипем

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 прово-

Новая редакция

	дарунавира ↔ [#] C_{min} дарунавира ↓ 6% [#] C_{max} дарунавира ↔	тидепрессанты.
Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с этими антидепрессантами может повысить концентрацию антидепрессантов. (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).	При совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с этими антидепрессантами рекомендуется клинический мониторинг, кроме того, может потребоваться коррекция дозы этих антидепрессантов.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Вориконазол	Не изучалось. Ритонавир может снижать концентрацию вориконазола в плазме. (индукция ферментов CYP450 под действием ритонавира)	Вориконазол не следует применять в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир за исключением случаев, когда на основании оценки соотношения риска и пользы необходимо применение вориконазола.
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки	AUC кетоконазола ↑ 212% C_{min} кетоконазола ↑ 868% C_{max} кетоконазола ↑ 111% [#] AUC дарунавира ↑ 42% [#] C_{min} дарунавира ↑ 73% [#] C_{max} дарунавира ↑ 21% (ингибирование CYP3A).	Необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг. Если требуется совместное применение, то суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг.
Флуконазол Позаконазол	Не изучалось. Препарат ПРЕЗИСТА® может повышать концентрацию противогрибковых препаратов в плазме (ингибирование Р-гликопротеина), позаконазол мо-	Необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг.

Старая редакция	Новая редакция		
дить тщательный клинический мониторинг и принимать срочные меры в случае угнетения дыхания или длительной седации. Следует рассмотреть возможность снижения дозы парентерально вводимого мидазолама, особенно в случае применения более одной дозы мидазолама. Применение ПРЕЗИСТА®/ритонавира с пероральным мидазоламом или триазоламом противопоказано. <u>Нейролептики</u> *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 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®. Од-		жет повышать концентрацию дарунавира. (ингибирование изофермента CYP3A)	
	Итраконазол	Не изучалось. Совместное системное применение итраконазола и дарунавира в сочетании с низкими дозами ритонавира может повышать концентрацию дарунавира в плазме. Одновременно возможно повышение концентрации итраконазола в плазме под действием дарунавира с низкими дозами ритонавира. (ингибирование изофермента CYP3A)	Необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг. Если требуется совместное применение, то суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг.
	Клотримазол	Не изучалось. Совместное системное применение клотримазола и дарунавира с низкими дозами ритонавира может повышать концентрацию дарунавира в плазме. $AUC_{24ч}$ дарунавира ↑ 33% (на основании популяционной модели фармакокинетики)	Если требуется совместное применение с клотримазолом, необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг.
	ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Колхицин	Не изучалось. Совместное применение колхицина и дарунавира с низкими дозами ритонавира может	Если требуется терапия комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир, пациентам с нормальной функцией печени или почек рекомендуется снижение дозы

Старая редакция	Новая редакция		
новременное 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. Колхицин При совместном применении колхицина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может увеличиваться концентрация колхицина в плазме. Рекомендуется следующая схема изменения дозы колхицина. Для терапии обострений подагры для пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, рекомендуемая доза колхицина составляет 0,6 мг, с последующим приёмом 0,3 мг через 1 час. Курс лечения следует повторить не раньше, чем через 3 дня. Для профилактики обострений для пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, рекомендуемая доза колхицина составляет 0,3 мг каждый день или через день. Для терапии семейной средиземноморской лихорадки для пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, максимальная доза колхицина должна составлять 0,6 мг один раз в 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		повышать концентрацию колхицина.	колхицина или приостановка приема этого препарата. Пациентам с нарушением функции печени или почек не следует применять колхицин в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.
	ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Артеметер/ Лумефантрин 80/480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов	AUC артеметера ↓ 16% C_{min} артеметера ↔ C_{max} артеметера ↓ 18% AUC дигидроартемизинина ↓ 18% C_{min} дигидроартемизинина ↔ C_{max} дигидроартемизинина ↓ 18% AUC лумефантрина ↑ 175% C_{min} лумефантрина ↑ 126% C_{max} лумефантрина ↑ 65% AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира ↓ 13% C_{max} дарунавира ↔	Препарат ПРЕЗИСТА® может применяться в сочетании с артеметером/лумефантрином без коррекции дозы; тем не менее, вследствие повышения концентрации лумефантрина данную комбинацию следует применять с осторожностью.
	ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Рифампицин Рифапентин	Не изучалось. Рифапентин и рифампицин являются мощными индукторами изофермента CYP3A, они вызывали выраженное снижение концентраций других ингибиторов протеаз, что может	Применение рифапентина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется. Противопоказана комбинированная терапия рифампицином с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.

Старая редакция	Новая редакция		
при их одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир за счет ингибирования изоферментов CYP3A и/или CYP2D6. В таких случаях необходимо внимательно следить за состоянием пациентов. Кларитромицин Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) и кларитромицином (500 мг два раза в сутки) показало, что концентрация кларитромицина в плазме увеличивалась на 57%, тогда как концентрация дарунавира оставалась без изменений. У пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется снижать дозу кларитромицина. Дексаметазон (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 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		приводить к вирусологической неэффективности и развитию резистентности (индукция ферментов CYP450). В ходе попыток преодолеть снижение концентрации посредством повышения дозы других ингибиторов протеаз в сочетании с низкими дозами ритонавира наблюдалась высокая частота реакций со стороны печени.	
	Рифабутин 150 мг 1 раз в 2 дня	AUC** рифабутина ↑ 55% C_{min}** рифабутина ↑ Н/О C_{max}** рифабутина ↔ AUC дарунавира ↑ 53% C_{min} дарунавира ↑ 68% C_{max} дарунавира ↑ 39% **сумма активных производных рифабутина (исходный препарат + 25-*O*-дезацетильный метаболит) В исследовании взаимодействия наблюдались сравнимые суточные системные к рифабутина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в виде монотерапии и 150 мг через день в сочетании с комбинацией	Пациентам, получающим комбинированную терапию, рекомендуется снижение дозы рифабутина на 75% от обычной дозы 300 мг/сут (например, 150 мг через день), а также более частый мониторинг по поводу связанных с рифабутином нежелательных явлений. В случае проблем со стороны безопасности необходимо рассмотреть дальнейшее увеличение интервала между приемами рифабутина и / или мониторинг концентрации рифабутина. Необходимо изучить официальные рекомендации по надлежащей терапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. На основании профиля безопасности комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир увеличение дозы ритонавира на фоне терапии рифабутином не требу-

Старая редакция	Новая редакция		
отменить бозентан по крайней мере за 36 часов до начала терапии ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Минимум через 10 дней после начала терапии комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир следует продолжить прием бозентана в дозировке 62,5 мг каждый день или через день в зависимости от индивидуальной переносимости. Флутиказон, будесонид, преднизон При одновременном применении системного или ингаляционного/назального будесонида, флутиказона или преднизона и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир концентрации данных глюкокортикостероидов в плазме могут увеличиваться. Одновременное применение может повысить риск развития системных эффектов кортикостероидных препаратов, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников. При одновременном применении преднизона и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир следует проводить клинический мониторинг. Следует рассмотреть альтернативные варианты лечения, особенно для долгосрочного применения. Противовирусные препараты прямого действия Ингибиторы NS3-4A протеазы гепатита С Боцепревир В исследовании по взаимодействию между комбинацией 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		ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) с примерно десятикратным увеличением суточного уровня активного метаболита (25-*O*-дезацетил рифабутина). Кроме того, AUC суммы активных производных рифабутина (исходного препарата + 25-*O*-дезацетильного метаболита) повысилось в 1,6 раза, в то время как значение C_{max} оставалось сопоставимым. В настоящее время отсутствуют данные по сравнению со стандартной дозой 150 мг раз в сутки. (Рифабутин является индуктором и субстратом изофермента CYP3A.) При совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с рифабутином (150 мг через день) наблюдалось повышение системной концентрации дарунавира.	ет коррекции дозы комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир. На основании фармакокинетического моделирования это снижение дозы на 75% также касается пациентов, получающих рифабутин в дозе, отличающейся от 300 мг/сут.
	ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкристин	Не изучалось. Предполагается, что комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир будет повышать кон-	При совместном применении этих лекарственных препаратов с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир возможно повышение

Старая редакция	Новая редакция		
с боцепревиром. Телапревир В исследованиях взаимодействия между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки) с телапревиром (750 мг каждые 8 часов), концентрация дарунавира уменьшалась на 40 %, а концентрация телапревира уменьшалась на 35%. Не рекомендуется одновременный прием комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с телапревиром. 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 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			
		центрацию этих противоопухолевых препаратов в плазме (ингибирование изофермента CYP3A).	их концентрации, таким образом, возможно увеличение нежелательных явлений, обычно наблюдаемых при применении данных лекарственных средств. Необходимо соблюдать осторожность при назначении какого-либо из этих противоопухолевых препаратов в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.
	Эверолимус		Совместное применение эверолимуса с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется.
	АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Тикагрелор	Не изучалось. Совместное применение с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может приводить к существенному повышению концентрации тикагрелора.	Сопутствующее применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с тикагрелором противопоказано. Рекомендуется применение других антитромбоцитарных препаратов, на которые не влияет ингибирование или индукция CYP (например, прасугрел).
	АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ / НЕЙРОЛЕПТИКИ		
	Кветиапин	Вследствие ингибирования изофермента CYP3A дарунавиром предполагается повышение концентрации антипсихотических препаратов/нейролептиков.	Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с кветиапином противопоказано, поскольку возможно увеличение связанной с кветиапином токсичности. Повышение концентраций кветиапина может приводить к коме.
	Перфеназин Рисперидон Тиоридазин	Не изучалось. Предполагается, что комбинация ПРЕЗИСТА®/ри-	В случае совместного применения этих препаратов с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир

Старая редакция	Новая редакция		
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.		тонавир повысит концентрацию этих антипсихотических препаратов в плазме. (ингибирование изофермента CYP2D6 и/или Р-гликопротеина)	может потребоваться снижение их дозы.
<u>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин)</u>	Пимозид Сертиндол		Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с пимозидом или сертиндолом противопоказано.
В метаболизме статинов, таких как 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.	***БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ***		
	Карведилол Метопролол Тимолол	Не изучалось. Предполагается, что препарат ПРЕЗИСТА® повысит концентрацию этих бета-адреноблокаторов в плазме. (ингибирование изофермента CYP2D6)	При совместном применении препарата ПРЕЗИСТА® с бета-адреноблокаторами рекомендуется клинический мониторинг. Следует решить вопрос о снижении дозы бета-адреноблокатора.
	БЛОКАТОРЫ «МЕДЛЕННЫХ» КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ		
	Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Не изучалось. Можно предположить, что комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир может повысить концентрацию блокаторов «медленных» кальциевых каналов в плазме. (ингибирование изоферментов CYP3A и/или CYP2D6)	При совместном применении этих препаратов с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуется клинический мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
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	***ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ***		
	Флутиказон Будесонид	В клиническом исследовании, в котором ритонавир в дозе 100 мг в капсулах 2 раза	Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с этими глюкокортикоидами не рекомендует-

Старая редакция	Новая редакция		
один раз в сутки. Далее можно постепенно повышать дозу аторвастатина, ориентируясь на клинический эффект терапии. Комбинация дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки) повышала концентрацию правастатина в плазме после приема одной дозы этого препарата (40 мг) примерно на 80%, но только у части пациентов. При необходимости совместного 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 (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.		в сутки применяли в сочетании с 50 мкг флутиказона пропионата интраназально (4 раза в сутки) в течение 7 дней у здоровых добровольцев наблюдалось существенное повышение концентраций флутиказона пропионата в плазме, в то время как концентрации эндогенного кортизола снижались примерно на 86% (90% доверительный интервал 82-89%). При ингаляционном применении флутиказона могут наблюдаться более выраженные эффекты. У пациентов, получающих ритонавир и флутиказон ингаляционно или перорально отмечались системные глюкокортикостероидные эффекты, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников; это может также наблюдаться и при применении других глюкокортикостероидов, метаболизируемых с участием Р4503А, например, будесонида. Эффекты высокой концентрации флутиказона на концен-	ся за исключением случаев, когда потенциальная польза лечения перевешивает риск системных глюкокортикостероидных эффектов. Следует решить вопрос о снижении дозы глюкокортикостероида с тщательным мониторингом локальных и системных эффектов, либо о переходе на другой кортикостероид, не являющийся субстратом изофермента CYP3A (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикоидов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении более длительного периода.

Старая редакция	Новая редакция		
Ингаляционные бета-адреномиметики (салметерол) Одновременное применение салметерола и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется, т.к. может увеличиваться риск возникновения побочных эффектов салметерола со стороны сердечно-сосудистой системы, в т.ч. удлинение интервала QT, учащенное сердцебиение и синусовая тахикардия. Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, сиролимус) Концентрации в плазме циклоспорина, такролимуса и сиролимуса могут возрастать в случае применения этих препаратов одновременно с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. В этих ситуациях рекомендуется контролировать концентрацию иммунодепрессивных средств в плазме. Одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и эверолимуса не рекомендуется. Кетоконазол, итраконазол, позаконазол, клотримазол и вориконазол 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 взаимодействия между кетокона-		трацию ритонавира в плазме неизвестны.	
	Дексаметазон (системно)	Не изучалось. Дексаметазон может снижать концентрацию дарунавира в плазме. (индукция изофермента CYP3A)	Дексаметазон в качестве системного препарата следует применять с осторожностью в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.
	Преднизон	Не изучалось. Дарунавир может повышать концентрацию преднизона в плазме. (ингибирование изофермента CYP3A)	Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с преднизоном может повысить риск развития системных глюкокортикостероидных эффектов, включая синдром Кушинга и супрессию функции надпочечников. При совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с глюкокортикостероидами рекомендуется клинический мониторинг.
	АНТАГОНИСТЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
	Бозентан	Не изучалось. Совместное применение бозентана с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может повышать концентрацию бозентана в плазме.	При совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуется мониторинг переносимости бозентана.
	АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С		
	Ингибиторы протеазы NS3-4A		
	Телапревир 750 мг каждые 8 часов	AUC телапревира ↓ 35% C_{min} телапревира ↓ 32% C_{max} телапревира ↓ 36% AUC_{12} дарунавира ↓	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с телапревиром.

Старая редакция	Новая редакция		
золом (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. При совместном применении клотримазола и комбинации дарунавир/ритонавир следует соблюдать осторожность, а также рекомендуется проводить постоянное клиническое наблюдение за пациентом. <u>Бета-адреноблокаторы (карведилол, метопролол, тимолол)</u> 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 со-		40% C_{min} дарунавира ↓ 42% C_{max} дарунавира ↓ 40%	
	Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	AUC боцепревира ↓ 32% C_{min} боцепревира ↓ 35% C_{max} боцепревира ↓ 25% AUC дарунавира ↓ 44% C_{min} дарунавира ↓ 59% C_{max} дарунавира ↓ 36%	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с боцепревиром.
	Симепревир	AUC симепревира ↑ 159% C_{min} симепревира ↑ 358% C_{max} симепревира ↑ 79% AUC дарунавира ↑ 18% C_{min} дарунавира ↑ 31% C_{max} дарунавира ↔ Доза симепревира в этом исследовании взаимодействия составляла 50 мг при совместном применении с дарунавиром/ритонавиром и 150 мг в группе монотерапии симепревиром.	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с симепревиром.
	РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*	Не изучалось. Предполагается, что зверобой продырявленный будет снижать концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме (индукция CYP450).	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано применять в сочетании с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*). Если пациент уже получает зверобой про-

Старая редакция	Новая редакция		
блюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг, также может потребоваться снижение дозы бета-адреноблокаторов.			дырявленный, необходимо его отменить и, по возможности, провести анализ уровня вирусов. Концентрация дарунавира (а также ритонавира) может повыситься при отмене зверобоя продырявленного. Данный индуцирующий эффект может сохраняться в течение по крайней мере 2 недель после отмены Зверобоя продырявленного.
Метадон 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 во время начала терапии ПРЕЗИСТА®/ритонавир не требуется. Однако рекомендуется проводить клинический мониторинг, так как у некоторых пациентов поддерживающая терапия требует коррекции.	***ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ***		
	Ловастатин Симвастатин	Не изучалось. Предполагается значительное повышение концентраций ловастатина и симвастатина в плазме при совместном применении с дарунавиром и низкими дозами ритонавира. (ингибирование изофермента CYP3A)	Повышение концентрации ловастатина или симвастатина в плазме может вызвать миопатию, в том числе рабдомиолиз. Таким образом, совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с ловастатином или симвастатином противопоказано.
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.	Аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки	AUC аторвастатина ↑ в 3-4 раза C_{min} аторвастатина ↑ в ≈5,5-10 раз C_{max} аторвастатина ↑ в ≈2 раза [#] дарунавира	В случае применения аторвастатина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуемая начальная доза аторвастатина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Возможно постепенное повышение дозы аторвастатина в соответствии с клиническим ответом.
	Правастатин 40 мг однократно	AUC правастатина ↑ 81%[¶] C_{min} правастатина Н/О C_{max} правастатина ↑ 63% [¶] в ограниченной субпопуляции пациентов наблюдалось увеличение до 5 раз	Если требуется совместное применение правастатина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир, рекомендуется начинать с минимальной возможной дозы правастатина с титрацией до желаемого клинического эффекта с мониторингом безопасности.
Эстроген-содержащие пероральные контрацептивные средства Результаты исследования по взаимодействию между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир	Розувастатин	AUC розувастат-	Если требуется сов-

Старая редакция	Новая редакция		
(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.	10 мг 1 раз в сутки	тина ↑ 48%‖ C_{max} розувастатина ↑ 144%‖ ‖на основании опубликованных данных	местное применение розувастатина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир, рекомендуется начинать с минимальной возможной дозы розувастатина с титрацией до желаемого клинического эффекта с мониторингом безопасности.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)	***H_2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ БЛОКАТОРЫ***		
При терапии эректильной дисфункции (аванафил, силденафил, тадалафил, варденафил)	Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки	# AUC дарунавира ↔ # C_{min} дарунавира ↔ # C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир можно применять в сочетании с H_2-гистаминовых рецепторов блокаторами без коррекции дозы.
В одном из исследований изучали концентрации силденафила после приема одной дозы этого препарата (100 мг), а также после приема 25 мг силденафила одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки). Концентрации силденафила оказались сходными в обеих ситуациях. Следует соблюдать осторожность при одновременном использовании ингибиторов ФДЭ-5 для терапии эректильной дисфункции и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир. При необходимости применения ПРЕЗИСТА® и ритонавира одновременно с силденафилом, варденафилом или тадалафилом разовая доза силденафила не должна превышать 25 мг в течение 48 ч, разовая доза варденафила не должна быть более 2,5 мг в течение 72 ч, а разовая доза тадалафила не должна превышать 10 мг в течение 72 ч. Одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и аванафила не рекомендуется.	***ИММУНОСУПРЕССАНТЫ***		
	Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Не изучалось. Концентрация этих иммунодепрессантов повысится при совместном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (ингибирование изофермента CYP3A)	В случае совместного применения рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации иммуносупрессантов.
	Эверолимус		Совместное применение эверолимуса с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется.
	ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ		
	Салметерол	Не изучалось. Совместное применение салметерола и дарунавира с низкими дозами ритонавира может привести к повышению концентраций салметерола в плазме.	Совместное применение салметерола с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется. В результате использования этой комбинации возможно повышение риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений, связанных с салметеролом, включая удлинение интервала QT, сильное сердцебиение и синусовую тахикардию.
При терапии легочной артериальной гипертензии (силденафил, тадалафил)	***НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ / ТЕРАПИЯ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ***		

Старая редакция	Новая редакция		
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 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 основании индивидуальной перено-	Метадон индивидуальные дозы в диапазоне от 55 до 150 мг 1 раз в сутки	AUC R(-) метадона ↓ 16% C_{min} R(-) метадона ↓ 15% C_{max} R(-) метадона ↓ 24%	В начале совместного применения с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир коррекция дозы метадона не требуется. Тем не менее, в случае совместного применения на протяжении более длительного периода времени может потребоваться увеличение дозы метадона вследствие индукции его метаболизма под действием ритонавира. Таким образом, рекомендуется клинический мониторинг, поскольку у некоторых пациентов может потребоваться коррекция поддерживающей терапии.
	Бупренорфин / налоксон 8/2 мг –16/4 мг 1 раз в сутки	AUC бупренорфина ↓ 11% C_{min} бупренорфина ↔ C_{max} бупренорфина ↓ 8% AUC норбупренорфина ↑ 46% C_{min} норбупренорфина ↑ 71% C_{max} норбупренорфина ↑ 36% AUC налоксона ↔ C_{min} налоксона Н/О C_{max} налоксона ↔	Клиническая значимость увеличения параметров фармакокинетики норбупренорфина не установлена. При совместном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир коррекция дозы бупренорфина может не потребоваться, тем не менее, рекомендуется тщательный клинический мониторинг на предмет симптомов опиатной токсичности.
	ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Этинилэстрадиол Норэтиндрон 35 мкг/1 мг 1 раз в сутки	AUC этинилэстрадиола ↓ 44% C_{min} этинилэстрадиола ↓ 62% C_{max} этинилэстрадиола ↓ 32% AUC норэтиндрона ↓ 14% C_{min} норэтиндрона ↓ 30% C_{max} норэтиндрона ↔	Если эстроген-содержащие контрацептивы применяются в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуется использование альтернативных или дополнительных средств контрацепции. За пациентками, получающими эстрогены в качестве гор-

Старая редакция	Новая редакция		
симости. Противотуберкулезные препараты *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-дезацетилрифабутина. 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 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,			монозаместительной терапии, необходимо наблюдать на предмет симптомов эстрогеновой недостаточности.
	ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА (ФДЭ-5)		
	Для лечения эректильной дисфункции Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил	В исследовании взаимодействия# сопоставимые системные концентрации силденафила наблюдались после однократного приема силденафила в дозе 100 мг в виде монотерапии и в дозе 25 мг в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.	Применение аванафила в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется. Другие ингибиторы ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир следует применять с осторожностью. Если показано сопутствующее применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и с силденафилом, варденафилом или тадалафилом, рекомендуется прием силденафила в разовой дозе не выше 25 мг за 48 часов, варденафила в разовой дозе не выше 2,5 мг за 72 часа или тадалафила в разовой дозе не выше 10 мг за 72 часа.
	Для лечения легочной артериальной гипертензии Силденафил Тадалафил	Не изучалось. Совместное применение силденафила или тадалафила в качестве препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии и дарунавира с низкими дозами ритонавира может приводить к повышению концентрации силденафила или тадалафила в плазме.	Безопасная и эффективная доза силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии при применении в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир не установлена. Потенциально возможно увеличение связанных с силденафилом нежелательных явлений (включая зрительные расстройства, гипотензию, длительную эрекцию и синкопальное состояние). Таким образом, сопутствующее применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир

Старая редакция	Новая редакция		
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.			и силденафилом для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано. Совместное применение тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии с комбинацией 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 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.	***ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ***		
	Омепразол 20 мг 1 раз в сутки	# AUC дарунавира ↔ # C_{min} дарунавира ↔ # C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир можно применять в сочетании с ингибиторами протонной помпы без коррекции дозы.
	СЕДАТИВНЫЕ/СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Буспирон Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам Триазолам Золпидем	Не изучалось. Седативные/снотворные препараты в значительном объеме метаболизируются изоферментом CYP3A. Совместное применение с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может вызвать значительное повышение концентрации этих препаратов.	При совместном применении препарата ПРЕЗИСТА® с этими седативными/снотворными средствами рекомендуется клинический мониторинг, кроме того, следует решить вопрос о снижении дозы этих препаратов. Применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с триазоламом противопоказано.
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.	Мидазолам	На основании данных по другим ингибиторам изофермента CYP3A предполагается, что при совместном применении мидазолама перорально с препаратом ПРЕЗИСТА® с низкими дозами ритонавира будет наблюдаться значительное повышение концентраций мидазолама в плазме.	Применение препарата ПРЕЗИСТА® с низкими дозами ритонавира и мидазоламом перорально противопоказано (См. Раздел 4.3); в то время как при применении препарата ПРЕЗИСТА® с низкими дозами ритонавира и мидазоламом парентерально необходимо соблюдать осторожность.
Цизаприд Концентрация цизаприда в плазме может повышаться при одновременном применении с			

Старая редакция	Новая редакция
комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Одновременное применение цизаприда и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано.	

	При совместном применении мидазолама парентерально с препаратом ПРЕЗИСТА® с низкими дозами ритонавира возможно значительное повышение концентрации этого бензодиазепина. Данные по совместному применению мидазолама парентерально с другими ингибиторами протеазы указывают на возможность повышения уровня мидазолама в плазме в 3-4 раза.	Если мидазолам парентерально будет применяться в сочетании с препаратом ПРЕЗИСТА® с низкими дозами ритонавира, лечение необходимо начинать в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) или в аналогичных условиях, в которых может быть обеспечен тщательный клинический мониторинг и надлежащая терапия в случае угнетения дыхательного центра и / или длительной седации. Следует решить вопрос о коррекции дозы мидазолама, в особенности в случае применения этого препарата более чем однократно.

† Эффективность и безопасность препарата ПРЕЗИСТА® с ритонавиром 100 мг и любыми другими ингибиторами ВИЧ (например, (фос)ампренавиром, нелфинавиром и типранавиром) у ВИЧ-инфицированных пациентов не установлена. Согласно текущим рекомендациям по лечению терапия, включающая 2 ингибитора протеазы, как правило, не рекомендуется.

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 осто-

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.

На фоне терапии препаратом необходимо проводить регулярную оценку вирусологического ответа. В случае отсутствия или потери вирусологического ответа необходимо провести ис-

Старая редакция	Новая редакция
рожность при лечении таких пациентов препаратом ПРЕЗИСТА®, поскольку у них чаще встречается дисфункция печени, и они чаще страдают сопутствующими заболеваниями или принимают комбинированную терапию. Абсолютная биодоступность после разового приема 600 мг дарунавира составила примерно 37% и увеличилась примерно до 82% после приема дарунавира в комбинации со 100 мг ритонавира два раза в сутки. Суммарный эффект улучшения фармакокинетики дарунавира ритонавиром выразился примерно в 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после приема одной дозы этого препарата (600 мг) в комбинации со 100 мг ритонавира два раза в сутки. Таким образом, препарат ПРЕЗИСТА® необходимо принимать только в комбинации с низкой дозой ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя. Повышение указанной дозы ритонавира не приводит к значимому увеличению концентрации дарунавира в плазме, и поэтому дозу ритонавира не рекомендуется повышать. Таблетки ПРЕЗИСТА® содержат желтый краситель «солнечный закат» (Е110) и поэтому могут вызывать аллергические реакции. <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 фиксировался редко (< 0,1%). В пострегистрационном периоде токсиче-	следование на наличие резистентности. <u>Пациенты, ранее получавшие лечение – прием препарата 1 раз в сутки</u> Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир не должна применяться с частотой 1 раз в сутки у пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы и имеющих, по крайней мере, одну мутацию, вызывающую резистентность к дарунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V) или с плазменным уровнем РНК ВИЧ-1≥ 100 000 копий/мл и количеством CD4+ клеток <100 $\times 10^6$/л. Применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир совместно с оптимизированной базовой терапией (ОБТ), включающей 2 и более препарата класса НИОТ, не изучалось у таких пациентов. Данные о применении у пациентов с ВИЧ-1 других групп, за исключением группы В, органичены. <u>Пожилые пациенты</u> Информация о лечении комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир пациентов в возрасте 65 лет и старше весьма ограничена, необходимо соблюдать осторожность при лечении таких пациентов препаратом ПРЕЗИСТА®, поскольку у них чаще встречается дисфункция печени, и они чаще страдают сопутствующими заболеваниями или принимают комбинированную терапию. Абсолютная биодоступность после разового приема 600 мг дарунавира составила примерно 37% и увеличилась примерно до 82% после приема дарунавира в комбинации со 100 мг ритонавира два раза в сутки. Суммарный эффект улучшения фармакокинетики дарунавира ритонавиром выразился примерно в 14-кратном уве-

Старая редакция	Новая редакция
ский 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 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. Применение ПРЕЗИСТА® пациентами с	личении 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. <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 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, конъюнктивитом, гепатитом и/или эозинофилией и др.) прием препарата ПРЕЗИСТА® необходимо немедленно прекратить. Сыпь (всех видов) наблюдалась у 10,3% пациентов, принимающих препарат ПРЕЗИСТА®. Сыпь в основном была легкой или средней степени, и часто наблюдалась в течение первых

Старая редакция	Новая редакция
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 заболеваниями печени* Данные по применению комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. 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	четырех недель лечения и уменьшалась при продолжении терапии. В 0,5% случаев сыпь была причиной отмены комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Сыпь чаще наблюдалась у пациентов, принимающих одновременно ралтегравир и комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир по сравнению с пациентами, получавшими по отдельности ралтегравир или комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Сыпь, возникновение которой связывали с приемом препарата, возникала с одинаковой частотой во всех трех группах. Сыпь была легкой или умеренной степени тяжести и не ограничивала терапию. Сыпь не была причиной отмены терапии. Дарунавир содержит сульфонамидную группу. 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 заболеваниями печени* Данные по применению комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Прием комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказан у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью). Основываясь на данных, что стабильные фармакокинетические параметры при применении дарунавира у пациентов с легким и уме-

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* Почки играют незначительную роль в клиренсе дарунавира, и поэтому у пациентов с заболеваниями почек общий клиренс дарунавира практически не уменьшается. Дарунавир и ритонавир обладают высокой степенью связывания с белками плазмы, и поэтому гемодиализ или перитонеальный диализ не играют существенной роли в выведении этих препаратов из организма. *Больные гемофилией* Имеются сообщения об усилении кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы	ренной 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, однако следует с осторожностью применять комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир у этих пациентов. *Гепатотоксичность* При применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир возможно развитие гепатита, вызванного применением лекарственных препаратов (например, острый гепатит, цитолитический гепатит). Гепатит наблюдался у 0,5% пациентов, получающих комбинированную терапию ПРЕЗИСТА®/ритонавир. У пациентов с нарушениями функции печени, в т.ч. с хроническим активным гепатитом В или С, имеется повышенный риск развития тяжелых побочных эффектов со стороны печени. Необходимо проводить мониторинг соответствующих лабораторных показателей перед назначением комбинированной терапии ПРЕЗИСТА®/ритонавир и во время лечения. Следует рассмотреть возможность контроля увеличения активности АСТ/АЛТ у пациентов с хроническим гепатитом, циррозом или у пациентов, у которых наблюдалась повышенная активность трансаминаз перед началом терапии и, особенно, в течение первых нескольких месяцев комбинированной терапии комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. В случае обнаружения нарушений функции печени или ухудшения их тяжести (в т.ч. клинически значимое увеличение активности печеночных ферментов и/или таких симптомов, как

Старая редакция	Новая редакция
и гемартроз, у пациентов с гемофилией типа А и В, леченных ингибиторами протеазы. Некоторые из этих пациентов получали фактор свертывания крови VIII. Более чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеазы продолжалось без перерыва или возобновлялось после временной приостановки. Было высказано предположение о причинной связи между лечением ингибиторами протеазы и усилением кровотечения у больных гемофилией, однако механизм такой связи не установлен. Больных гемофилией, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, следует проинформировать о возможности усиления кровотечений. 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. Перераспределение жира и метаболические нарушения Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать у ВИЧ-инфицированных пациентов перераспределение жировой ткани (липодистрофию). В	усталость, анорексия, тошнота, желтуха, моча темного цвета, болезненность при пальпации печени, гепатомегалия) следует рассмотреть возможность прерывания или отмены терапии комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. *Пациенты с заболеваниями почек* Почки играют незначительную роль в клиренсе дарунавира, и поэтому у пациентов с заболеваниями почек общий клиренс дарунавира практически не уменьшается. Дарунавир и ритонавир обладают высокой степенью связывания с белками плазмы, и поэтому гемодиализ или перитонеальный диализ не играют существенной роли в выведении этих препаратов из организма. *Больные гемофилией* Имеются сообщения об усилении кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз, у пациентов с гемофилией типа А и В, леченных ингибиторами протеазы. Некоторые из этих пациентов получали фактор свертывания крови VIII. Более чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеазы продолжалось без перерыва или возобновлялось после временной приостановки. Было высказано предположение о причинной связи между лечением ингибиторами протеазы и усилением кровотечения у больных гемофилией, однако механизм такой связи не установлен. Больных гемофилией, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, следует проинформировать о возможности усиления кровотечений. Сахарный диабет/гипергликемия У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включая ингибиторы протеазы, опи-

Старая редакция	Новая редакция
настоящее время нет данных об отдаленных последствиях этого явления, а его механизм во многом не ясен. Высказана гипотеза о связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы, а также между липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Повышенный риск возникновения липодистрофии связан с такими факторами, как пожилой возраст, а также с длительной терапией антиретровирусными препаратами и сопутствующими ей метаболическими нарушениями. При клинических обследованиях ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные препараты, необходимо обращать внимание на физические признаки перераспределения жира. Рекомендуется измерять содержание сывороточных липидов и глюкозы крови натощак. Нарушения липидного метаболизма необходимо лечить соответствующими препаратами. Остеонекроз Несмотря на многофакторную этиологию (использование глюкокортикостероидных гормонов, употребление алкоголя, тяжелая 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.	саны впервые выявленные случаи сахарного диабета, гипергликемия или ухудшение течения уже существующего сахарного диабета. У некоторых из этих пациентов гипергликемия была тяжелой и в ряде случаев сопровождалась кетоацидозом. У многих пациентов имели место сопутствующие заболевания, некоторые из которых требовали лечения препаратами, способствующими развитию сахарного диабета или гипергликемии. Перераспределение жира и метаболические нарушения Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать у ВИЧ-инфицированных пациентов перераспределение жировой ткани (липодистрофию). В настоящее время нет данных об отдаленных последствиях этого явления, а его механизм во многом не ясен. Высказана гипотеза о связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы, а также между липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Повышенный риск возникновения липодистрофии связан с такими факторами, как пожилой возраст, а также с длительной терапией антиретровирусными препаратами и сопутствующими ей метаболическими нарушениями. При клинических обследованиях ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные препараты, необходимо обращать внимание на физические признаки перераспределения жира. Рекомендуется измерять содержание сывороточных липидов и глюкозы крови натощак. Нарушения липидного метаболизма необходимо лечить соответствующими препаратами. Остеонекроз

Старая редакция	Новая редакция
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 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. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами 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 при-	Несмотря на многофакторную этиологию (использование глюкокортикостероидных гормонов, употребление алкоголя, тяжелая 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 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 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 заболе-

Старая редакция	Новая редакция
водить к повышению концентрации таких препаратов в плазме, вследствие чего могут усиливаться или удлиняться их терапевтические и побочные эффекты. Дарунавир метаболизируется изоферментом CYP3A. Одновременный прием препаратов, индуцирующих активность CYP3A, может увеличить клиренс дарунавира, в результате чего уменьшится концентрация дарунавира в плазме. Одновременный прием дарунавира с ингибиторами CYP3A может уменьшить клиренс дарунавира, в результате чего увеличится концентрация дарунавира в плазме.	вания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии. <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 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. Одновременное использование комбинации дарунавир/ритонавир с комбинацией лопинавир/ритонавир, рифампицином и растительными препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum)* противопоказано. Использование эфавиренза совместно с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир 800/100 мг один раз в сутки может приводить к достижению недостаточного значения C_{min} дарунавира. Если эфавиренз необходимо использовать совместно с комбинацией

Старая редакция	Новая редакция
	ПРЕЗИСТА®/ритонавир, то целесообразно применять комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 600/100 мг два раза в сутки. У пациентов, получавших терапию колхицином и сильными ингибиторами изофермента CYP3A и Р-гликопротеина, отмечались жизнеугрожающие и смертельные лекарственные взаимодействия.
Производитель Янссен-Орто ЛЛС, 00778 Стейт Роуд, 933 км 0,1 Мейми Вард, Гурабо, Пуэрто-Рико или ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28. Тел./факс: (347) 272-92-85 www.pharmstd.ru **Фасовка, упаковка и выпускающий контроль качества** Янссен-Силаг С.п.А, Италия Юридический адрес: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, д. 23 Фактический адрес: 04010 Борго Сан Микеле, Латина, ул. С. Янссен или ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28. Тел./факс: (347) 272-92-85 www.pharmstd.ru	**Производитель** Янссен-Орто ЛЛС, 00778 Стейт Роуд, 933 км 0,1 Мейми Вард, Гурабо, Пуэрто-Рико или ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28. Тел./факс: (347) 272-92-85 www.pharmstd.ru **Фасовка, упаковка и выпускающий контроль качества** Янссен-Силаг С.п.А, Италия Юридический адрес: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, д. 23 Фактический адрес: 04100 Борго Сан Микеле, Латина, ул. С. Янссен или ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28. Тел./факс: (347) 272-92-85 www.pharmstd.ru

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон»

Припорова А.А.