МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002329-31 05 19
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРЕЗИСТА® (PREZISTA®)

Регистрационный номер – ЛП-002329

Торговое наименование – ПРЕЗИСТА®

Международное непатентованное или группировочное наименование – дарунавир

Лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:

Действующее вещество:

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

Вспомогательные вещества:

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

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

Описание

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

На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа – противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ – J05AE10

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.

Противовирусная активность *in vitro*

Дарунавир проявляет активность против лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1, а также против лабораторных штаммов ВИЧ-2 в линиях остро инфицированных Т-лимфоцитов, мононуклеарных клетках периферической крови человека и моноцитах/макрофагах человека, с медианой значения 50% эффективной концентрации (EC_{50}) от 1,2 до 8,5 нмоль/л (0,7-5,0 нг/мл). Дарунавир проявляет противовирусную активность *in vitro* по отношению к широкому спектру первичных изолятов ВИЧ-1 группы М (A, B, C, D, E, F, G) и группы О с EC_{50} от <0,1 до 4,3 нмоль/л.

Эти значения EC_{50} намного ниже диапазона концентраций, вызывающих токсичность в 50% клеток (от 87 до >100 мкмоль/л).

Резистентность

Селекция резистентных к дарунавиру ВИЧ-1 «дикого типа» *in vitro* была длительной (более 3 лет). Отобранные вирусы не могли расти в присутствии концентраций дарунавира выше 400 нмоль/л. Вирусы, отобранные в этих условиях и демонстрирующие сниженную восприимчивость к дарунавиру (в 23-50 раз), содержали 2-4 аминокислотных замены в гене протеазы. Сниженная восприимчивость к дарунавиру в появившихся в результате селекции вирусах в данном эксперименте не может быть объяснена появлением этих мутаций в гене протеазы.

По данным клинических исследований у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, вирусологический ответ на препарат ПРЕЗИСТА® в комбинации с ритонавиром в низкой дозе снижался, когда в начале исследования присутствовали или в ходе лечения развивались 3 и более мутации, связанных с резистентностью к дарунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V и L89V).

Кратность повышения EC_{50} дарунавира по сравнению с исходной (FC) была связана со снижением вирусологического ответа. Были определены верхний и нижний клинические пороги в 10 и 40 раз. Изоляты с исходной FC <10 раз восприимчивы; изоляты с FC от 10 до 40 раз обладали сниженной восприимчивостью; изоляты с FC >40 были резистентными.

Вирусы, выделенные от пациентов, получавших препарат ПРЕЗИСТА®/ритонавир по 600/100 мг 2 раза в сутки, у которых развилась вирусологическая неудача в виде рецидива, и которые были восприимчивы к типранавиру в начале исследования, остались восприимчивыми к типранавиру после лечения в подавляющем большинстве случаев.

Наиболее низкая частота развития резистентности наблюдалась у пациентов, ранее не получавших лечения средствами антиретровирусной терапии, которые впервые начали получать дарунавир в комбинации с другими препаратами антиретровирусной терапии.

Перекрёстная резистентность

FC дарунавира была менее 10 для 90% из 3309 клинических изолятов, резистентных к ампренавиру, атазанавиру, индинавиру, лопинавиру, нелфинавиру, ритонавиру, саквинавиру и/или типранавиру, что указывает, что вирусы, устойчивые к большинству ингибиторов протеазы, остаются восприимчивыми к дарунавиру.

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 повышается концентрация дарунавира в плазме.

Всасывание

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 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.

После введения внутривенно объём распределения дарунавира в качестве монотерапии составлял 88,1±59,01 (средний ± стандартное отклонение) и возрастал до 131±49,91 (средний ± стандартное отклонение) в присутствии ритонавира (100 мг 2 раза в сутки).

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 присутствии низкой дозы ритонавира.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром при применении 1 раз в сутки изучалась у 12 детей, ранее не получавших лечения препаратами антиретровирусной терапии, в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела не менее 40 кг. При приёме у них комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки концентрация дарунавира в плазме была сопоставима с таковой у взрослых, принимавших комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки. Таким образом, одна и та же дозировка, применяемая 1 раз в сутки, может быть использована у подростков, ранее получавших лечение, в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 40 кг, без мутаций, связанных с резистентностью к дарунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V), уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме <100000 копий/мл и числом клеток CD4+ ≥100 клеток x 10^6/л и у взрослых.

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). Тем не менее, данные по применению дарунавира у пациентов старше 65 лет ограниченны.

Половые различия

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

Пациенты с нарушениями функции почек

Результаты исследования с использованием ^{14}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 общая концентрация дарунавира в плазме у пациентов с легким (класс А по шкале Чайлд-Пью, n=8) и умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью, n=8) были сравнимы с таковыми параметрами у здоровых лиц. Тем не менее, концентрации несвязанного дарунавира были примерно на 55% (класс А по шкале Чайлд-Пью) и 100% (класс В по шкале Чайлд-Пью) выше. Клиническая значимость этого повышения неизвестна, и препарат ПРЕЗИСТА® следует применять у таких пациентов с осторожностью. Эффект тяжелого нарушения функции печени на фармакокинетику дарунавира не изучался.

Беременность и послеродовой период

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 беременности 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.

Данные фармакокинетики общего дарунавира после приёма комбинации дарунавир/ритонавир в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки в рамках схемы антиретровирусной терапии во втором триместре беременности, третьем триместре беременности и послеродовом периоде

Фармакокинетика общего дарунавира (среднее ± стандартное отклонение)	**Второй триместр беременности (n=16)**	**Третий триместр беременности (n=14)**	**Послеродовый период (6-12 недель) (n=15)**
C_{max}, нг/мл	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h}, нг*ч/мл	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min}, нг/мл	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

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} (максимальная концентрация дарунавира в плазме), AUC_{24h} (площадь под кривой «концентрация-время» в течение 24 ч. после приема препарата) и C_{min} (минимальная концентрация дарунавира в плазме) дарунавира были, соответственно, на 33%, 31% и 30% ниже по сравнению со

значениями данных показателей в послеродовой период. Во время 3-го триместра беременности значения C_{max}, AUC_{24h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 29%, 32% и 50% ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дарунавиру или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Одновременный прием препарата ПРЕЗИСТА® и ритонавира в низких дозах с препаратами, клиренс которых преимущественно определяется изоферментом цитохрома P450 CYP3A4, и повышение концентрации которых в плазме сопряжено с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных эффектов (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся астемизол, алфузозин, колхицин (у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью), дапоксетин, силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), аванафил, терфенадин, мидазолам (перорально), налоксегол, триазолам, цизаприд, пимозид, луразидон, ранолазин, сертиндол, кветиапин, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ивабрадин, комбинация лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, дронедарон, комбинация гразопревир/элбасвир, хинидин, лидокаин при системном введении, симвастатин, ловастатин, тикагрелор, ломитапид (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При применении препарата ПРЕЗИСТА® и ритонавира в низких дозах пациенты не должны одновременно применять препараты, содержащие рифампицин, а также препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, поскольку одновременное применение может привести к понижению концентрации дарунавира в плазме. Это может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.

- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью).
- Детский возраст до 18 лет (для данной дозировки).

С осторожностью

- У пациентов с нарушением функции печени 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 в период грудного вскармливания

Беременность

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 клиническом исследовании с участием 36 беременных женщин во время второго и третьего триместров беременности. Фармакокинетические данные показали, что концентрации дарунавира и ритонавира во время беременности были ниже, чем в послеродовом периоде (6-12 недель). Вирусологический ответ сохранялся в обеих группах на протяжении всего исследования. Отсутствовала вертикальная передача вируса от матери к младенцу у 31 пациентки, 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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза ее применения для будущей матери перевешивает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

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.

Фертильность

В исследованиях на крысах не было выявлено влияния на фертильность.

Способ применения и дозы

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

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, 54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

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

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

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

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

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.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными действиями во время клинических исследований и в пострегистрационном периоде были: диарея, тошнота, сыпь, головная боль и рвота. Наиболее частыми серьезными побочными действиями были: острая почечная недостаточность, инфаркт миокарда, синдром восстановления иммунитета, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит и лихорадка.

Побочные действия приведены в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота побочных эффектов определена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных).

Системно-органный класс Категория частоты	Побочные действия
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Нечасто	Герпетическая инфекция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения
Редко	Эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, (лекарственная) гиперчувствительность
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Нечасто	Гипотиреоз, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Часто	Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липодистрофия, липоатрофия), сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия
Нечасто	Подагра, анорексия, понижение аппетита, снижение массы тела, повышение массы тела, гипергликемия, инсулинорезистентность, понижение концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови
Нарушения психики	
Часто	Бессонница
Нечасто	Депрессия, дезориентация, тревога, нарушения сна, патологические сновидения, ночные кошмары, снижение либидо
Редко	Спутанность сознания, смены настроения, беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, головокружение
Нечасто	Заторможенность, парестезия, гипестезия, дисгевзия, нарушения внимания, нарушения памяти, сонливость
Редко	Обморок, судороги, агевзия, нарушение ритма фаз сна
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто	Гиперемия конъюнктивы, сухость слизистой оболочки глаз
Редко	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	
Нечасто	Вестибулярное головокружение
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Инфаркт миокарда, стенокардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, тахикардия
Редко	Острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	Повышение артериального давления, «приливы»

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	Одышка, кашель, носовое кровотечение, першение в горле
Редко	Ринорея
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Диарея
Часто	Тошнота, рвота, боль в области живота, повышение активности амилазы в крови, диспепсия, вздутие живота, метеоризм
Нечасто	Панкреатит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, афтозный стоматит, позывы к рвоте, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в области живота, запор, повышение активности липазы, отрыжка, нарушение чувствительности в ротовой полости
Редко	Стоматит, рвота с кровью, хейлит, сухость слизистой оболочки губ, налет на языке
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы
Нечасто	Гепатит, цитолитический гепатит, стеатоз печени, гепатомегалия, повышение активности трансаминазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь (в том числе макулярная, макулопапулёзная, папулезная, эритематозная и зудящая), зуд
Нечасто	Ангионевротический отек, генерализованная сыпь, аллергический дерматит, крапивница, экзема, эритема, гипергидроз, ночная потливость, алопеция, акне, сухость кожи, пигментация ногтей
Редко	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, дерматит, себорейный дерматит, повреждения кожи, ксеродермия
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Нечасто	Миалгия, остеонекроз, мышечные спазмы, мышечная слабость, артралгия, боль в конечностях, остеопороз, повышение активности креатинфосфокиназы в крови
Редко	Скелетно-мышечная скованность, артрит, скованность в суставах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, почечнокаменная болезнь, повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия,

	поллакиурия
Редко	Снижение почечного клиренса креатинина
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Часто	Астения, усталость
Нечасто	Лихорадка, боль в грудной клетке, периферический отек, недомогание, ощущение жара, раздражительность, боль
Редко	Озноб, плохое самочувствие, ксероз кожи

Описание некоторых побочных действий

Сыпь

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

В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших терапию, сыпь, независимо от ее причины, более часто возникала при приеме схем лечения, содержащих препарат ПРЕЗИСТА® и ралтегравир, чем при приеме препарата ПРЕЗИСТА® без ралтегравира или ралтегравира без препарата ПРЕЗИСТА®. Сыпь, обусловленная приемом препарата, появлялась со сходной частотой. Возникавшая в клинических исследованиях сыпь была легкой и средней степени и не приводила к прекращению терапии.

Липодистрофия

Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает перераспределение жира (липодистрофию) у пациентов с ВИЧ. Липодистрофия проявлялась в виде потери периферического и подкожного жира в области лица, увеличения внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофии молочных желез и накопления подкожного жира в дорсоцервикальной области («бычий горб»).

Нарушения со стороны обмена веществ

Комбинированная антиретровирусная терапия может привести к таким нарушениям, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани

Повышение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миозит и рабдомиолиз (редко) отмечались при использовании ингибиторов протеазы, особенно в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Были отмечены случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, с заболеванием ВИЧ на поздней стадии или длительное время получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Частота возникновения остеонекроза неизвестна.

Синдром восстановления иммунитета

У пациентов с ВИЧ и тяжелой степенью иммунодефицита в момент начала комбинированной антиретровирусной терапии могут возникать воспалительные реакции на бессимптомно протекающие или остаточные инфекции. Также наблюдались аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит). Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.

Кровотечения у больных гемофилией

Наблюдалось увеличение частоты спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, получающих антиретровирусные ингибиторы протеазы.

Пациенты с ко-инфекциями вирусом гепатита В и/или С

У пациентов с данными инфекциями, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, частота возникновения побочных эффектов и нарушений биохимических параметров была не выше, чем у пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир без ко-инфекции вирусом гепатита В и/или С, за исключением повышения активности печеночных трансаминаз. Концентрация в плазме у пациентов с ко-инфекцией и без нее была сравнима.

Передозировка

Симптомы

Сведения об острой передозировке при приеме препарата ПРЕЗИСТА® в комбинации с ритонавиром у людей ограничены. Здоровые добровольцы принимали однократно до 3200 мг дарунавира в виде раствора и до 1600 мг в виде таблеток ПРЕЗИСТА® в комбинации с ритонавиром, при этом неблагоприятных эффектов не отмечено.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. При передозировке следует проводить общую поддерживающую терапию с мониторированием основных физиологических показателей. Дарунавир преимущественно связывается с белками плазмы, поэтому значимое удаление активной субстанции методом диализа маловероятно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Все исследования по определению взаимодействия проводились только на взрослых.

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.

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».

Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир не следует использовать с другими антиретровирусными препаратами, которые требуют использования ритонавира в качестве 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 комбинации 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 метаболизируемыми 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 комбинации 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.

Ритонавир ингибирует транспортные молекулы Р-гликопротеина, OATP1B1 а OATP1B3, и его применение с субстратами этих транспортных молекул может привести к повышению концентраций этих препаратов в плазме (например, дабигатрана этексилат, дигоксин, статины и бозентан).

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

Приведенный ниже список примеров взаимодействий между лекарственными средствами не является исчерпывающим, и поэтому для получения информации, связанной с путями метаболизма, путями взаимодействия, потенциальными рисками и действиями, которые необходимо предпринять в случае совместного применения, следует обращаться к соответствующей инструкции лекарственного препарата, используемого совместно с препаратом ПРЕЗИСТА®.

Взаимодействия между комбинацией 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 ↓ 22% $C_{24ч}$ долутегравира 38% C_{max} долутегравира ↓ 11% дарунавир ↔* * На основании сравнений между исследованиями с использованием исторических данных по фармакокинетике	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и долутегравир можно использовать без коррекции дозы.
Элвитегравир	AUC элвитегравира ↔ C_{min} элвитегравира ↔ C_{max} элвитегравира ↔ AUC дарунавира ↔	При совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с низкими дозами ритонавира

	C_{min} дарунавира 17% C_{max} дарунавира ↔	(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 ↔ C_{min} дарунавира ↔ C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и диданозин можно применять без коррекции дозы. Диданозин необходимо принимать натощак, таким образом, его следует 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	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

	транспорт в почечных канальцах)	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% 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)	При применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир в сочетании с эфавирензом 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	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир с невирапином можно использовать без коррекции дозы.

	историческим данным (↑концентрации невирапина вследствие ингибирования CYP3A)	
Рилпивирин 150 мг 1 раз в сутки	AUC рилпивирина ↑ 130% C_{min} рилпивирина ↑ 178% C_{max} рилпивирина ↑ 79% AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира ↓ 11% C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир с рилпивирином можно использовать без коррекции 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 дарунавира ↑ 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	При использовании в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может потребоваться коррекция дозы индинавира с 800 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки в случае непереносимости.

	индинавиром 800 мг 2 раза в сутки.	
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 дарунавира/ритонавира 400/100 мг в сочетании с саквинавиром 1000 мг 2 раза в сутки.	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется применять с саквинавиром.
Ингибиторы протеазы ВИЧ – в сочетании с низкими дозами ритонавира[†]		
Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки Лопинавир/ритонавир 533/133,3 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%[‡] AUC лопинавира ↔ C_{min} лопинавира ↑ 13% C_{max} лопинавира ↑ 11% AUC дарунавира ↓ 41% C_{min} дарунавира ↓ 55% C_{max} дарунавира ↓ 21% [‡] на основании не нормализованных по дозе значений	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.
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.
АНТАГОНИСТЫ α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ		
Алфузозин	На основании теоретических соображений, препарат	Одновременное применение комбинации

	ПРЕЗИСТА® должен повышать концентрацию алфузозина в плазме (за счёт ингибирования CYP3A).	ПРЕЗИСТА®/ритонавир и алфузозина противопоказано.
АНЕСТЕТИКИ		
Алфентанил	Не изучалось. В метаболизме алфентанила участвует изофермент CYP3A, который может ингибироваться комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир	При совместном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может потребоваться снижение дозы алфентанила, а также мониторинг рисков длительного или отсроченного угнетения дыхания.
АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ / АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон Амиодарон Бепридил Дронедарон Лидокаин (системно) Хинидин Ранолазин	Не изучалось. Предполагается, что комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир повысит концентрацию этих антиаритмических препаратов в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и/или CYP2D6).	Необходимо соблюдение мер предосторожности, кроме того, рекомендуется мониторинг терапевтической концентрации (при наличии такой возможности) этих антиаритмических препаратов при совместном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. 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 комбинацию ПРЕЗИСТА®/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.
Ивабрадин	Не изучалось.	Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и

		ивабрадина противопоказано.
АНТИБИОТИКИ		
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	AUC кларитромицина ↑ 57% C_{min} кларитромицина ↑ 174% C_{max} кларитромицина ↑ 26% [#] AUC дарунавира ↓ 13% [#] C_{min} дарунавира ↑ 1% [#] C_{max} дарунавира ↓ 17% Концентрации 14-OH-кларитромицина не выявлялись при совместном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (↑ концентрации кларитромицина вследствие ингибирования изофермента CYP3A и возможного ингибирования Р-гликопротеина).	Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Рекомендованную дозу кларитромицина у пациентов с нарушением функции почек следует выбирать согласно Инструкции по медицинскому применению кларитромицина.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Апиксабан Дабигатрана этексилат Ривароксабан	Не изучалось. Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир 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 комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир 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 предположительно вызовут снижение концентраций дарунавира и ритонавира в плазме. (индукция ферментов CYP450)	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир не следует применять в 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 ↔	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 20 мг 1 раз в сутки	AUC пароксетина ↓ 39% C_{min} пароксетина ↓ 37% C_{max} пароксетина ↓ 36% [#] AUC дарунавира ↔ [#] C_{min} дарунавира ↔ [#] C_{max} дарунавира ↔	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 антидепрессанты.
Сертралин 50 мг 1 раз в сутки	AUC сертралина ↓ 49% C_{min} сертралина ↓ 49% C_{max} сертралина ↓ 44% [#] AUC дарунавира ↔ [#] C_{min} дарунавира ↓ 6% [#] C_{max} дарунавира ↔	
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.
ПРОТИВОРВОТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Домперидон	Не изучалось.	При совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с домперидоном следует соблюдать осторожность и наблюдать за побочными реакциями, связанными с домперидоном.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		

Вориконазол	Не изучалось. Ритонавир может снижать концентрацию вориконазола в плазме (индукция ферментов CYP450)	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).	При использовании комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг. Если требуется совместное применение, то суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг.
Флуконазол Позаконазол Изавуконазол	Не изучалось. Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир может повышать концентрацию противогрибковых препаратов в плазме (ингибирование Р-гликопротеина), позаконазол или флуконазол может повышать концентрацию дарунавира (ингибирование изофермента CYP3A)	Необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг.
Итраконазол	Не изучалось. Совместное системное применение итраконазола и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир может повышать концентрацию дарунавира и итраконазола в плазме (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 комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир может повышать концентрацию дарунавира и /или клотримазола 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 комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир может повышать концентрацию колхицина. (Ингибирование изофермента CYP3A и/или Р-гликопротеина).	Если требуется терапия комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир у пациентов с нормальной функцией печени или почек, рекомендуется снижение дозы колхицина или приостановление приема этого препарата. Пациентам с нарушением функции печени или почек противопоказано 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 ↔	Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир 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 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.	Применение рифапентина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется. Противопоказана комбинированная терапия рифампицином с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.
Рифабутин	AUC** рифабутина ↑ 55%	Пациентам, получающим

150 мг 1 раз в 2 дня	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 концентрации рифабутина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в виде монотерапии и 150 мг через день в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) с примерно десятикратным увеличением суточного уровня активного метаболита (25-*O*-дезацетилрифабутина). 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.	комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, 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 требует 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	При совместном применении этих лекарственных препаратов с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир

Эверолимус Иринотекан	будет повышать концентрацию этих противоопухолевых препаратов в плазме (ингибирование изофермента CYP3A).	возможно повышение 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. Совместное применение эверолимуса или иринотекана с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется.
АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Тикагрелор	Не изучалось. Совместное применение с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может приводить к существенному повышению концентрации тикагрелора.	Совместное 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	Не изучалось. Предполагается, что комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир повысит концентрацию этого антипсихотического препарата в плазме. (ингибирование изофермента CYP3A).	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®/ритонавир повысит концентрацию этих антипсихотических препаратов в плазме. (ингибирование изоферментов CYP3A, CYP2D6 и/или Р-гликопротеина)	В случае совместного применения этих препаратов с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может потребоваться снижение их дозы.

Луразидон Пимозид Сертиндол		Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с луразидоном, пимозидом или сертиндолом противопоказано.
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не изучалось. Предполагается, что комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир повысит концентрацию этих бета-адреноблокаторов в плазме (ингибирование изофермента CYP2D6)	При совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир 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.
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Глюкокортикостероиды, метаболизируемые в первую очередь CYP3A (в том числе бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Флутиказон: в клиническом исследовании, в котором ритонавир в дозе 100 мг в капсулах 2 раза 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	При одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и глюкокортикостероидов, метаболизируемых CYP3A (например, флутиказона пропионата или других ингаляционных или назальных глюкокортикостероидов), может возрастать риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников. Применение одновременно с метаболизируемыми CYP3A глюкокортикостероидами не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск. В таких случаях следует наблюдать за пациентами на

	пациентов, получающих ритонавир и флутиказон ингаляционно или интраназально отмечались системные глюкокортикостероидные эффекты, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников; Эффекты высокой концентрации флутиказона на концентрацию ритонавира в плазме неизвестны. Другие глюкокортикостероиды: лекарственные взаимодействия не изучались. Концентрации этих препаратов в плазме могут возрастать при одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ ритонавир, приводя к снижению концентрации кортизола в сыворотке.	предмет системных эффектов глюкокортикостероидов. Следует рассмотреть, особенно в случае необходимости длительного применения, альтернативные глюкокортикостероиды, менее зависимые от метаболизма CYP3A, например, беклометазон для назального или ингаляционного применения.
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.
АНТАГОНИСТЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Бозентан	Не изучалось. Совместное применение бозентана с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может повышать концентрацию бозентана в плазме. Бозентан может снижать концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме. (индукция CYP3A)	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 ↓ 40% C_{min} дарунавира ↓ 42%	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с телапревиром.

	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.
Гразопревир/элбасвир	Предполагается, что комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир повысит концентрацию гразопревира в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и OATP1B).	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир противопоказано применять в сочетании с комбинацией гразопревир/элбасвир.
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 продырявленный, 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.

ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ		
Ловастатин Симвастатин	Не изучалось. Предполагается значительное повышение концентраций ловастатина и симвастатина в плазме при совместном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (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.
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.
Розувастатин 10 мг 1 раз в сутки	AUC розувастатина ↑ 48%‖ C_{max} розувастатина ↑ 144%‖ ‖на основании опубликованных данных	Если требуется совместное применение розувастатина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир, рекомендуется начинать с минимальной возможной дозы розувастатина с титрацией до желаемого клинического эффекта с мониторингом безопасности.
БЛОКАТОРЫ H_2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки	# AUC дарунавира ↔ # C_{min} дарунавира ↔ # C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир можно применять в сочетании с блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов без коррекции дозы.
ИММУНОСУПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Не изучалось. Концентрация этих иммунодепрессантов повысится при совместном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (ингибирование изофермента	В случае совместного применения рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации иммуносупрессантов.

Эверолимус	CYP3A)	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.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ / ТЕРАПИЯ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ		
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 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 эстрогенсодержащие контрацептивы применяются в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуется использование альтернативных или дополнительных средств контрацепции. За пациентками, получающими эстрогены в качестве гормонозаместительной терапии, необходимо наблюдать на предмет симптомов эстрогеновой недостаточности.
АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Налоксегол	Не изучалось.	Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и налоксегола противопоказано.
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 противопоказано. Другие ингибиторы ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир следует применять с осторожностью. Если показано совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир 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 комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир 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, совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано. Совместное применение тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется.
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 Мидазолам (парентерально) 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 мидазолама парентерально с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир возможно значительное повышение концентрации этого бензодиазепина. Данные по совместному применению мидазолама парентерально с другими ингибиторами протеазы указывают на возможность повышения концентрации мидазолама в плазме в 3-4 раза.	При совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с этими седативными/снотворными средствами рекомендуется клинический мониторинг, кроме того, следует решить вопрос о снижении дозы этих препаратов. Если мидазолам парентерально будет применяться в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир, 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

Мидазолам (перорально) Триазолам		применения этого препарата более чем однократно. Применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с триазоламом или мидазоламом перорально противопоказано.
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ		
Дапоксетин	Нет данных.	Совместное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и дапоксетина противопоказано.
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УЧАЩЕННОГО МОЧЕИСПУСКАНИЯ И НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ		
Фезотеродин Солифенацин	Нет данных.	Следует соблюдать осторожность при совместном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с указанными препаратами. Необходимо наблюдение за побочными реакциями, связанными с фезотеродином и солифенацином, возможно, потребуется снижение дозы указанных препаратов.

† 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.

На фоне терапии препаратом необходимо проводить регулярную оценку вирусологического ответа. В случае отсутствия или потери вирусологического ответа необходимо провести исследование на наличие резистентности.

Дарунавир преимущественно связывается с альфа-1-кислым гликопротеином плазмы. Степень связывания зависит от концентрации свободного альфа-1-кислого гликопротеина. Таким образом, нельзя исключать влияние препаратов с большим сродством к альфа-1-кислому гликопротеину плазмы на концентрацию свободного дарунавира.

Пациенты, ранее получавшие лечение – прием препарата 1 раз в сутки

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, ограничены.

Беременность

Препарат ПРЕЗИСТА® следует использовать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск. Следует с осторожностью применять препараты, которые могут привести к снижению концентрации дарунавира у беременных.

Пожилые пациенты

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

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

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

Кожные реакции тяжелой степени

У 0,4% пациентов при приеме препарата ПРЕЗИСТА® были зафиксированы кожные реакции тяжелой степени, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или увеличением активности печеночных трансаминаз. DRESS синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) и синдром Стивенса-Джонсона фиксировался редко (< 0,1%). В пострегистрационном периоде сообщалось о развитии токсического эпидермального некролиза и острого генерализованного экзантематозного пустулеза. 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 чаще наблюдалась у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию и принимающих одновременно ралтегравир и комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир по сравнению с пациентами, получавшими по отдельности ралтегравир или комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир.

Дарунавир содержит сульфонамидную группу. Применение препарата ПРЕЗИСТА® пациентами с аллергией на сульфонамиды должно производиться с осторожностью.

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 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, 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 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.

Пациенты с 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, 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.

Вес и метаболические параметры

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, может наблюдаться увеличение массы тела, а также повышение уровня липидов и глюкозы крови. Такие изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях было доказано, что повышение уровня липидов крови связано с последствиями лечения, однако, не было доказано, что увеличение массы тела как-то связано с проведением антиретровирусной терапии. Для мониторинга уровня липидов и глюкозы крови необходимо следовать соответствующим рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией. 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 ВИЧ-инфекцией в продвинутой стадии и/или у пациентов, длительное время получавших

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 и аутоиммунный гепатит) также отмечались при возникновении воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие аутоиммунные 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 приводить к повышению концентрации таких препаратов в плазме, вследствие чего могут усиливаться или удлиняться их терапевтические и побочные эффекты.

Дарунавир и ритонавир метаболизируются изоферментом CYP3A. Одновременный прием препаратов, индуцирующих активность CYP3A, может увеличить клиренс дарунавира и ритонавира, в результате чего уменьшится концентрация дарунавира в плазме. Прием препаратов, ингибирующих CYP3A может уменьшить клиренс дарунавира и ритонавира, в результате чего увеличится концентрация дарунавира и ритонавира 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 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако, необходимо принимать во внимание тот факт, что у некоторых пациентов во время лечения, включающего прием комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир, наблюдалось головокружение. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

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

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

Срок годности

2 года. Не применять по окончании срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Янссен Орто ЛЛС, Стейт Роуд 933, км 0,1, Мейми Вард, Гурабо, Пуэрто-Рико (ПР), 00778, Соединенные Штаты (США)

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Фасовка, упаковка и выпускающий контроль качества

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Держатель регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон» Лазарева А.С.