

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дарунавир, 800 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дарунавир.

Каждая таблетка содержит 800 мг дарунавира (в виде дарунавира этанолат).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, двояковыпуклые, овальной формы; на поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Дарунавир показан к применению для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых (в комбинации с низкой дозой ритонавира и другими антиретровирусными препаратами).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия должна назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Препарат Дарунавир всегда следует назначать в комбинации с низкой дозой ритонавира в качестве средства, улучшающего его фармакокинетические характеристики, а также в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Возможность назначения ритонавира должна быть рассмотрена до начала терапии комбинацией дарунавир/ритонавир. Поэтому перед началом терапии дарунавиром необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата/инструкцией по медицинскому применению ритонавира. После начала терапии дарунавиром пациенты не должны изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом.

Взрослые:

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 $\geq 100 \times 10^6/\text{л}$)	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 получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию дарунавир/ритонавир 1 раз в сутки 800 мг/100 мг, а пациентам, ранее получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию дарунавир/ритонавир 2 раза в сутки 600 мг/100 мг.

Пропуск приема комбинации дарунавир/ритонавир

После начала терапии препаратом дарунавир пациенты не должны пропускать очередной прием препарата, а также изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом. Данные рекомендации основаны на периоде полувыведения дарунавира в присутствии ритонавира и установленном режиме приема препарата через каждые 24 часа. В случае, если прием комбинации дарунавир/ритонавир назначен 1 раз в сутки и опоздание в приеме составило менее 12 часов, пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей и возобновить обычный режим дозирования; если опоздание в приеме составило более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, и следующая доза принимается в обычное время. Данные рекомендации основаны на 15-часовом периоде полувыведения дарунавира в присутствии ритонавира и установленном режиме приема препарата через каждые 12 часов. В случае, если прием комбинации дарунавир/ритонавир назначен 2 раза в сутки и опоздание в приеме составило менее 6 часов, пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей и возобновить обычный режим дозирования; если опоздание в приеме составило более 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует, и следующая доза принимается в обычное время.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Информация по применению у пожилых пациентов ограничена. Поэтому комбинация дарунавир/ритонавир должна применяться с осторожностью у пациентов данной возрастной группы (см. разделы 4.4 и 5.2).

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 дарунавир/ритонавир у этих пациентов. Информация по применению комбинированной терапии дарунавир/ритонавир при тяжелых нарушениях функции печени отсутствует; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Прием комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) противопоказан (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек изменение доз в комбинации дарунавир/ритонавир не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Беременность и послеродовой период

Не требуется коррекции дозы комбинации дарунавир/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 (см. разделы 4.4, 4.6 и 5.2).

Дети

Дарунавир не следует назначать детям от 0 до 18 лет в данной лекарственной форме в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Способ применения

Внутрь. Пациенты должны быть проинструктированы о приеме препарата Дарунавир с низкой дозой ритонавира не позднее 30 минут после завершения еды. Тип пищи не влияет на абсорбцию дарунавира.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дарунавису или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Одновременный прием препарата Дарунавир 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, триаолом, цизаприд, пимозид, луразидон, ранолазин, сертиндол, кветиапин, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ивабрадин, комбинация лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, дронедазон, комбинация grazoprevir/элабасвир, хинидин, симвастатин, ловастатин, дабигатран, тикагрелор, ломитапид (см. также раздел 4.5.).

- При применении препарата Дарунавир и ритонавира в низких дозах пациенты не должны одновременно применять препараты, содержащие рифампицин, а также препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), поскольку одновременное применение может привести к понижению концентрации дарунавир и ритонавира в плазме. Это может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности (см. раздел 4.5).
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс C по Чайлд-Пью).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 дарунавир (см. раздел 4.5).

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

Комбинация дарунавир/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 $\geq 100\,000$ копий/мл

и количеством CD4+ клеток $<100 \times 10^6/\text{л}$ (см. раздел 4.2).

Применение комбинации дарунавир/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 (см. раздел 5.1).

Беременность

Препарат Дарунавир следует применять 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 (см. разделы 4.5 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

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

Прием с ритонавиром

Дарунавир всегда следует назначать с низкой дозой ритонавира в качестве средства, улучшающего его фармакокинетические характеристики, а также в комбинации с другими антиретровирусными препаратами (см. раздел 5.2). Поэтому перед началом терапии дарунавиром необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата/инструкцией по медицинскому применению ритонавира. 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 Дарунавир 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 дарунавира 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 Дарунавир необходимо немедленно прекратить.

Сыпь чаще наблюдалась у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию и принимающих одновременно ралтегравир и комбинацию дарунавир/ритонавир по сравнению с пациентами, получавшими по отдельности ралтегравир или комбинацию дарунавир/ритонавир (см. раздел 4.8).

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

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Пациенты с заболеваниями печени

Данные по применению комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Прием комбинации дарунавир/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 дарунавир/ритонавир у этих пациентов (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Гепатотоксичность

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

развития тяжелых побочных эффектов со стороны печени.

Необходимо проводить мониторинг соответствующих лабораторных показателей перед назначением комбинированной терапии дарунавир/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 дарунавир/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 дарунавир/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 (см. разделы 4.2 и 5.2).

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 пациентов с гемофилией, однако механизм такой связи не установлен. Пациентов с гемофилией, получающих комбинацию дарунавир/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 (см. раздел 4.8).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изоферментов CYP3A и CYP2D6, а также

ингибиторами Р-гликопротеина. Одновременное применение комбинации

дарунавир/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 (см. раздел 4.5).

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 (см. раздел 4.5).

Одновременное использование комбинации дарунавир/ритонавир с комбинацией лопинавир/ритонавир, рифампицином и растительными препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5). Использование эфавиренза совместно с комбинацией дарунавир/ритонавир 800/100 мг один раз в сутки может приводить к достижению недостаточного значения C_{min} дарунавира. Если эфавиренз необходимо использовать совместно с комбинацией дарунавир/ритонавир, то целесообразно применять комбинацию дарунавир/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 (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

В состав пленочной оболочки входит алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 дарунавир/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 дарунавир/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) (см. раздел 4.3).

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 Дарунавир необходимо использовать в сочетании с только низкими дозами ритонавира как фармакокинетического «усилителя» (см. разделы 4.4 и 5.2).

Комбинацию дарунавир/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 дарунавир/ритонавир, что может быть обусловлено присутствием низкой дозы ритонавира. Совместное применение дарунавира и ритонавира с лекарственными препаратами, метаболизируемыми преимущественно CYP2D6 (например, флекаинидом, пропafenоном, метопрололом), может приводить к повышению концентрации этих лекарственных препаратов в плазме, что способно вызвать увеличение или продление их терапевтического эффекта и возникновение 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 дарунавир/ритонавир с лекарственными препаратами, преимущественно метаболизируемыми CYP2C8 (например, паклитакселем, 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 и 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, что может приводить к снижению терапевтического эффекта и развитию резистентности (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, индинавир, системные азолы, в частности, кетоконазол и клотримазол). Совместное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 не рекомендуется, следует соблюдать осторожность. Такие взаимодействия описаны в таблице ниже.

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 Дарунавир.

Взаимодействия между комбинацией дарунавир/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 ($\leftrightarrow$), ниже ($\downarrow$) или выше ($\uparrow$) диапазона 80-125 %.

Ряд исследований взаимодействия (обозначенный # в таблице ниже) был проведен 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 дарунавир/ритонавир	Взаимодействие Среднее геометрическое изменение (%)	Рекомендации по совместному применению
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ		
<i>Ингибиторы интегразы</i>		

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 дарунавир/ритонавир и долутегравир можно использовать без коррекции дозы.
Элвитегравир	AUC элвитегравира ↔ C_{min} элвитегравира ↔ C_{max} элвитегравира ↔ AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира 17 % C_{max} дарунавира ↔	При совместном применении комбинации дарунавир/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 дарунавир/ритонавир в любой дозе, кроме 600/100 мг 2 раза в сутки, в сочетании с элвитегравиром не рекомендуется. Совместное применение комбинации дарунавир/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 дарунавир/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 дарунавир/ритонавир и диданозин можно применять без коррекции дозы. Диданозин необходимо принимать натошак, таким образом, его следует

		принимать за 1 час до или через 2 часа после приема комбинации дарунавир/ритонавир с пищей.
Тенофовира дизопроксил 245 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 дарунавир/ритонавир с тенофовиром может быть показан мониторинг функции почек, в особенности у пациентов с системными или почечными заболеваниями, либо при использовании нефротоксичных препаратов.
Эмтрицитабин/ тенофовира алафенамид	Тенофовира алафенамид ↔ Тенофовир ↑	Рекомендуемая доза комбинации эмтрицитабина/тенофовира алафенамида – 200/10 мг при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир.
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 дарунавир/ритонавир не предполагается.	Комбинация дарунавир/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 дарунавир/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 дарунавир/ритонавир в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки может приводить к субоптимальному

		значению C_{min} дарунавир.
		Если эфавиренз потребуется принимать в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир, следует использовать режим 600/100 мг 2 раза в сутки.
Этравирин 100 мг 2 раза в сутки	AUC этравирин $\downarrow$ 37 % C_{min} этравирин $\downarrow$ 49 % C_{max} этравирин $\downarrow$ 32 % AUC дарунавир $\uparrow$ 15 % C_{min} дарунавир $\leftrightarrow$ C_{max} дарунавир $\leftrightarrow$	Комбинацию дарунавир/ритонавир с этравирин 200 мг 2 раза в сутки можно использовать без коррекции дозы.
Невирапин 200 мг 2 раза в сутки	AUC невирапина $\uparrow$ 27% C_{min} невирапина $\uparrow$ 47% C_{max} невирапина $\uparrow$ 18% #дарунавир: концентрации соответствовали историческим данным ($\uparrow$ концентрации невирапина вследствие ингибирования CYP3A)	Комбинацию дарунавир/ритонавир с невирапином можно использовать без коррекции дозы.
Рилпивирин 150 мг 1 раз в сутки	AUC рилпивирин $\uparrow$ 130 % C_{min} рилпивирин $\uparrow$ 178 % C_{max} рилпивирин $\uparrow$ 79 % AUC дарунавир $\leftrightarrow$ C_{min} дарунавир $\downarrow$ 11 % C_{max} дарунавир $\leftrightarrow$	Комбинацию дарунавир/ритонавир с рилпивирин 150 мг 1 раз в сутки можно использовать без коррекции дозы.
<i>Ингибиторы протеазы ВИЧ без дополнительного применения низких доз ритонавира[†]</i>		
Атазанавир 300 мг 1 раз в сутки	AUC атазанавир $\leftrightarrow$ C_{min} атазанавир $\uparrow$ 52 % C_{max} атазанавир $\downarrow$ 11 % #AUC дарунавир $\leftrightarrow$ # C_{min} дарунавир $\leftrightarrow$ # C_{max} дарунавир $\leftrightarrow$ Атазанавир: сравнение атазанавир/ритонавир 300/100 мг 1 раз в сутки и атазанавир 300 мг раз в сутки в сочетании с дарунавиром/ритонавиром 400/100 мг 2 раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавир/ритонавир 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 дарунавир/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 дарунавир ↑ 24 % #C_{min} дарунавир ↑ 44 % #C_{max} дарунавир ↑ 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 дарунавир/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки с дарунавиром/ритонавиром 400/100 мг в сочетании с индинавиром 800 мг 2 раза в сутки.	При использовании в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться коррекция дозы индинавира с 800 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки в случае непереносимости.
Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки	#AUC дарунавир ↓ 26 % #C_{min} дарунавир ↓ 42 % #C_{max} дарунавир ↓ 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/дарунавир/ритонавира 1000/400/100 мг 2 раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавир/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки и дарунавир/ритонавира 400/100 мг в сочетании с саквинавиром 1000 мг 2 раза в сутки.	Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять с саквинавиром.
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 дарунавир ↓ 38 %[†] C_{min} дарунавир ↓ 51 %[†] C_{max} дарунавир ↓ 21 %[†]	Вследствие снижения концентрации (AUC) дарунавир на 40 % подходящие дозы этой комбинации не установлены. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с комбинированным препаратом, включающим
Лопинавир/ритонавир 533/133,3 мг 2 раза в сутки	AUC лопинавира ↔ C_{min} лопинавира ↑ 13 % C_{max} лопинавира ↑ 11 % AUC дарунавир ↓ 41 %	

	$C_{\min}$ дарунавир ↓ 55 % $C_{\max}$ дарунавир ↓ 21 % ↓ на основании не нормализованных по дозе значений	лопинавир/ритонавир, противопоказано (см. раздел 4.3).
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ CCR5		
Маравирик 150 мг 2 раза в сутки	AUC маравирока ↑ 305 % $C_{\min}$ маравирока Н/О $C_{\max}$ маравирока ↑ 129 % Концентрации дарунавир и ритонавир согласовывались с историческими данными.	При применении в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир доза маравирока должна составлять 150 мг 2 раза в сутки.
АНТАГОНИСТЫ $\alpha 1$-АДРЕНорецепторов		
Алфузозин	На основании теоретических соображений препарат Дарунавир должен повышать концентрацию алфузозина в плазме (за счёт ингибирования CYP3A).	Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и алфузозина противопоказано (см. раздел 4.3).
АНЕСТЕТИКИ		
Алфентанил	Не изучалось. В метаболизме алфентанила участвует изофермент CYP3A, который может ингибироваться комбинацией дарунавир/ритонавир.	При совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться снижение дозы алфентанила, а также мониторинг рисков длительного или отсроченного угнетения дыхания.
АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ / АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир/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 дарунавир/ритонавир.
Амиодарон Бепридил Дронедарон Хинидин Ранолазин		Противопоказано применение комбинации дарунавир/ритонавир с амиодароном, бепридилом, дронедаоном, хинидином или ранолазином (см. раздел 4.3).
Дигоксин 0,4 мг однократно	AUC дигоксина ↑ 61 % $C_{\min}$ дигоксина Н/О $C_{\max}$ дигоксина ↑ 29 %	Поскольку дигоксин характеризуется узким терапевтическим диапазоном, в случае назначения дигоксина

	(↑ концентрации дигоксина вследствие вероятного ингибирования Р-гликопротеина)	пациентам, получающим комбинацию даунавир/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 противопоказано (см. раздел 4.3).
АНТИБИОТИКИ		
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	AUC кларитромицина ↑ 57 % C _{min} кларитромицина ↑ 174 % C _{max} кларитромицина ↑ 26 % #AUC даунавир ↓ 13 % #C _{min} даунавир ↑ 1 % #C _{max} даунавир ↓ 17 % Концентрации 14-ОН-кларитромицина не выявлялись при совместном применении с комбинацией даунавир/ритонавир (↑ концентрации кларитромицина вследствие ингибирования изофермента CYP3A и возможного ингибирования Р-гликопротеина).	Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина в сочетании с комбинацией даунавир/ритонавир. Рекомендованную дозу кларитромицина у пациентов с нарушением функции почек следует выбирать согласно Инструкции по медицинскому применению кларитромицина.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ/АНТИАГРЕГАНТЫ		
Апиксабан Эдоксабан Ривароксабан	Не изучалось. Совместное применение комбинации даунавир/ритонавир с антикоагулянтами может повысить их концентрацию, что может привести к увеличению риска развития кровотечений (ингибирование изофермента CYP3A и/или Р-гликопротеина).	Применение комбинации даунавир/ритонавир с этими антикоагулянтами не рекомендуется.
Дабигатран Тикагрелор	Не изучалось. Совместное применение с комбинацией даунавир/ритонавир может приводить к существенному повышению концентрации дабигатрана или тикагрелора.	Применение комбинации даунавир/ритонавир с дабигатраном и тикагрелором противопоказано (см. раздел 4.3).

		Рекомендуется применение других антитромбоцитарных препаратов, на которые не влияет ингибирование или индукция CYP (например, прасугрел).
Варфарин	Не изучалось. При совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир возможно изменение концентрации варфарина.	При совместном применении варфарина с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуется мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не изучалось. Фенобарбитал и фенитоин предположительно вызовут снижение концентраций дарунавир и ритонавир в плазме (индукция ферментов CYP450).	Комбинацию дарунавир/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 дарунавир ↔ C _{min} дарунавир ↓ 15 % C _{max} дарунавир ↔	Коррекции дозы комбинации дарунавир/ритонавир не рекомендуется. Если потребуется применение комбинации дарунавир/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 дарунавир/ритонавир может потребоваться снизить на 25 %-50 %.
Клоназепам	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и клоназепама может привести к повышению концентрации клоназепама в плазме (ингибирование изофермента CYP3A).	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир и клоназепама рекомендуется клинический мониторинг.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

	позаконазол, изаваконазол, суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг. итраконазол или флуконазол может повышать концентрацию дарунавир (ингибирование изофермента CYP3A и P-гликопротеина).	
Клотримазол	Не изучалось. Совместное системное применение клотримазола и комбинации дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию дарунавир и /или клотримазола в плазме. AUC _{24ч} дарунавир ↑ 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 дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию колхицина. (ингибирование изофермента CYP3A и/или P-гликопротеина).	Если требуется терапия комбинацией дарунавир/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 дарунавир/ритонавир (см. раздел 4.3).
ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Артемизинин/ Лумефантрин 80/480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов	AUC артемизинина ↓ 16 % C _{min} артемизинина ↔ C _{max} артемизинина ↓ 18 % AUC диgidроартемизинина ↓ 18 % C _{min} диgidроартемизинина ↔ C _{max} диgidроартемизинина ↓ 18 % AUC лумефантрин ↑ 175 % C _{min} лумефантрин ↑ 126% C _{max} лумефантрин ↑ 65 % AUC дарунавир ↔ C _{min} дарунавир ↓ 13 % C _{max} дарунавир ↔	Комбинация дарунавир/ритонавир может применяться в сочетании с артемизинином/лумефантрином без коррекции дозы; тем не менее, вследствие повышения концентрации лумефантрин данную комбинацию следует применять с осторожностью.
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин Рифапентин	Не изучалось. Рифапентин и рифампицин являются мощными индукторами	Применение рифапентина с комбинацией

	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.	дарунавир/ритонавир не рекомендуется. Противопоказана комбинированная терапия рифампицином с комбинацией дарунавир/ритонавир (см. раздел 4.3).
Рифабутин 150 мг 1 раз в 2 дня	AUC** рифабутина ↑ 55 % C_{min}** рифабутина ↑ Н/О C_{max}** рифабутина ↔ AUC дарунавир ↑ 53 % C_{min} дарунавир ↑ 68 % C_{max} дарунавир ↑ 39 % **сумма активных производных рифабутина (исходный препарат + 25-О-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 дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) с примерно десятикратным увеличением суточного уровня активного метаболита (25-О-дезацетилрифамбутина). Кроме того, AUC суммы активных производных рифабутина (исходного препарата + 25-О-дезацетильного метаболита) повысилось в 1,6 раза, в то время как значение C_{max} оставалось сопоставимым. В настоящее время отсутствуют данные по	Пациентам, получающим комбинацию дарунавир/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 дарунавир/ритонавир увеличение дозы ритонавира на фоне терапии рифабутином не требует коррекции дозы комбинации дарунавир/ритонавир. На основании фармакокинетического моделирования это снижение дозы на 75 % также касается

	сравнению со стандартной дозой 150 мг раз в сутки. (Рифабутин является индуктором и субстратом изофермента CYP3A.) При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с рифабутином (150 мг через день) наблюдалось повышение системной концентрации дарунавира.	пациентов, получающих рифабутин в дозе, отличающейся от 300 мг/сут.
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкристин Эверолимус Иринотекан	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир будет повышать концентрацию этих противоопухолевых препаратов в плазме (ингибирование изофермента CYP3A).	При совместном применении этих лекарственных препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир 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 дарунавир/ритонавир. Совместное применение эверолимуса или иринотекана с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется.
АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ/НЕЙРОЛЕПТИКИ		
Кветиапин	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир повысит концентрацию этого антипсихотического препарата в плазме. (ингибирование изофермента CYP3A).	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с кветиапином противопоказано, поскольку возможно увеличение связанной с кветиапином токсичности. Повышение концентраций кветиапина может приводить к коме (см. раздел 4.3).

Перфеназин Рisperидон Тиоридазин	Не изучалось. В случае совместного применения этих препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться снижение их дозы.
Луразидон Пимозид Сертиндол	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с луразидоном, пимозидом или сертиндолом противопоказано (см. раздел 4.3).
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ	
Карведилол Метопролол Тимолол	Не изучалось. При совместном применении комбинации дарунавир /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 дарунавир/ритонавир может повысить концентрацию блокаторов «медленных» кальциевых каналов в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и/или CYP2D6).
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. При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир и глюкокортикостероидов, метаболизируемых CYP3A (например, флутиказона пропионата или других ингаляционных или назальных глюкокортикостероидов), может возрасти риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов.

	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 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 дарунавир/ритонавир, приводя к снижению концентрации кортизола в сыворотке.	включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников. Применение одновременно с метаболизируемыми СУРЗА глюкокортикостероидами не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск. В таких случаях следует наблюдать за пациентами на предмет системных эффектов глюкокортикостероидов. Следует рассмотреть, особенно в случае необходимости длительного применения, альтернативные глюкокортикостероиды, менее зависимые от метаболизма СУРЗА, например, беклометазон для назального или ингаляционного применения.
Дексаметазон (системно)	Не изучалось. Дексаметазон может снижать концентрацию дарунавир в плазме (индукция изофермента СУРЗА).	Дексаметазон в качестве системного препарата следует применять с осторожностью в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир.
АНТАГОНИСТЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Бозентан	Не изучалось. Совместное применение бозентана с комбинацией дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию бозентана в плазме. Бозентан может снижать концентрацию дарунавир и ритонавира в плазме (индукция СУРЗА).	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется мониторинг переносимости бозентана.

АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С		
Ингибиторы протеазы NS3-4A		
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	AUC боцепревира ↓ 32 % C _{min} боцепревира ↓ 35 % C _{max} боцепревира ↓ 25 % AUC даунавира ↓ 44 % C _{min} даунавира ↓ 59 % C _{max} даунавира ↓ 36 %	Комбинацию даунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с боцепревиrom.
Глекапревир/ пибрентасвир	Совместное применение комбинации даунавир/ритонавир в сочетании с комбинацией глекапревир/ пибрентасвир может повысить концентрацию глекапревира и пибрентасвира в плазме (ингибирование Р-гликопротеина, белка резистентности рака молочной железы и/или OATP1B1/3).	Совместное применение комбинации даунавир/ритонавир с комбинацией глекапревир/пибрентасвир не рекомендуется.
Симепревир	AUC симепревира ↑ 159 % C _{min} симепревира ↑ 358 % C _{max} симепревира ↑ 79 % AUC даунавира ↑ 18 % C _{min} даунавира ↑ 31 % C _{max} даунавира ↔ Доза симепревира в этом исследовании взаимодействия составляла 50 мг при совместном применении с даунавиром/ритонавиром и 150 мг в группе монотерапии симепревиrom.	Комбинацию даунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с симепревиrom.
Гразопревир/элбасвир	Предполагается, что комбинация даунавир/ритонавир повысит концентрацию гразопревира в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и OATP1B).	Комбинацию даунавир/ритонавир противопоказано применять в сочетании с комбинацией гразопревир/элбасвир (см. раздел 4.3).
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не изучалось. Предполагается, что зверобой продырявленный будет снижать концентрацию даунавира и ритонавира в плазме (индукция CYP450).	Комбинацию даунавир/ритонавир противопоказано применять в сочетании с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного

		(<i>Hypericum perforatum</i>) (см. раздел 4.3). Если пациент уже получает зверобой продырявленный, необходимо его отменить и, по возможности, провести анализ уровня вирусов. Концентрация дарунавир (а также ритонавир) 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 дарунавир/ритонавир (ингибирование изофермента CYP3A).	Повышение концентрации ловастатина или симвастатина в плазме может вызвать миопатию, в том числе рабдомиолиз. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с ловастатином или симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3).
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 [#] дарунавир	В случае применения аторвастатина с комбинацией дарунавир/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 дарунавир/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 % [¶]	Если требуется совместное применение розувастатина с комбинацией дарунавир/ритонавир.

	II на основании опубликованных данных	рекомендуется начинать с минимальной возможной дозы розувастатина с титрацией до желаемого клинического эффекта с мониторингом безопасности.
ДРУГИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Ломитапид	Комбинация дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию ломитапида при совместном использовании (ингибирование изофермента CYP3A).	Совместное использование комбинации дарунавир/ритонавир и ломитапида противопоказано (см. раздел 4.3).
БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки	#AUC дарунавир ↔ #C _{min} дарунавир ↔ #C _{max} дарунавир ↔	Комбинацию дарунавир/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 дарунавир/ритонавир (ингибирование изофермента CYP3A).	В случае совместного применения рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации иммуносупрессантов.
Эверолимус		Совместное применение эверолимуса с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется.
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ		
Салметерол	Не изучалось. Совместное применение салметерола и дарунавир с низкими дозами ритонавир может привести к повышению концентраций салметерола в плазме.	Совместное применение салметерола с комбинацией дарунавир/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 ЗАВИСИМОСТИ			АНАЛЬГЕТИКИ/ТЕРАПИЯ ОПИОИДНОЙ		
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 дарунавир/ритонавир коррекция дозы метадона не требуется. Тем не менее, в случае совместного применения на протяжении более длительного периода времени может потребоваться изменение 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 дарунавир/ритонавир коррекция дозы бупренорфина может не потребоваться, тем не менее, рекомендуется тщательный клинический мониторинг на предмет симптомов опиатной токсичности.			
Фентанил, Оксикодон, Трамадол	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с фентанилом, оксикодоном или трамадолом может повысить концентрацию этих анальгетиков (ингибирование изоферментов CYP2D6 и/или CYP3A).	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с фентанилом, оксикодоном или трамадолом рекомендуется клинический мониторинг.			
ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Дроспиренон Этинилэстрадиол (3 мг/0,02 мг 1 раз в сутки)	Влияние комбинации дарунавир/ритонавир на концентрацию дроспиренона не изучено.	Если эстрогенсодержащие контрацептивы применяются в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир			
Этинилэстрадиол Норэтиндрон	AUC этинилэстрадиола ↓ 44 %	рекомендуется использование альтернативных или дополнительных средств			

35 мкг/1 мг 1 раз в сутки	С_{min} этинилэстрадиола ↓ 62 % С_{max} этинилэстрадиола ↓ 32 % AUC норэтиндрона ↓ 14 % С_{min} норэтиндрона ↓ 30 % С_{max} норэтиндрона ↔	контрацепции. За пациентками, получающими эстрогены в качестве гормонозаместительной терапии, необходимо наблюдать на предмет симптомов эстрогеновой недостаточности. При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с дроспиренонсодержащими препаратами рекомендуется клинический мониторинг в связи с риском развития гиперкалиемии.
АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Налоксегол	Не изучалось.	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и налоксегола противопоказано (см. раздел 4.3).
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 дарунавир/ритонавир.	Применение аванафила в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир противопоказано (см. раздел 4.3). Другие ингибиторы ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир следует применять с осторожностью. Если показано совместное применение комбинации дарунавир/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 дарунавир/ритонавир может	Безопасная и эффективная доза силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии при применении в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир не установлена. Потенциально

	приводить к повышению концентрации силденафила или тадалафила в плазме (ингибирование фермента СYP3A).	возможно увеличение связанных с силденафилом нежелательных явлений (включая зрительные расстройства, гипотензию, длительную эрекцию и синкопальное состояние). Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано (см. раздел 4.3). Совместное применение тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол 20 мг 1 раз в сутки	#AUC дарунавир ↔ #C _{min} дарунавир ↔ #C _{max} дарунавир ↔	Комбинацию дарунавир/ритонавир можно применять в сочетании с ингибиторами протонной помпы без коррекции дозы.
СЕДАТИВНЫЕ/СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Буспирон Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам	Не изучалось. Седативные/снотворные препараты в значительном объеме метаболизируются изоферментом СYP3A. Совместное применение с комбинацией дарунавир/ритонавир может вызвать значительное повышение концентрации этих препаратов.	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с этими седативными/снотворными средствами рекомендуется клинический мониторинг, кроме того, следует решить вопрос о снижении дозы этих препаратов.
Мидазолам (парентерально) Золпидем	При совместном применении мидазолама парентерально с комбинацией дарунавир/ритонавир возможно значительное повышение концентрации этого бензодиазепина. Данные по совместному применению мидазолама парентерально с другими ингибиторами протеазы указывают на возможность повышения концентрации	Если мидазолам парентерально будет применяться в сочетании с комбинацией дарунавир/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

Мидазолам (перорально) Триазолам	мидазолама в 3-4 раза.	в плазме угнетения дыхательного центра и/или длительной седации. Следует решить вопрос о коррекции дозы мидазолама, в особенности в случае применения этого препарата более чем однократно. Применение комбинации дарунавир/ритонавир с триазоламом или мидазоламом перорально противопоказано (см. раздел 4.3).
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ		
Дапоксетин	Нет данных.	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и дапоксетина противопоказано (см. раздел 4.3).
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УЧАЩЕННОГО МОЧЕИСПУСКАНИЯ И НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ		
Фезотеродин Солифенацин	Нет данных.	Следует соблюдать осторожность при совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с указанными препаратами. Необходимо наблюдение за побочными реакциями, связанными с фезотеродином и солифенацином, возможно, потребуется снижение дозы указанных препаратов.

Исследования проводились с дозами дарунавир ниже рекомендованных или с другим режимом дозирования.

† Эффективность и безопасность дарунавир 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 ВИЧ-инфицированных пациентов, режимы терапии, включающие 2 ингибитора протеазы, как правило, не рекомендуются.

‡ Исследование проводилось с использованием тенофовира дизопроксила фумарата 300 мг 1 раз в сутки.

Дети

Все исследования по определению взаимодействия проводились только на взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Полноценных исследований у беременных женщин по оценке влияния дарунавир на исход беременности не проводилось. Исследования на животных не выявили у дарунавир 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.

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

Лактация

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 Дарунавир, должны воздерживаться от грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях на крысах не было выявлено влияния на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния комбинации дарунавир/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 дарунавир/ритонавир, наблюдалось головокружение.

При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$ случаев), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$ случаев), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$ случаев), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных).

Таблица 1. Частота нежелательных реакций по системам и органам

Системно-органный класс Категория частоты	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Нечасто	Герпетическая инфекция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нечасто	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения
Редко	Эозинофилия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, (лекарственная) гиперчувствительность
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Нечасто	Гипотиреоз, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
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
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Бессонница
Нечасто	Депрессия, дезориентация, тревога, нарушения сна, патологические сновидения, ночные кошмары, снижение либидо
Редко	Спутанность сознания, смены настроения, беспокойство
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, головокружение
Нечасто	Заторможенность, парестезия, гипестезия, дисгевзия, нарушения внимания, нарушения памяти, сонливость
Редко	Обморок, судороги, агевзия, нарушение ритма фаз сна
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто	Гиперемия конъюнктивы, сухость слизистой оболочки глаз
Редко	Нарушение зрения
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Нечасто	Вестибулярное головокружение (вертиго)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Инфаркт миокарда, стенокардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, тахикардия
Редко	Острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	Повышение артериального давления, «приливы»
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Одышка, кашель, носовое кровотечение, першение в горле
Редко	Ринорея
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
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

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Сыпь (в том числе макулярная, макулопапулезная, папулезная, эритематозная и зудящая), зуд (см. раздел 4.4)
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
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
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
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, почечнокаменная болезнь, повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, поллакиурия
Редко	Снижение почечного клиренса креатинина
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Астения, усталость
Нечасто	Лихорадка, боль в грудной клетке, периферический отек, недомогание, ощущение жара, раздражительность, боль
Редко	Озноб, плохое самочувствие, ксероз кожи

Описание отдельных нежелательных реакций

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 4.4.

В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших терапию, сыпь, независимо от ее причины, более часто возникала при приеме схем лечения, содержащих дарунавир и ралтегравир, чем при приеме дарунавира без ралтегравира или ралтегравира без дарунавира. Сыпь, обусловленная приемом препарата, появлялась со сходной частотой. Возникавшая в клинических исследованиях сыпь была легкой и средней степени и не приводила к прекращению терапии (см. раздел 4.4).

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, а также повышение массы тела и концентрации липидов в крови (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.4).

Кровотечения у пациентов с гемофилией

Наблюдалось увеличение частоты спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, получающих антиретровирусные ингибиторы протеазы (см. раздел 4.4).

Пациенты с коинфекциями вирусом гепатита В и/или С

У пациентов с данными инфекциями, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир, частота возникновения нежелательных реакций и нарушений биохимических параметров была не выше, чем у пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир без коинфекции 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 (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы протеаз.

Код АТХ: J05AE10

Механизм действия

Дарунавир является ингибитором димеризации и каталитической активности протеазы

вируса иммунодефицита человека I-го типа (ВИЧ-1). Дарунавир 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, моноклеарных 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 (А, В, С, 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 дарунавире вирусов и ВИЧ-1 «дикого типа» *in vitro* была длительной (более 3 лет). Полученные вирусы не могли расти в присутствии концентраций дарунавира выше 400 нмоль/л. Вирусы, отобранные в этих условиях и демонстрирующие сниженную восприимчивость к дарунавире (в 23 - 50 раз), содержали 2 - 4 аминокислотных замены в гене протеазы. Сниженная восприимчивость к дарунавире в возникающих при селекции вирусах в данном эксперименте не может быть объяснена появлением этих мутаций гена протеазы.

По данным клинических исследований у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, вирусологический ответ на дарунавир 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 дарунавире (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V и L89V).

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

Вирусы, выделенные от пациентов, получавших комбинацию дарунавир/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.

Перекры́стная резистентность

ФС 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 дарунавиму.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

Абсорбция

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 ниже на 30 %, чем при приеме во время еды. Следовательно, дарунавир 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 $88,1 \pm 59,01$ (средний $\pm$ стандартное отклонение) и возрастал до $131 \pm 49,91$

(средний $\pm$ стандартное отклонение) в присутствии ритонавира (100 мг 2 раза в сутки).

Биотрансформация

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 однократного приема 400 мг дарунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного дарунавира. У человека идентифицировано, по меньшей мере, 3 окислительных метаболита дарунавира; активность всех этих метаболитов в отношении «дикого типа» ВИЧ составляла менее 1/10 от активности самого дарунавира.

Элиминация

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 ($T_{1/2}$) 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.

Лица пожилого возраста

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 ограничены (см. раздел 4.4).

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) (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты с нарушениями функции печени

Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с применением нескольких доз дарунавира в комбинации с ритонавиром (600/100 мг) два раза в день было показано, что 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 Дарунавир следует применять у таких пациентов с осторожностью. Эффект тяжелого нарушения функции печени на фармакокинетику дарунавира не изучался (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.4).

Беременность и послеродовой период

При приеме комбинации дарунавир/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=17)	Третий триместр беременности (n=15)	Послеродовый период (6-12 недель) (n=16)
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» через 24 ч. после приема препарата) и C_{min} (минимальная концентрация дарунавира в

плазме) дарунавира были, соответственно, на 29%, 32% и 50% ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовом периоде. 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 послеродовом периоде.

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 приеме у них комбинации дарунавир/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки концентрация дарунавира в плазме была сопоставима с таковой у взрослых, принимавших комбинацию дарунавир/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 <100 000 копий/мл и числом клеток CD4+ ≥ 100 клеток $\times 10^6$ /л и у взрослых (см. раздел 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая МС-101

Повидон К-30

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай® II 85F13962 Оранжевый (OPADRY® II 85F13962 Orange)

Поливиниловый спирт

Макрогол/ПЭГ

Титана диоксид

Тальк

Алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 30, 60, 100, 120, 240, 360 или 480 таблеток в банку или флакон из пластика (полиэтилена высокой плотности (HDPE) с пластиковой крышкой (из полиэтилена высокой плотности (HDPE) или полиэтилена низкой плотности (LDPE), входящей в комплект. На банку или флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной.

По 1, 3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок, или 1 банку или флакон вместе с инструкций по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России).

141402, Россия, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, ш. Вашутинское, д.11

Тел.: 8 (495) 789-65-55

Факс: 8 (495) 789-65-55 (доб. 100)

Адрес электронной почты: info@atompharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России).

141402, Россия, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, ш. Вашутинское, д.11

Тел.: 8 (495) 789-65-55

Факс: 8 (495) 789-65-55 (доб. 100)

Адрес электронной почты: info@atompharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003647)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 10 ноября 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дарунавир доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>