

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

САЛДУВИР, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

САЛДУВИР, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

САЛДУВИР, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

САЛДУВИР, 800 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дарунавир.

САЛДУВИР, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг дарунавира (в виде этанолата).

САЛДУВИР, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 400 мг дарунавира (в виде этанолата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

САЛДУВИР, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 600 мг дарунавира (в виде этанолата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

САЛДУВИР, 800 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 800 мг дарунавира (в виде этанолата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

САЛДУВИР, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На

поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

САЛДУВИР, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

САЛДУВИР, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

САЛДУВИР, 800 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета.

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат САЛДУВИР показан к применению при лечении ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов и детей в возрасте от 6 лет и с массой тела 30 кг и более, ранее получавших антиретровирусную терапию (в комбинации с низкой дозой ритонавира и другими антиретровирусными препаратами).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом должно проводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции. После начала терапии препаратом САЛДУВИР пациенты не должны изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом.

Режим дозирования

Препарат САЛДУВИР 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.

Дозировка 150 мг разработана для применения в детской практике. У взрослых для достижения терапевтических доз данная дозировка требует приема большого количества таблеток, что с одной стороны затрудняет их проглатывание, с другой – может вызвать аллергические реакции из-за повышенного поступления вспомогательных веществ,

содержащихся в таблетках, поэтому они должны применяться только при недоступности других дозировок.

Взрослые пациенты

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

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

Для пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы, рекомендуется проведение генотипических анализов. При невозможности проведения генотипических анализов, пациентам, ранее не получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию препарата САЛДУВИР/ритонавир 1 раз в сутки 800 мг/100 мг, а пациентам, ранее получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию препарата САЛДУВИР/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.

Пропуск приема комбинации препарата САЛДУВИР/ритонавир

После начала терапии препаратом САЛДУВИР 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. Если прием комбинации дарунавир/ритонавир назначен 1 раз в сутки и опоздание в приеме составило менее 12 часов, то 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; следующую дозу принимают в обычное время. Данные рекомендации основаны на 15-часовом периоде полувыведения дарунавира в присутствии ритонавира и установленном режиме приема препарата через

каждые 12 часов. Если прием комбинации даунавивир/ритонавивир назначен 2 раза в сутки и опоздание в приеме составило менее 6 часов, то пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей и возобновить обычный режим дозирования; если опоздание в приеме составило более 6 часов, то пропущенную дозу принимать не следует; следующую дозу принимают в обычное время.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (классы А и В по Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется, однако необходимо соблюдать осторожность при применении комбинации препарата САЛДУВИР/ритонавивир у этих пациентов. Информация по применению комбинированной терапии препаратом САЛДУВИР/ритонавивир при тяжелых нарушениях функции печени отсутствует; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Прием комбинации препарата САЛДУВИР/ритонавивир у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) противопоказан (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Беременность и послеродовой период

Не требуется коррекции дозы комбинации препарата САЛДУВИР/ритонавивир у пациентов во время беременности и в послеродовой период. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов, одновременно принимающих препараты, которые могут уменьшать концентрацию даунавивира в плазме крови.

Дети

Пациенты от 6 до 18 лет, ранее получавшие антиретровирусную терапию

Рекомендуемая доза комбинации даунавивир/ритонавивир для детей от 6 до 18 лет и массой тела не менее 30 кг зависит от массы тела (см. таблицу ниже) и не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых пациентов (600/100 мг 2 раза в сутки). Препарат САЛДУВИР должен приниматься с ритонавиром 2 раза в сутки во время еды.

Рекомендуемая доза дарунавира и ритонавира для пациентов от 6 до 18 лет, ранее получавших антиретровирусную терапию	
Масса тела (кг)	Доза
≥ 30 кг – < 40 кг	450 мг дарунавира (3 таблетки САЛДУВИР по 150 мг) / 60 мг ритонавира 2 раза в сутки
≥ 40 кг	600 мг дарунавира (4 таблетки САЛДУВИР 150 мг) / 100 мг ритонавира 2 раза в сутки

Препарат САЛДУВИР не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до 6 лет или с массой тела менее 30 кг в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Препарат САЛДУВИР не следует назначать (применять) у детей до 18 лет, ранее не получавших антиретровирусную терапию, в связи с риском, связанным с опасениями относительно безопасности и эффективности.

Способ применения

Внутрь.

Пациенты должны быть проинструктированы о приеме препарата САЛДУВИР с низкой дозой ритонавира не позднее 30 минут после приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дарунавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием дарунавира в комбинации с ритонавиром 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), силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), терфенадин, мидазолам (перорально), триазолам, цизаприд, пимозид, ранолазин, сертиндол, кветиапин, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), комбинация лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, дронедазон, хинидин, симвастатин, ловастатин, луразидон,

гразопревир/элбасвир, аванафил, тикагрелор, дапоксетин, налоксегол, дабигатран, ивабрадин, ломитапид (см. также раздел 4.5)

- Одновременный прием с препаратами, содержащими рифампицин, а также с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного, поскольку одновременное их применение может привести к снижению концентрации даунавира в плазме, а следовательно – к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности (см. раздел 4.5).
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью).
- Детский возраст до 6 лет и масса тела менее 30 кг.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по Чайлд-Пью)
- У пациентов с аллергией к сульфонидам
- У пациентов, которые во время беременности и в послеродовой период одновременно принимают препараты, которые могут уменьшать концентрацию даунавира в плазме крови
- У пациентов пожилого возраста (от 65 лет и старше)
- Совместное применение не рекомендуется со следующими препаратами (см. также раздел 4.5): саквинавир; аписабан, эдоксабан, ривароксабан; рифапентин; эверолимус; бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон; боцепревир, глекапревир/пибрентасвир, симепревир; салметерол, тадалафил (для лечения легочной артериальной гипертензии); иринотекан; кетоконазол
- Следует применять с осторожностью со следующими препаратами (см. также раздел 4.5): дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системно), мексилетин, пропafenон; кларитромицин; флуконазол, изавуконазол, итраконазол, позаконазол, клотримазол; артемизинин/лумефантрин; дазатиниб, нилотиниб, винбластин, винкристин; дексаметазон (системно); силденафил, тадалафил, варденафил (для лечения эректильной дисфункции); домперидон; фезотеродин, солифенацин
- Следует избегать совместного применения со следующими препаратами (см. также

раздел 4.5): фенобарбитал, фенитоин; вортиконазол

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 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 дарунавиму (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 $< 100 \times 10^6$ /л. Применение комбинации дарунавир/ритонавир совместно с оптимизированной базовой терапией (ОБТ), включающей 2 и более препарата класса нуклеотидные/нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), не изучалось у таких пациентов. Данные о применении у пациентов с ВИЧ-1 других групп, за исключением группы В, ограничены.

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 САЛДУВИР, 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. 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 САЛДУВИР 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.

Беременность

Препарат САЛДУВИР следует использовать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск. При совместном применении с препаратами, которые могут привести к снижению концентрации дарунавира у беременных женщин, следует соблюдать осторожность.

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 САЛДУВИР 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 рапптагравир или комбинацию дарунавир/ритонавир.

Дарунавир содержит сульфонамидную группу. Применение препарата САЛДУВИР 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 шкале Чайлд-Пью). Основываясь на данных, что стабильные фармакокинетические параметры при применении дарунавира у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени (класс А и В по Чайлд-Пью) сравнимы с параметрами у здоровых лиц, коррекции дозы пациентам с нарушением функции печени легкой и умеренной степени (класс А и В по Чайлд-Пью) не требуется, однако следует с осторожностью применять комбинацию дарунавир/ритонавир у этих пациентов.

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 том числе 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 том числе 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, 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 типов 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 причинно-следственной связи между лечением ингибиторами протеазы и усилением кровотечения у больных гемофилией, однако механизм такой связи не установлен. Больных 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

Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать у ВИЧ-инфицированных пациентов перераспределение жировой ткани (липодистрофию). У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, может наблюдаться увеличение массы тела, а также повышение уровня липидов и глюкозы в 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. В настоящее время нет данных об отдаленных последствиях этого явления, а его механизм во многом не ясен. Высказана гипотеза о связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы, а также между липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Повышенный риск возникновения липодистрофии связан с такими факторами, как пожилой возраст, а также с длительной терапией антиретровирусными препаратами и сопутствующими ей метаболическими нарушениями. При клинических обследованиях ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные препараты, необходимо обращать внимание на физические признаки перераспределения жира. Для мониторинга уровня липидов и глюкозы в крови необходимо следовать соответствующим рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией. Нарушения липидного обмена необходимо лечить соответствующими препаратами.

Остеонекроз

Несмотря на многофакторную этиологию (использование глюкокортикостероидных гормонов, употребление алкоголя, тяжелая степень иммуносупрессии, повышенный индекс массы тела), были отмечены случаи остеонекроза, в особенности у пациентов с заболеванием ВИЧ на поздней стадии и/или у пациентов, длительное время получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости незамедлительного посещения врача в случае появления болей в суставах, скованности в суставах или затруднения движений.

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 jirovecii*. 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 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 дарунавир/ритонавир и других препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментами CYP3A4, 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.

Одновременный прием препаратов, ингибирующих CYP3A, может уменьшить клиренс дарунавира и ритонавира, в результате чего увеличится концентрация дарунавира и ритонавира в плазме.

Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир с комбинацией лопинавир/ритонавир, рифампицином и растительными препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) противопоказано. Применение 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 применять совместно с комбинацией дарунавир/ритонавир, то целесообразно применять комбинацию дарунавир/ритонавир 600/100 мг два раза в сутки. У пациентов, получающих терапию колхицином и сильными ингибиторами изофермента CYP3A и Р-гликопротеина, отмечались жизнеугрожающие и смертельные лекарственные взаимодействия.

Вспомогательные вещества

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Препарат САЛДУВИР (дозировки 400 мг, 600 мг) содержит алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (E110), который может вызывать аллергические реакции и запрещен к применению в лекарственных препаратах для детей.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Все исследования по определению взаимодействия проводились только на взрослых. Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изоферментов CYP3A, CYP2D6 и

Р-гликопротеина. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и препаратов, которые преимущественно метаболизируются изоферментами CYP3A и (или) CYP2D6, или переносятся Р-гликопротеином, может вызывать повышение концентраций таких препаратов в плазме, что, в свою очередь, может быть причиной появления нежелательных явлений.

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). Общий фармакокинетический усиливающий эффект ритонавира заключался в увеличении системного уровня дарунавир примерно в 14 раз при однократном приеме дарунавир в дозе 600 мг в сочетании с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Таким образом, дарунавир необходимо использовать в сочетании с только низкими дозами ритонавира как фармакокинетического «усилителя».

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 дарунавир и ритонавира с лекарственными препаратами, метаболизируемыми преимущественно изоферментом CYP2D6 (например, флекаинидом, пропafenоном, метопрололом), может приводить к повышению концентрации данных препаратов в плазме, что способно вызвать усиление или продление их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Совместное применение дарунавир и ритонавира с лекарственными препаратами, преимущественно метаболизируемыми CYP2C9 (например, варфарином) и изоферментом 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

метаболизироваемыми CYP2C8 (например, паклитакселем, росиглитазоном, репатинидом), может приводить к снижению системного уровня этих лекарственных средств, что способно вызвать снижение 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 дарунавир/ритонавира

В метаболизме дарунавир и ритонавира участвует изофермент CYP3A. Лекарственные препараты, индуцирующие активность изофермента CYP3A, предположительно усилят клиренс дарунавир 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 дарунавир и ритонавира с другими лекарственными препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A, может снижать клиренс дарунавир 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. 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 дарунавиром.

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 (обозначенные # в таблице ниже) был проведен с использованием доз дарунавир ниже рекомендуемых или с другим режимом дозирования.

Эффекты в отношении совместно применяемых лекарственных препаратов могут, таким образом, быть недооценены, вследствие этого может быть показан клинический мониторинг безопасности.

Таблица 1. Взаимодействие дарунавир с другими препаратами

Лекарственный препарат, применяемый совместно с комбинацией дарунавир/ ритонавир	Взаимодействие Среднее геометрическое изменение (%)	Рекомендации по совместному применению
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ		
Ингибиторы интегразы		
Долутеграви́р	AUC долутеграви́ра ↓ 22 % C _{24ч} долутеграви́ра ↓ 38 % C _{max} долутеграви́ра ↓ 11 % дарунавир ↔ * * На основании сравнений между исследованиями с использованием исторических данных по фармакокинетике.	Комбинацию дарунавир/ ритонавир и долутеграви́р можно использовать без коррекции дозы.
Элвитеграви́р	AUC элвитеграви́ра ↔ C _{min} элвитеграви́ра ↔ C _{max} элвитеграви́ра ↔ AUC дарунавир ↔ C _{min} дарунавир ↓ 17 % C _{max} дарунавир ↔	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) в сочетании с элвитеграви́ром доза элвитеграви́ра должна составлять 150 мг 1 раз в сутки. Фармакокинетика и рекомендации по дозированию для других доз дарунавир или для комбинации элвитеграви́р/кобицистат не установлены. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир в любой дозе, кроме 600/100 мг 2 раза в сутки, в сочетании с элвитеграви́ром не рекомендуется. Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и элвитеграви́ра 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 натощак, 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 дарунавир ↓ 13 % #C _{min} дарунавир ↓ 31 % #C _{max} дарунавир ↓ 15 % (↑ концентрации эфавиренза вследствие ингибирования CYP3A) (↓ концентрации дарунавир 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 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 ↓ 37 % C _{min} этравирин ↓ 49 % C _{max} этравирин ↓ 32 % AUC дарунавир ↑ 15 % C _{min} дарунавир ↔ C _{max} дарунавир ↔	Комбинацию дарунавир/ритонавир с этравирин 200 мг 2 раза в сутки можно использовать без коррекции дозы.
Невирепин 200 мг 2 раза в сутки	AUC неврипина ↑ 27 % C _{min} неврипина ↑ 47 % C _{max} неврипина ↑ 18 % #дарунавир: концентрации соответствовали историческим данным (↑ концентрации неврипина вследствие ингибирования CYP3A)	Комбинацию дарунавир/ритонавир с неврипином можно использовать без коррекции дозы.
Рилпивириин 150 мг 1 раз в сутки	AUC рилпивирина ↑ 130 % C _{min} рилпивирина ↑ 178 % C _{max} рилпивирина ↑ 79 % AUC дарунавир ↔ C _{min} дарунавир ↓ 11 % C _{max} дарунавир ↔	Комбинацию дарунавир/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 атазанавир ↔ C _{min} атазанавир ↑ 52 % C _{max} атазанавир ↓ 11 % #AUC дарунавир ↔ #C _{min} дарунавир ↔ #C _{max} дарунавир ↔	Комбинацию дарунавир/ритонавир и атазанавир можно использовать без коррекции дозы.

	Атазанавир: сравнение атазанавира/ритонавира 300/100 мг 1 раз в сутки и атазанавира 300 мг 1 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.	
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 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 саквинавира ↓ 6 % C_{min} саквинавира ↓ 18 % C_{max} саквинавира ↓ 6 % #AUC дарунавира ↓ 26 % #C_{min} дарунавира ↓ 42 % #C_{max} дарунавира ↓ 17 % 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 дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять с саквинавиром.

Ингибиторы протеазы ВИЧ – в сочетании с низкими дозами ритонавира** (результативность 0002)		
Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки	AUC лопинавира ↑ 9 % C _{min} лопинавира ↑ 23 % C _{max} лопинавира ↓ 2 % AUC дарунавира ↓ 38 %* C _{min} дарунавира ↓ 51 %* C _{max} дарунавира ↓ 21 %*	Вследствие снижения концентрации (AUC) дарунавира на 40 % подходящие дозы этой комбинации не установлены. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с комбинированным препаратом, включающим лопинавир/ритонавир, противопоказано.
Лопинавир/ритонавир 533/133,3 мг 2 раза в сутки	AUC лопинавира ↔ C _{min} лопинавира ↑ 13 % C _{max} лопинавира ↑ 11 % AUC дарунавира ↓ 41 % C _{min} дарунавира ↓ 55 % C _{max} дарунавира ↓ 21 % * на основании не нормализованных по дозе значений	
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ CCR5		
Маравирок 150 мг 2 раза в сутки	AUC маравирока ↑ 305 % C _{min} маравирока Н/О C _{max} маравирока ↑ 129 % Концентрации дарунавира и ритонавира согласовывались с историческими данными.	При применении в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир доза маравирока должна составлять 150 мг 2 раза в сутки.
АНТАГОНИСТЫ α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ		
Алфузозин	На основании теоретических соображений, дарунавир должен повышать концентрацию алфузозина в плазме (за счет ингибирования CYP3A)	Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и алфузозина противопоказано.
АНЕСТЕТИКИ		
Алфентанил	Не изучалось. В метаболизме алфентанила участвует изофермент CYP3A, вследствие этого он 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 Ивабрадин		Противопоказано применение комбинации дарунавир/ритонавир с амиодароном, бепридилом, дронедароном, хинидином, ивабрадином 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 дарунавир/ритонавир, первоначально рекомендуется использовать минимальную возможную дозу дигоксина. Далее следует проводить аккуратную титрацию дозы дигоксина с целью достижения желаемого клинического эффекта на фоне оценки общего клинического состояния пациента.
АНТИБИОТИКИ		
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	AUC кларитромицина ↑ 57 % $C_{\min}$ кларитромицина ↑ 174 % $C_{\max}$ кларитромицина ↑ 26 % #AUC дарунавир ↓ 13 % # $C_{\min}$ дарунавир ↑ 1 % # $C_{\max}$ дарунавир ↓ 17 % Концентрации 14-ОН-кларитромицина не выявлялись при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. (↑ концентрации кларитромицина вследствие ингибирования изофермента CYP3A и возможного ингибирования Р-гликопротеина)	Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир. У пациентов с нормальной функцией почек комбинация дарунавир/ритонавир в сочетании с кларитромицином может быть назначена без коррекции дозы. 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 дарунавир/ритонавир с антикоагулянтами может повысить их концентрацию, что может привести к увеличению риска кровотечений (ингибирование изофермента CYP3A и (или) P-гликопротеина).	Применение комбинации дарунавир/ритонавир с этими антикоагулянтами не рекомендуется.
Дабигатран Тикагрелор	Не изучалось. Совместное применение с комбинацией дарунавир/ритонавир может приводить к существенному повышению концентрации дабигатрана или тикагрелора.	Применение комбинации дарунавир/ритонавир с дабигатраном и тикагрелором противопоказано. 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 ↔	Коррекция 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 дозы 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 CYP3A).	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир и клоназепама рекомендуется клинический мониторинг.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки	AUC пароксетина ↓ 39 % C _{min} пароксетина ↓ 37 % C _{max} пароксетина ↓ 36 % #AUC дарунавир ↔ #C _{min} дарунавир ↔ #C _{max} дарунавир ↔	В случае совместного применения антидепрессантов с комбинацией дарунавир/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 дарунавир/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 дарунавир ↔ #C _{min} дарунавир ↓ 6 % #C _{max} дарунавир ↔	
Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с этими антидепрессантами может повысить концентрацию антидепрессантов (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с этими антидепрессантами рекомендуется клинический мониторинг, кроме того, может потребоваться коррекция дозы этих антидепрессантов.
ПРОТИВОРВОТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Домперидон	Не изучалось.	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с домперидоном следует соблюдать осторожность и наблюдать за нежелательными

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Вориконазол	Не изучалось. Ритонавир может снижать концентрацию вориконазола в плазме (индукция ферментов CYP450).	Вориконазол не следует применять в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир за исключением случаев, когда на основании оценки соотношения риска и пользы необходимо применение вориконазола.
Флуконазол Изавуконазол Итраконазол Позаконазол	Не изучалось. Комбинация дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию противогрибковых препаратов в плазме, позаконазол, изавуконазол, итраконазол или флуконазол могут повышать концентрацию дарунавира (ингибирование изофермента CYP3A и Р-гликопротеина).	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 дарунавир/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.
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 ↑ 11 % (ингибирование CYP3A)	При использовании комбинации дарунавир/ритонавир необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг. Если требуется совместное применение, то суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг.
ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Колхицин	Не изучалось. Совместное применение колхицина и комбинации дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию колхицина (ингибирование изофермента CYP3A и (или) Р-гликопротеина).	Если требуется терапия комбинацией дарунавир/ритонавир пациентам с нормальной функцией печени или почек, рекомендуется снижение дозы колхицина или приостановка приема этого препарата. Пациентам с нарушением функции печени или почек противопоказано применять колхицин в

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 дарунавир ↔ C_{min} дарунавир ↓ 13 % $\#C_{max}$ дарунавир ↔	Комбинация дарунавир/ 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 вызвали 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, связанных с рифампицином.	Применение рифапентина с комбинацией дарунавир/ ритонавир не рекомендуется. Противопоказана комбинированная терапия рифампицином с комбинацией дарунавир/ ритонавир.
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- O-деацетильный 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-O- деацетилрифабутина). Кроме того,	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

	AUC суммы активных производных рифабутина (исходного препарата +25-<i>O</i>-деацетильного метаболита) повысилась 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 дарунавир/ритонавир с рифабутином (150 мг через день) наблюдалось повышение системной концентрации дарунавира.	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 пациентов, получающих рифабутин в дозе, отличающейся от 300 мг/сут.
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин	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.
Эверолимус Иринотекан		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 концентрации кветиапина может приводить к коме.
Перфеназин Рisperидон Тиоридазин	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир повысит концентрацию этих антипсихотических препаратов в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A, CYP2D6 и (или) P-гликопротеина).	В случае совместного применения этих препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться снижение их дозы.
Пимозид Сертиндол Луразидон		Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с луразидоном, пимозидом или сертиндолом противопоказано.
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир повысит концентрацию этих адrenoблокаторов в плазме (ингибирование изофермента CYP2D6).	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с бета-адrenoблокаторами рекомендуется клинический мониторинг. Следует решить вопрос о снижении дозы бета-адrenoблокатора.
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).	При совместном применении этих препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуется клинический мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Глюкокортикостероиды, метаболизируемые в первую очередь CYP3A (в том числе бетаметазон, будесонид, флутиказон,	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	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир и глюкокортикостероидов, метаболизируемых CYP3A (например, флутиказона

мометазон, преднизон, триамцинолон)	течение 7 дней у добровольцев существенное повышение концентраций флутиказона пропионата в плазме, в то время как концентрации эндогенного кортизола снижались примерно на 86 % (90 % доверительный интервал 82–89 %). При ингаляционном применении флутиказона могут наблюдаться более выраженные эффекты. У пациентов, получающих ритонавир и флутиказон ингаляционно или 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.	(последовательность 092) пропионата или других ингаляционных или назальных глюкокортикостероидов), может возрастать риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников. Применение одновременно с метаболизируемыми СYP3A 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 СYP3A, например, беклометазон для интраназального или ингаляционного применения.
Дексаметазон (системно)	Не изучалось. Дексаметазон может снижать концентрацию дарунавир в плазме (индукция изофермента СYP3A).	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 СYP3A).	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 дарунавира ↓ 44 % C_{min} дарунавира ↓ 59 % C_{max} дарунавира ↓ 36 %	Комбинацию дарунавир/ ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с боцепревиrom.
Глекапревир/ пибрентасвир	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир в сочетании с комбинацией глекапревир/пибрентасвир может повысить концентрацию глекапревира и пибрентасвира в плазме (ингибирование Р-гликопротеина, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и (или) OATP1B1/3).	Совместное применение комбинации дарунавир/ ритонавир с комбинацией глекапревир/пибрентасвир не рекомендуется.
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 симепревиrom.	Комбинацию дарунавир/ ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с симепревиrom.
Элбасвир/гразопревир	Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир повысит концентрацию гразопревира в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и OATP1B).	Комбинацию дарунавир/ ритонавир противопоказано применять в сочетании с комбинацией элбасвир/ гразопревир.
Телапревир 750 мг каждые 8 часов	AUC телапревира ↓ 35 % C_{min} телапревира ↓ 32 % C_{max} телапревира ↓ 36 % AUC дарунавира ↓ 40 % C_{min} дарунавира ↓ 42 % C_{max} дарунавира ↓ 40 %	Комбинацию дарунавир/ритонавир противопоказано применять в сочетании с телапревиrom.
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не изучалось. Предполагается, что зверобой продырявленный будет снижать концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме (индукция CYP450).	Комбинацию дарунавир/ ритонавир противопоказано применять в сочетании с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i>). 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 (СТАТИНЫ)		
Ловастатин Симвастатин	Не изучалось. Предполагается значительное повышение концентраций ловастатина и симвастатина в плазме при совместном применении с дарунавиром и низкими дозами ритонавира (ингибирование изофермента CYP3A).	Повышение концентрации ловастатина или симвастатина в плазме может вызвать миопатию, в том числе рабдомиолиз. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/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	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 %* * на основании опубликованных данных	Если требуется совместное применение розувастатина с комбинацией дарунавир/

		ритонавир, 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.
БЛОКАТОРЫ H ₂ -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 может повыситься 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 ритонавира может привести к повышению концентрации 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 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 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/наллоксон 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 и трамадолом рекомендуется клинический мониторинг.
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 эстроген-содержащие контрацептивы применяются в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир, рекомендуется использование
Дроспиренон Этинилэстрадиол 3 мг/0,02 мг 1 раз в сутки	Влияние комбинации дарунавир/ритонавир на концентрацию дроспиренона не изучено.	альтернативных или дополнительных средств контрацепции. За

		пациентками, получающими эстрогены в качестве заместительной гормональной терапии, необходимо наблюдать на предмет симптомов эстрогеновой недостаточности. При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с дроспиренон-содержащими препаратами рекомендуется клинический мониторинг в связи с риском развития гиперкалиемии.
АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Налоксегол	Не изучалось.	Совместное применение комбинации дарунавир/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 дарунавир/ритонавир.	Применение аванафила в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир противопоказано. Другие ингибиторы ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир следует применять с осторожностью. Если показано сопутствующее 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

	приводить концентрации тадалафила в плазме (ингибирование фермента CYP3A).	к повышению концентрации сildenафила или к повышению концентрации даунавир/ритонавир не установлена. Потенциально возможно увеличение связанных с сildenафилом нежелательных явлений (включая зрительные расстройства, гипотензию, длительную эрекцию и синкопальное состояние). Таким образом, сопутствующее применение комбинации даунавир/ритонавир и сildenафила для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано. Совместное применение тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии с комбинацией даунавир/ритонавир не рекомендуется.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол 20 мг 1 раз в сутки	# AUC даунавир ↔ # C_{min} даунавир ↔ # C_{max} даунавир ↔	Комбинацию даунавир/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 даунавир/ ритонавир может вызвать значительное повышение концентрации этих препаратов. При совместном применении мидазолама парентерально с комбинацией даунавир/ ритонавир возможно значительное повышение концентрации этого бензодиазеина. 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 даунавир/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 даунавир/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 применения этого препарата более чем однократно.
Мидазолам (перорально) Триазолам		Применение комбинации дарунавир/ритонавир с триазолом или мидазоламом перорально противопоказано.
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ		
Дапоксетин	Нет данных.	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и дапоксетина противопоказано.
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 нежелательными явлениями, связанными с фезотеродином и солифенацином, возможно, потребуется снижение дозы указанных препаратов.
Примечания: # Исследования проводились с дозами дарунавира ниже рекомендованных или с другим режимом дозирования. ** Эффективность и безопасность применения дарунавира 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.		

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

В исследованиях на крысах не было выявлено влияния на фертильность.

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 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 САЛДУВИР, должны воздерживаться от грудного вскармливания.

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 распределены по системно-органным классам и частоте их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, (лекарственная) гиперчувствительность
Эндокринные нарушения	
Нечасто	Гипотиреоз, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови
Нарушения метаболизма 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
Психические нарушения	
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 лабиринта	
Нечасто	Вестибулярное головокружение (вертиго)
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
Желудочно-кишечные нарушения	
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 гамма-глутамилтрансферазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь (в том числе макулярная, макулопапулезная, папулезная, эритематозная и зудящая), зуд
Нечасто	Ангioneвротический отек, генерализованная сыпь, аллергический дерматит, крапивница, экзема, эритема, гипергидроз, ночная потливость, алопеция, акне, сухость кожи, пигментация ногтей
Редко	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 мышечной, скелетной 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, никтурия, поллакиурия
Редко	Снижение почечного клиренса креатинина
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия
Общие нарушения и реакции 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 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 лицевого подкожного жира в области лица, увеличения внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофии молочных желез и накопления дорсоцервикального жира («бычий горб»).

Нарушения со стороны обмена веществ

Комбинированная антиретровирусная терапия может привести к таким нарушениям, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперлактатемия, а также повышению 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 больных 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 даунавивир/ритонавивир, частота возникновения нежелательных реакций и нарушений биохимических параметров была не выше, чем у пациентов, получающих комбинацию даунавивир/ритонавивир без коинфекции вирусом гепатита В и/или С, за исключением повышения активности печеночных трансаминаз. Концентрация в плазме у пациентов с коинфекцией 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 отношения «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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специфический антидот неизвестен. При передозировке следует проводить общую поддерживающую терапию с мониторингом основных физиологических показателей. Даунавивир 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 1-го типа (ВИЧ-1), сродство к протеазе ВИЧ (K_D) = $4,5 \times 10^{-12}$ М. 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 остроинфицированных 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 (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 дарунавиму вирусов и ВИЧ-1 «дикого типа» *in vitro* была длительной (более 3 лет). Полученные вирусы не могли расти в присутствии концентраций дарунавима выше 400 нмоль/л. Вирусы, отобранные в этих условиях и демонстрирующие сниженную восприимчивость к дарунавиму (в 23–50 раз), содержали 2–4 аминокислотных замены в гене протеазы. Сниженная восприимчивость к дарунавиму 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, связанные с резистентностью к дарунавир (V111L, 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 кратностью FC < 10 раз восприимчивы; изоляты с кратностью FC от 10 до 40 раз обладали сниженной восприимчивостью; изоляты с FC > 40 были резистентными.

Вирусы, изолированные у пациентов, получавших 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.

Перекрестная резистентность

Кратность 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 дарунавир.

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 изоферментом 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 2 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 2 раза в сутки).

При приеме натощак относительная биодоступность дарунавира в присутствии низкой дозы ритонавира была на 30 % ниже, чем при приеме во время еды. Следовательно, 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 объем распределения дарунавира в качестве монотерапии составлял $88,1 \pm 59,01$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение) и возрастал до $131 \pm 49,91$ (среднее $\pm$ 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 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.

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 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.

Почечная недостаточность

Результаты исследования с использованием ^{14}C -дарунавира в комбинации с ритонавиром показали, что около 7,7 % принятой дозы дарунавира экскретировалось с мочой в неизменном 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).

Печеночная недостаточность

Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с применением нескольких доз дарунавира в комбинации с ритонавиром (600 мг/100 мг) 2 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 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).

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).

Пол

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.

Беременность и послеродовой период

При приеме комбинации дарунавир/ритонавир в дозе 600 мг/100 мг 2 раза в сутки или 800 мг/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 приема комбинации дарунавир/ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза 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 = 12) ^a	Третий триместр беременности (n = 12)	Послеродовой период (6-12 недель) (n = 12)
$C_{\max}$, нг/мл	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
$AUC_{12ч}$, нг*ч/мл	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
$C_{\min}$, нг/мл	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216
Примечание: а – n = 11 для $AUC_{12ч}$ (площадь под кривой «концентрация-время» через 12 ч после приема препарата).			

Данные фармакокинетики общего дарунавира после приема 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)	Послеродовой период (6-12 недель) (n = 16)
$C_{\max}$, нг/мл	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
$AUC_{24ч}$, нг*ч/мл	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
$C_{\min}$, нг/мл	1284 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

У женщин, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки в течение второго триместра беременности, средние значения $C_{\max}$ (максимальная концентрация дарунавира в плазме), $AUC_{12ч}$ (площадь под кривой «концентрация-время» за 12 часов после приема препарата) и $C_{\min}$ (минимальная концентрация дарунавира в плазме) дарунавира были соответственно на 28 %, 26 % и 26 % ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовом периоде. Во время третьего триместра беременности

$C_{\max}$, $AUC_{12ч}$ и $C_{\min}$ дарунавира были соответственно на 18 % и 16 % ниже и на 2 % выше по сравнению со значениями данных показателей в послеродовом периоде.

У женщин, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир в дозе 800 мг/100 мг 1 раз в сутки в течение второго триместра беременности, средние значения $C_{\max}$, $AUC_{24ч}$ и $C_{\min}$ дарунавира были соответственно на 33 %, 31 % и 30 % ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовом периоде. Во время третьего триместра беременности $C_{\max}$, $AUC_{24ч}$ 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 была изучена у 74 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 6 до 17 лет, с массой тела не менее 20 кг. Установлено, что у таких детей при применении дозы, подобранной в зависимости от массы тела, параметры фармакокинетики сравнимы с таковыми у взрослых пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.2).

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром была изучена у 14 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 3 до 6 лет и массой тела от 15 до 20 кг. Установлено, что у таких детей при применении дозы, подобранной в зависимости от массы тела, параметры фармакокинетики сравнимы с таковыми у взрослых пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.2).

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).

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром при применении 1 раз в сутки изучалась у 10 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 3 до 6 лет, с массой тела от 14 до 20 кг. При использовании подобранной по массе тела дозировки наблюдалась

концентрация дарунавира в плазме, сравнивая с таковой у взрослых, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки. Кроме того, при моделировании и симуляции фармакокинетики дарунавира у детей от 3 до 18 лет была подтверждена концентрация дарунавира в плазме, наблюдаемая в клинических исследованиях; были также установлены схемы дозирования комбинации дарунавир/ритонавир 1 раз в сутки на основе массы тела для детей с массой тела не менее 15 кг, которые получали или не получали препараты антиретровирусной терапии, без мутаций, связанных с резистентностью к дарунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V), с уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме $< 100\ 000$ копий/мл и числом клеток CD4+ ≥ 100 клеток $\times 10^6$ /л (см. раздел 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

САЛДУВИР, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества:

просолв [целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный]

кросповидон

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт, частично гидролизованный

титана диоксид (E171)

макрогол (полиэтиленгликоль)

тальк

или аналогичное готовое пленочное покрытие

САЛДУВИР, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества:

просолв [целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный]

кросповидон

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт, частично гидролизованный

титана диоксид (E171)

макрогол (полиэтиленгликоль)

тальк

алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (E110)

или аналогичное готовое пленочное покрытие

САЛДУВИР, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества:

просолв [целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный]

кросповидон

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт, частично гидролизированный

макрогол (полиэтиленгликоль)

титана диоксид (E171)

тальк

алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (E110)

или аналогичное готовое пленочное покрытие

САЛДУВИР, 800 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества:

просолв [целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный]

кросповидон

гипромеллоза

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт, частично гидролизированный

макрогол (полиэтиленгликоль)

титана диоксид (E171)

тальк

краситель железа оксид красный (E172)

или аналогичное готовое пленочное покрытие

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 30, 60, 90, 100, 120, 240, 360, 480 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления для лекарственных средств, или в банку с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Одну банку или 1, 3, 6, 9, 10, 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата САЛДУВИР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>