

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті Төрағасының  
2017 жылғы «14» қараша  
№N011824 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Презиста®**

**Саудалық атауы**

Презиста®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Дарунавир

**Дәрілік түрі**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 400 мг

**Құрамы**

Бір 400 мг таблетканың құрамында

*белсенді зат:* 433.64 мг дарунавир этанолаты (400 мг дарунавирге баламалы),

*қосымша заттар:* просолв [микрочисталды целлюлоза 98%, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы 2%] (PROSOLV® SMCC HD90), кросповидон, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты,

*қабықтың құрамы:* Опадрай II ақшыл қызғылт сары 85F93377 бояғышы (ішінара гидролизденген поливинил спирті, макрогол 3350, титанның қостотығы (E171), тальк, күн батар түстес сары бояғышы негізіндегі алюминий лагы (E110)).

**Сипаттамасы**

Сопақша пішінді, ашық қызғылт сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған, бір жақ бетінде «400MG», басқа жағында «TMC» өрнегі бар таблеткалар.

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар.

АИТВ протеазасының тежегіштері. Дарунавир.

АТХ коды J05AE10

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

Ритонавирмен немесе кобицистатпен біріктірілген дарунавирдің фармакокинетикалық қасиеттеріне дені сау тұлғаларда және 1 типті

АИТВ инфекциясы бар пациенттерде баға берілді. Дарунавир концентрациясының деңгейлері АИТВ-1 инфекциясы бар пациенттерде дені сау тұлғалардағыдан жоғары болды. Дені сау тұлғалармен салыстырылған 1 типті АИТВ инфекциясы бар пациенттердегі дарунавир концентрациясы деңгейлерінің жоғарылауын 1 типті АИТВ инфекциясы бар зерттелушілердегі тұлғалардағы альфа-1-қышқыл гликопротеин концентрациясының жоғарырақ деңгейлерімен түсіндіруге болады, бұл плазмада дарунавирдің альфа-1-қышқыл гликопротеинмен едәуір жоғары байланысуына, соған сәйкес, жоғарырақ плазмалық концентрацияларға әкелді. Дарунавир көбінесе СҮРЗА изоферментімен метаболизденеді. Кобицистат және ритонавир СҮРЗА-ны тежеп, осылайша, дарунавирдің плазмалық концентрацияларын едәуір арттырады.

Кобицистаттың фармакокинетикалық қасиеттері туралы ақпарат алу үшін кобицистат дәрілік затын медициналық қолдану бойынша нұсқаулықты оқып-зерттеңіз.

#### *Сіңірілуі*

Дарунавир ішке қабылдағаннан кейін жылдам сіңіріледі. Дарунавир ең жоғары плазмалық концентрациясына төмен дозадағы ритонавирдің қатысуымен, әдетте, 2.5-4.0 сағат ішінде жетеді. 600 мг дарунавирді ішке бір рет қабылдаған кезде абсолютті биожетімділігі 37%-ға жуықты құрап, тәулігіне 2 рет 100 мг дозадағы ритонавирдің қатысуымен 82%-ға жуық шамаға дейін артты. Фармакокинетикалық әсерінің ритонавирмен жалпы күшеюі тәулігіне 2 рет 100 мг дозадағы ритонавирмен біріктірілген 600 мг дозадағы дарунавирді бір рет қабылдағанда дарунавир концентрациясының жүйелік деңгейлерінің шамамен 14 есе артуымен жүзеге асты.

Препаратты аш қарынға қолданғанда төмен дозадағы ритонавирдің немесе кобицистаттің қатысуымен дарунавирдің салыстырмалы биожетімділігі препаратты тамақпен қабылдаумен салыстырғанда 30%-ға төмен болды. Осылайша, Презиста® препаратының таблеткаларын тамақ ішу кезінде ритонавирмен немесе кобицистатпен бірге қабылдау керек. Тамақтың түрі дарунавир деңгейлеріне ықпалын тигізген жоқ.

#### *Таралуы*

Дарунавир плазма ақуыздарымен шамамен 95% байланысады. Дарунавир көбінесе альфа-1-қышқыл гликопротеинмен байланысады.

Көктамыр ішіне енгізілгеннен кейін, тек дарунавирдің таралу көлемі  $88.1 \pm 59.01$  (орташа  $\pm$  СО) құрап, және тәулігіне 2 рет 100 мг ритонавирдің қатысуымен  $131 \pm 49.91$  (орташа  $\pm$  СО) дейін жоғарылады.

#### *Метаболизмі*

Адамның бауыр микросомаларына жасалған *in vitro* тәжірибелері дарунавирдің көбінесе тотығу метаболизміне ұшырайтынын көрсетті. Дарунавир бауырдың P450 цитохромы жүйесімен, әрі іс жүзінде толық СҮРЗА4 изоферментімен қарқынды метаболизденеді. Дені сау тұлғаларда  $^{14}\text{C}$  -дарунавир қолданылуымен жүргізілген зерттеу 400/100 мг дарунавир мен ритонавирді бір мәрте қабылдағаннан кейін плазмадағы

радиобелсенділіктің негізгі мөлшерінің бастапқы белсенді әсер етуші затпен жүзеге асатындығын көрсетті. Адамда дарунавирдің кемінде 3 тотықтырғыш метаболиті анықталды; олардың барлығы жабайы типті АИТВ қатысты дарунавир белсенділігімен салыстырғанда 10 еседен төмен болатын белсенділікке ие болды.

#### *Шығарылуы*

400/100 мг <sup>14</sup>C-дарунавир мен ритонавир қабылданғаннан кейін <sup>14</sup>C-дарунавирдің енгізілген дозасының шамамен 79.5%-ы және 13.9%-ы, тиісінше, нәжіспен және несеппен бөлініп шықты. Өзгермеген дарунавир, тиісінше, нәжісте және несепте енгізілген дозаның шамамен 41.2% және 7.7%-ын құрады. Дарунавирдің терминальді фазасының жартылай шығарылу кезеңі препаратты ритонавирмен біріктіріп қолданғанда 15 сағатқа жуықты құрады. Тек дарунавирдің ғана клиренсі көктамыр ішіне енгізілген кезде (150 мг) және төмен дозадағы ритонавирдің қатысуымен, тиісінше, 32.8 л/сағат және 5.9 л/сағатты құрады.

#### *Пациенттердің ерекше тобы*

##### *Балалар*

Бұрын ем алған 6-дан 17 жасқа дейінгі, дене салмағы 20 кг кем емес 74 балада ритонавирмен біріктірілген дарунавир фармакокинетикасы дене салмағына сәйкес қабылданған Презиста®/ритонавир препараттары біріктірілімі дозаларының тәулігіне 2 рет 600/100 мг дозада Презиста® препаратының дозасын алған ересектердегі осындайға ұқсас дарунавир деңгейлеріне әкелетінін көрсетті

Бұрын ем алған 3-тен 6 жасқа дейінгі, дене салмағы 15-тен 20 кг-ге дейінгі 14 балада ритонавирмен біріктірілген дарунавир фармакокинетикасы дене салмағына сәйкес қабылдаған Презиста®/ритонавир препараттарының біріктірілген дозаларының Презиста® препаратының тәулігіне 2 рет 600/100 мг дозада қабылдаған ересектердегі осындайға ұқсас дарунавир деңгейлеріне әкелетінін көрсетті.

Ритонавирмен үйлесімдегі дарунавир фармакокинетикасы антиретровирусты емді бұрын 12 жастан <18 жасқа дейін қабылдамаған және дене салмағы 40 кг кем емес 12 балада күніне бір рет 800/100 мг дозадағы Презиста®/ритонавир үйлесімі күніне бір рет 800/100 мг дозадағы Презиста®/ритонавир үйлесімін қабылдайтын ересек пациенттердегі қол жеткенмен салыстырарлық дарунавир экспозициясына алып келетінін көрсетті.

Тиісінше, дәл сондай дозалау режимі антиретровирусты емді бұрын 12 жастан <18 жасқа дейінгі жаста қабылдаған және салмағы 40 кг кем болмайтын, дарунавирге\* резистенттілікке байланысты мутациялары жоқ, РНҚ плазмалық АИТВ-1 <100 000 көшірме/мл және жасуша мөлшері CD4 + ≥100 жасушалар x 10<sup>6</sup>/л балалар үшін де қолданылуы мүмкін.

\* Дарунавирге белсенділігіне байланысты мутациялар: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V және L89V

Бұрын ем қабылдаған 3 жастан бастап <6 жасқа дейінгі жастағы және дене салмағы 14 кг кем емес <20 кг дейінгі 10 балада күніне бір рет

ритонавирмен біріктірілімдегі дарунавир фармакокинетикасы дене салмағына есептелген дозалаудың күніне бір рет 800/100 мг дозада Презиста®/ритонавир қабылдайтын ересектерде қол жететінмен салыстыруға келетін дарунавир концентрациясына әкелгенін көрсетті. Бұдан басқа 3 жастан <18 жасқа дейінгі жастағы балалардағы дарунавир әсерін фармакокинетикалық модельдеу және симуляциялау дарунавирдің клиникалық зерттеулерде бақыланғанға сәйкес концентрациясын растады және дене салмағы 15 кг кем болмайтын балалар үшін дене салмағына қарай күніне бір рет, дарунавирге\* резистенттілікке байланысты мутациялары жоқ, РНҚ плазмалық концентрациясы АИТВ-1 <100 000 көшірме/мл және CD4 жасуша саны  $+ \geq 100$  жасушалар  $\times 10^6$ /л, антиретровирусты препараттармен бұрын ем қабылдамаған балалар үшін де, сондай-ақ және антиретровирусты препараттармен бұрын ем қабылдаған балалар үшін де Презиста®/ритонавир үйлесімі үшін дозалау режимін анықтауға мүмкіндік береді

\* Дарунавирге белсенділігіне байланысты мутациялар: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V және L89V

*Егде жастағы пациенттер*

АИТВ-1 инфекциясы бар пациенттердегі популяциялық фармакокинетикалық талдау АИТВ инфекциясы бар пациенттерде бағаланған жас (18-ден 75 жасқа дейін) ауқымдарында дарунавир фармакокинетикасының елеулі айырмашылықтарының болмайтындығын көрсетті (n=12, 65 жастағы және одан асқан). Дегенмен, 65 жастан асқан пациенттердегі деректер шектеулі.

*Жынысы*

Популяциялық фармакокинетикалық талдау АИТВ инфекциясы жұққан әйелдерді еркектермен салыстырғанда дарунавирдің (16.8%) өте жоғары деңгейлерінің едәуір жоғары деңгейде болатындығын көрсетті. Бұл айырмашылық клиникалық тұрғыдан маңызды емес.

*Бүйрек функциясының бұзылуы*

<sup>14</sup>C-дарунавирмен және ритонавирмен жүргізілген салмақ теңгерімін зерттеудің нәтижелері дарунавирдің енгізілген дозасының шамамен 7.7%-ы несеппен бірге өзгермеген күйінде шығатынын көрсетті. Дарунавир бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде зерттелмесе де, популяциялық фармакокинетикалық талдау бүйрек функциясының орташа ауыр бұзылуы бар (креатинин клиренсі минутына 30-дан 60 мл-ге дейін, n=20) АИТВ жұқпасын жұқтырған пациенттерде дарунавир фармакокинетикасының елеулі өзгермегенін көрсетті.

*Бауыр функциясының бұзылуы*

Дарунавир көбінесе бауырда метаболизденеді және сонымен шығарылады. Презиста® препараты ритонавирмен (600/100 мг) біріктіріліп тәулігіне 2 рет бірнеше мәрте қабылданған зерттеуде бауыр функциясының жеңіл (Чайлд-Пью бойынша А класы) және орташа ауыр (Чайлд-Пью бойынша В класы) бұзылуы бар зерттелушілердегі дарунавирдің жалпы плазмалық

концентрацияларының дені сау еріктілердегі осындаймен ұқсас екенін көрсетті. Дегенмен, байланыспаған дарунавир концентрациялары, тиісінше, шамамен 55% (Чайлд-Пью бойынша А класы) және 100% (Чайлд-Пью бойынша В класы) жоғары болды. Осылай жоғарылаудың клиникалық маңыздылығы анықталмаған, сондықтан Презиста® препаратын сақтықпен қолданған жөн. Бауыр функциясының ауыр бұзылуының дарунавир фармакокинетикасына әсері зерттелмеген.

*Жүктілік және постнатальді кезең*

Антиретровирусты емнің бір бөлігі ретінде дарунавир/ритонавирді 600/100 мг дозада күніне екі рет және дарунавир/ритонавирді 800/100 мг дозада күніне бір рет қабылдағаннан кейінгі жалпы дарунавирдің және ритонавирдің әсері негізінде постнатальді кезеңмен салыстырғанда жүктілік уақытында төмен болады. Дегенмен, жүктілік кезінде байланыспаған (яғни белсенді) дарунавирдің фармакокинетикалық параметрлерінің төмендеуі постнатальді кезеңмен салыстырғанда аз болды, бұл постнатальді кезеңмен салыстырғанда жүктілік кезінде дарунавирдің байланыспаған фракциясы ұлғаюына байланысты.

**Жүктіліктің екінші триместрінде, жүктіліктің үшінші триместрінде және постнатальді кезеңде антиретровирусты емнің бөлігі ретінде дарунавир/ритонавирді 600/100 мг дозада күніне екі рет қабылдағаннан кейінгі жалпы дарунавирдің фармакокинетикалық көрсеткіштері**

Жалпы дарунавир фармакокинетикасы (орташа ± SD)	Жүктіліктің екінші триместрі (n=16)	Жүктіліктің үшінші триместрі (n=11)	Постнатальді кезең (6-12 апта) (n=11)
C <sub>max</sub> , нг/мл	4 601 ± 1 125	5 111 ± 1 517	6 499 ± 2 411
AUC <sub>12сағ</sub> , нг.сағат/мл	38 950 ± 10 010	43 700 ± 16 400	55 300 ± 27 020
C <sub>min</sub> , нг/мл <sup>b</sup>	1 980 ± 839.9	2 498 ± 1 193	2 711 ± 2 268

<sup>a</sup> n=10 - AUC<sub>12сағат</sub> үшін

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> төмен мәнін LLOQ қоспағанда, n=10 сілтеме үшін

**Жүктіліктің екінші триместрінде, жүктіліктің үшінші триместрінде және постнатальді кезеңде антиретровирусты емнің бөлігі ретінде дарунавир/ритонавирді 800/100 мг дозада күніне бір рет қабылдағаннан кейінгі жалпы дарунавирдің фармакокинетикалық көрсеткіштері**

Жалпы дарунавир фармакокинетикасы (орташа ± SD)	Жүктіліктің екінші триместрі (n=16)	Жүктіліктің үшінші триместрі (n=14)	Постнатальді кезең (6-12 апта) (n=15)
C <sub>max</sub> , нг/мл	4 988 ± 1 551	5 138 ± 1 243	7 445 ± 1 674
AUC <sub>12сағ</sub> , нг.сағат/мл	61 303 ± 16 232	60 439 ± 14 052	94 529 ± 28 572
C <sub>min</sub> , нг/мл <sup>a</sup>	1 193 ± 509	1 098 ± 609	1 572 ± 1 108

<sup>a</sup> n=12 постнатальді кезең үшін, n=15 екінші триместр үшін және n=14 үшінші триместр үшін

Жүктіліктің екінші триместрі кезінде дарунавир/ритонавир 600/100 мг күніне екі рет қабылдаған әйелдерде жалпы дарунавирдің C<sub>max</sub>, AUC<sub>12сағ</sub> және C<sub>min</sub> орташа ішкі жеке мәні, тиісінше, постнатальді кезеңмен

салыстырғанда 28%, 24% және 17%-ға төмен болды; жүктіліктің үшінші триместрі кезінде жалпы дарунавирдің мәні постнатальді кезеңмен салыстырғанда  $C_{\max}$ ,  $AUC_{12\text{caг}}$  және  $C_{\min}$  тиісінше 19%, 17% төмен және 2% жоғары болды.

Жүктіліктің үшінші триместрі кезінде дарунавир/ритонавирді 800/100 мг күніне бір рет қабылдаған әйелдерде жалпы дарунавирдің  $C_{\max}$ ,  $AUC_{12\text{caг}}$  және  $C_{\min}$  орташа ішкі жеке мәні, постнатальді кезеңмен салыстырғанда тиісінше, 34%, 34% және 32% төмен болды; жүктіліктің үшінші триместрі кезінде жалпы дарунавирдің  $C_{\max}$ ,  $AUC_{12\text{caг}}$  және  $C_{\min}$  мәні постнатальді кезеңмен салыстырғанда тиісінше 31%, 35% және 50%-ға төмен болды.

## **Фармакодинамикасы**

### *Әсер ету механизмі*

Дарунавир  $4.5 \times 10^{-12}$  М диссоциация константы ( $K_D$ ) АИТВ-1 протеазасы катализдік белсенділігінің және димеризациясының тежегіші болып табылады. Ол вирус жұқпасын жұқтырған жасушалардағы Gag-Pol-полипротеиндердің кодталған АИТВ полипротеидтерінің ыдырауын іріктеп тежейді, осылайша, вирустың жетілген жұқпалы бөлшектерінің түзілуіне кедергі жасайды.

### *Вирусқа қарсы in vitro белсенділік*

Дарунавирдің 1.2-ден 8.5 нмоль-ге дейін (0,7 - 5,0 нг/мл) құрайтын  $EC_{50}$  мәнді медианалары бар адамның моноциттерінде/макрофагтарындағы және адамның шеткергі қанының моноклеарлы жасушалары, Т-жасушаларының өсірінділеріндегі жедел инфекцияларда АИТВ-1 зертханалық штаммдары мен клиникалық изоляттарына және АИТВ-2 зертханалық штаммдарына қатысты белсенділігі бар. Дарунавир 0.1-ден аздан бастап 4.3 нмоль-ге дейінгі жартылай ең жоғары тиімді концентрациясының ( $EC_{50}$ ) мәндері бар О тобының және М тобының (А, В, С, D, E, F, G) бастапқы АИТВ-1 изоляттарының кең ауқымына қатысты вирусқа қарсы *in vitro* белсенділікке ие. Осы  $EC_{50}$  мәндері 87 мкмоль-ден 100 мкмоль-ден жоғары цитоуытты концентрация ауқымынан 50%-ға төмен болды.

### *Резистенттілігі*

Қазіргі таңда дарунавирге сезімталдықты төмендету детерминантын анықтау жүргізілуде.

### *Айқаспалы резистенттілігі*

Дарунавирдің жартылай ең жоғары тиімді концентрациясының (FC) бір мәрте өзгеруі ампренавирге, атазанавирге, индинавирге, лопинавирге, нелфинафирге, ритонавирге, саквиновирге және/немесе типранавирге төзімді 3309 клиникалық изоляттың 90%-ы үшін 10-нан азды құрады, бұл протеаза тежегіштерінің көпшілігіне төзімді вирустардың дарунавирге сезімталдығының сақталғанын көрсетті. ARTEMIS зерттеуіндегі вирусологиялық тиімсіздік кезінде протеазаның басқа да тежегіштерімен айқаспалы резистенттілігі білінген жоқ. GS-US-216-130 зерттеулеріндегі

вирусологиялық тиімсіздігінде, АИТВ протеазасының басқа тежегіштерімен айқаспалы резистенттілігі анықталмаған.

### **Қолданылуы**

Презиста® 400 мг таблеткалары төмен дозадағы ритонавирмен бірге басқа антиретровирусты дәрілік заттармен біріктірілген ем құрамында адам иммунитет тапшылығы вирусының инфекцияларын (АИТВ -1) емдеу үшін көрсетілген

Презиста® 400 мг таблеткалары кобицистатпен бірге басқа антиретровирусты дәрілік заттармен біріктірілген ем құрамында адам иммунитет тапшылығы вирусының инфекцияларын (АИТВ -1) ересек пациенттерде ем үшін көрсетілген.

Презиста® 400 мг таблеткалары ересектердегі АИТВ -1 инфекциясын емдегенде оңтайлы дозалау режимін қамтамасыз ету үшін қолданылуы мүмкін:

- бұрын антиретровирустық ем қабылдамағандар
- бұрын дарунавирге резистенттілікпен астасқан, АИТВ-1 РНҚ плазмалық концентрациясы 100 000 көшірме/мл-ден аз және CD4+ жасушалары  $\geq 100 \times 10^6/\text{л}$  санымен АИТВ-1 штаммдарының мутациясынсыз антиретровирустық ем қабылдағандар.

Осындай бұрын антиретровирустық ем қабылдаған пациенттерде Презиста® 400 мг препаратымен емдеу туралы шешім қабылдағанда генотиптік тестілеу нәтижесін басшылыққа алу керек.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Препаратпен емдеу АИТВ-инфекцияларын емдеу тәжірибесі бар дәрігердің басшылығымен басталуы тиіс. Презиста® препаратымен емдеуді бастағаннан кейін пациенттер дәрігердің көрсетуінсіз дозаны, дәрілік түрді өзгертпеуі немесе препарат қабылдауды тоқтатпау тиіс.

Пациенттерге кобицистат және төмен дозалардағы ритонавирмен бірге Презиста® 400 мг таблеткаларын тамақтан кейін 30 минут ішінде қабылдау ұсынылу керек. Тағамның түрі дарунавирдің сіңуіне ықпалын тигізбейді. Дарунавирдің өзара әрекеттесуінің бейіні фармакокинетикалық қасиеттерін жақсарту үшін ритонавир немесе кобицистат пайдаланылуына байланысты. Сондықтан қолданылатын фармакокинетикалық қасиеттерінің күшейткіштеріне қарай бірге пайдаланылатын препараттар үшін дарунавирдің әртүрлі қарсы көрсетілімдері және ұсыныстары болуы мүмкін.

Препараттың фармакокинетикалық қасиеттерін жақсарту үшін Презиста® 400 мг препаратын ішке әрдайым кобицистатпен немесе төмен дозалы ритонавирмен және басқа антиретровирусты дәрілік заттармен біріктірілімде қабылдау керек. Презиста® препаратымен емдеуді бастағанға дейін тиісінше кобицистат немесе ритонавир дәрілік затының қолданылуы жөніндегі медициналық нұсқаулығымен танысып шығу керек.

Кобицистаттың тәуліктік дозасы екі реттік режимде пайдалануға тағайындалмауы тиіс және балаларда қолдану үшін қарсы көрсетілімде.

#### *Бұрын антиретровирусты ем қабылдамаған ересек пациенттер*

Ұсынылатын дозасы тамақ ішу кезіндегі тәулігіне бір рет 150 мг кобицистатпен немесе тәулігіне бір рет 100 мг ритонавирмен біріктірілімдегі тәулігіне бір рет 800 мг құрайды. Презиста® 400 мг таблеткалары бір реттік режимдегі 800 мг тәуліктік дозаны қабылдауды қамтамасыз ету үшін қолданылуы мүмкін.

#### *Бұрын антиретровирусты ем қабылдаған ересек пациенттер*

Дозалаудың келесі режимін қолдану ұсынылады:

- Бұрын дарунавирге резистенттілікпен астасқан, АИТВ-1 РНҚ плазмалық концентрациясы 100 000 көшірме/мл-ден аз және CD4+ жасушалары  $\geq 100 \times 10^6/\text{л}$  санымен АИТВ-1 штаммдарында мутациясы жоқ\* антиретровирустық ем өткен пациенттерге қатысты тамақ ішу кезіндегі тәулігіне бір рет 150 мг кобицистатпен немесе тәулігіне бір рет 100 мг ритонавирмен бірге тәулігіне бір рет 800 мг дозасы қолданылуы мүмкін. Презиста® 400 мг таблеткалары бір реттік режимдегі 800 мг тәуліктік дозаны қабылдауды қамтамасыз ету үшін қолданылуы мүмкін.
- Бұрын антиретровирустық ем өткен басқа барлық пациенттерге қатысты немесе егер АИТВ-1 генотиптеу қолжетімсіз болса, ұсынылатын доза тамақ ішу кезіндегі тәулігіне екі рет 100 мг ритонавирмен бірге тәулігіне екі рет 600 мг құрайды.  
\* Дарунавирге төзімділігіне байланысты мутациялар : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V

#### *Балалар*

Презиста® 400 мг таблеткалары 18 жастан кіші балаларда (таблетка қабығының құрамында күн батар түстес сары бояғышы (E110) болуына байланысты қолдану қарсы көрсетілімде.

#### Пациенттердің ерекше топтары

##### *Егде жастағы пациенттер*

Презиста® препаратын егде жастағы пациенттерде қолдану бойынша ақпарат шектеулі, сондықтан препаратты аталған жастағы топтарда сақтықпен қолдану керек.

##### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Дарунавир бауырда метаболизденеді. Бауыр функциясы жеңіл (Чайлд-Пью бойынша А класы) немесе орташа (Чайлд-Пью бойынша В класы) бұзылған пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді, дегенмен осы пациенттерге Презиста® препаратын абайлап қолдану керек. Бауыр функциясы ауыр бұзылған (Чайлд-Пью бойынша С класы) пациенттердегі қолдану бойынша фармакокинетикасы жөнінде деректер жоқ. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы дарунавир деңгейлерінің жоғарылауына



және препараттың қауіпсіздік бейінінің нашарлауына әкелуі мүмкін. Сондықтан Презиста® препаратын бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар (Чайлд-Пью бойынша С класы) пациенттерге қолдануға болмайды.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Дарунавир/ритонавир біріктірілімін қолданғанда бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде доза түзету талап етілмейді. Диализде жүрген пациенттерде кобицистат қолдану зерттелмеген, сондықтан бұндай пациенттерде дарунавир/кобицистат біріктірілімін қолдану бойынша ұсыныстар жоқ.

Кобицистат креатининнің өзекшелік секрециясын бөгейді және креатинин деңгейінің елеусіз артуына және креатинин клиренсінің орташа төмендеуіне алып келуі мүмкін. Осылайша, бүйрекпен шығарылу қабілетін бағалау үшін креатинин клиренсін пайдалану жаңылысуға соқтыруы мүмкін. Тиісінше кобицистат дарунавирдің фармакокинетикалық қасиеттерін күшейтуші ретінде креатинин клиренсі 70 мл/мин төмен пациенттерде егер бірге қолданылатын дәрі креатинин клиренсі негізінде доза түзетуін талап еткен жағдайда қолданылмайды: мысалы, эмтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксилфумарат немесе адефовир диповоксилі.

Кобицистат дәрілік затының медициналық қолдануы бойынша нұсқаулығын қараңыз.

#### *Балалар*

Презиста® препаратын осы топтағы пациенттер үшін пациенттердің жеткілікті мөлшеріне доза анықталмауына байланысты дене салмағы 15 кг төмен балаларда қолдану ұсынылмайды. Презиста® препаратын қауіпсіздігіне қатысты 3 жастан кіші балаларда қолдану ұсынылмайды.

Таблетка қабығы құрамында күн батар түстес сары бояғышы (E110) бар болуына байланысты 18 жастан кіші балаларда қолдану үшін Презиста® 400 мг препараты қарсы көрсетілімде.

#### *Жүктілік және постнатальді кезең*

Жүктілік уақытында және постнатальді кезеңде дарунавир/ритонавир үйлесімінде қолданғанда доза түзету талап етілмейді. Презиста® таблеткаларын егер потенциалды қауіпін потенциалды пайдасы ақтаса ғана жүктілік уақытында қолдануға болады.

#### *Өткізіп алған дозалар жөніндегі нұсқаулар*

Препарат қабылданатын әдеттегі уақыттың 12 сағаты ішінде Презиста® 400 мг препаратының кобицистат немесе ритонавирмен үйлесімінде тәуліктік дозасын қабылдаудың бір реттік режимінде кезекті дозасын қабылдауды өткізіп алған пациенттерге Презиста® препаратының кобицистат немесе ритонавир таблеткаларының тағайындалған дозасын мүмкіндігінше тезірек, тамақтану кезінде қабылдау ұсынылу керек. Егер қабылданатын дозаны өткізіп алғаннан кейін әдетте 12 сағаттан астам уақыт өтсе, өткізіп алған дозаны қабылдамай-ақ қойғаны жөн, пациент препарат қабылдауды стандартты сызба бойынша қайта бастауы тиіс.

Осы нұсқау кобицистат немесе ритонавирдің қатысуымен 15 сағатты құрайтын және ұсынылатын қабылдау аралығы 24 сағатқа жуық болатын дарунавирдің жартылай шығарылу кезеңіне негізделеді.

## **Жағымсыз әсерлері**

### Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Клиникалық зерттемелер бағдарламасын іске асыру кезінде (бұрын антиретровирусты препараттармен ем қабылдаған, тәулігіне екі рет 600/100 мг дозадағы Презиста®/ ритонавир біріктірілімімен емді бастаған, зерттеуге қатысқандар N = 2 613) зерттеуге қатысушылардың 51.3%-ы, ең кемінде, бір жағымсыз реакцияны бастан өткерді. Зерттеуге қатысушыларда емдеудің жалпы орташа ұзақтығы 95.3 аптаны құрады. Клиникалық зерттеулерде және кездейсоқ мәлімдемелерде байқалған өте жиірек жағымсыз реакциялар: диарея, жүрек айнуы, бөртпе, бас ауыру, құсу болды. Өте жиірек жағымсыз реакциялар: бүйректің жедел жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, иммунитет қалпына келуінің қабыну синдромы, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит және гипертермия (қызба) болды.

96 апталық талдауда тәулігіне бір рет 800/100 мг дозадағы Презиста®/ ритонавир біріктірілімінің қауіпсіздік бейіні бұрын ем қабылдамағандарда жиі байқалған жүрек айнуынан басқа, бұрын ем қабылдағандарда тәулігіне екі рет 600/100 мг дозадағы байқалғанға салыстырарлық болды. Бұл ауырлығы жеңіл дәрежедегі жүрек айнуымен шартталған. Бұрын ем қабылдамаған, тәулігіне бір рет 800/100 мг дозадағы Презиста®/ ритонавир біріктірілімімен емдеудің орташа ұзақтығы 162.5 аптаны құраған зерттеуге қатысушылардың 192-сінде апталық талдаудан қауіпсіздігі бойынша жаңа деректер алынған жоқ.

Дарунавир/кобицистат біріктірілімін қолданумен (бұрын ем қабылдаған және ем қабылдамаған пациенттер N = 313) клиникалық III фазалы GS-US-216-130 сынақтар кезінде пациенттердің 66.5%-ы ең кемі бір жағымсыз реакцияны өткерген. Емнің орташа ұзақтығы 58.4 аптаны құрады. Жиілігі көбірек анықталған жағымсыз реакциялар келесі болды: диарея (28%), жүрек айнуы (23%) және бөртпе (16%). Анықталған күрделі жағымсыз реакциялар мыналар болды: қант диабеті, аса жоғары сезімталдық (дәрілік), иммунитетті қалпына келтірудің қабыну синдромы, бөртпе және құсу.

Кобицистат туралы ақпаратты кобицистатты медициналық қолдануы бойынша нұсқаулығынан оқу керек.

Жиілік санатының әрқайсысы, жағымсыз реакциялар күрделілігі азаю тәртібімен берілген. Жиілік санаты төмендегіше анықталады: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$  дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$  дейін), сирек ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$  дейін), белгісіз (қолда бар деректермен жиілігін бағалау мүмкін емес). Ересек пациенттердегі жағымсыз реакциялар:

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- диарея

*Жиі ( $\geq 1/100$ -  $< 1/10$  дейін)*

- қант диабеті, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия

- ұйқысыздық

- бас ауыру, шеткергі нейропатия, бас айналу

- құсу, жүрек айнуы, іштің ауыруы, қан амилазасының жоғарылауы, диспепсия, құрсақ қуысындағы ауырлық, метеоризм

- аланинаминотрансферазаның жоғарылауы

- бөртпе (макулярлы, макулопапулезді, папулезді, эритематозды және қышытатын бөртпені қоса), қышыну

- астения, қажығыштық

*Жиі емес ( $\geq 1/1000$ -  $< 1/100$  дейін)*

- қарапайым герпес

- тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения

- иммунитет қалпына келуінің қабыну синдромы, (дәрілік) аса жоғары сезімталдық

- гипотиреозидизм, қандағы тиреотропты гормонның көбеюі

- подагра, анорексия, тәбеттің төмендеуі, дене салмағының кемуі, дене салмағының жоғарылауы, гипергликемия, инсулинге резистенттілік, тығыздығы жоғары липопротеидтердің деңгейінің төмендеуі, тәбеттің артуы, полидипсия, қандағы лактатдегидрогеназа деңгейінің жоғарылауы

- депрессия, бағдардан адасу, үрейлену, ұйқының бұзылуы, аномальді түстер көру, түнгі қорқынышты түстер көру, либидоның төмендеуі

- летаргия, парестезия, гипестезия, дисгевзия, зейіннің бұзылуы, жадының нашарлауы, ұйқышылдық

- конъюнктива гиперемиясы, көздің құрғауы

- вертиго

- миокард инфарктісі, стенокардия, электрокардиограммада QT аралығының ұзаруы, тахикардия

- гипертензия, қан кернеулері

- еңтігу, жөтел, мұрыннан қан кету, тамақтың тітіркенуі

- панкреатит, гастрит, гастроэзофагеальді рефлюкс, афтозды стоматит, құсқысы келу, ауыз ішінің құрғауы, құрсақ қуысының жайсыздануы, іш кату, липазаның жоғарылауы, кекіру, ауыз қуысының дизестезиясы

- гепатит, цитотоллизистік гепатит, бауыр стеатозы, гепатомегалия, трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы, аспаратаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, қан сарысуында билирубин деңгейінің жоғарылауы, қан сарысуындағы сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы, гамма-глутамилтрансфераза деңгейінің жоғарылауы

- қантамырлардың ісінуі, денеге жайылған бөртпе, аллергиялық дерматит, есекжем, экзема, эритема, гипергидроз, түнгі тершеңдік, алопеция, безеу бөртпелері, терінің құрғауы, тырнақтар пигментациясы

- миалгия, остеонекроз, бұлшықеттердің түйілуі, бұлшықет әлсіздігі, артралгия, аяқ-қолдың ауыруы, остеопороз, қандағы креатинфосфокиназа деңгейінің артуы
  - бүйректің жедел жеткіліксіздігі, бүйрек жеткіліксіздігі, нефролитиаз, қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы, протеинурия, билирубинурия, дизурия, никтурия, поллакиурия
  - эректильді функцияның бұзылуы, гинекомастия
  - пирексия, кеуде қуысының ауыруы, шеткергі ісінулер, дімкәстану, ысыну сезімі, ашушаңдық, ауыру
- Сирек ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$  дейін)*
- эозинофилдер санының артуы
  - сананың шатасуы, көңіл-күйдің өзгеруі, мазасыздық
  - естен тану, құрысулар, дәм сезінудің жоғалуы, ұйқы фазасы ырғағының бұзылуы
  - көрудің нашарлауы
  - жедел миокард инфарктісі, синустық брадикардия, пальпитация
  - ринорея
  - стоматит, қан құсу, хейлит, еріннің кеберсуі, тілдің өнезденуі
  - DRESS (эозинофилиялы және жүйелік симптомдары бар дәрілік бөртпе), Стивенс-Джонсон синдромы, полиморфты эритема, дерматит, себореялы дерматит, терінің зақымдануы, ксеродермия
  - қаңқа-бұлшықеттің сіресуі, артрит, буындардың қимылсыздығы
  - бүйректік креатинин клиренсінің төмендеуі
  - қалтырау, патологиялық сезінулер, ксероз
- Белгісіз*
- уытты эпидермальді некролиз, денеге жайылған жедел экзентематозды пустулез

*Дарунавир/кобицистат біріктірілімімен ем қабылдаған ересек пациенттерде бақыланған жағымсыз реакциялар*

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- бас ауыру
- диарея, жүрек айнуы
- бөртпе (оның ішінде макулярлық, макулопапулезді, папулезді, эритематозды, қышытатын бөртпе, жайылған бөртпе және аллергиялық дерматит)

*Жиі ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$  дейін)*

- аса жоғары сезімталдық (дәрілік)
- анорексия, қант диабеті, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия
- аномальді түс көрулер
- құсу, іштің ауыруы, іш кебуі, диспепсия, метеоризм, ұйқы безі ферменттерінің деңгейі жоғарылауы
- бауыр ферменттерінің деңгейі жоғарылауы
- ангионевроздық ісіну, қышыну, есекжем

- миалгия
- қажу
- қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы
- Жиі емес ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$  дейін)*
- иммунитет қалпына келуінің қабыну синдромы
- жедел панкреатит
- гепатит\*, цитоллизистік гепатит\*
- остеонекроз\*
- гинекомастия\*
- астения

*Сирек ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$  дейін)*

- эозинофилиясы және жүйелік симптомдары бар дәрілік реакция\*, Стивенс-Джонсон синдромы\*

*Белгісіз*

- ұйтты эпидермальді некролиз\*, жедел жайылған экзентематозды пустулез\*

\* Бұл жағымсыз реакциялар дарунавирмен/кобицистатпен клиникалық сынақтарда хабарланбаған, бірақ дарунавир/ритонавир біріктірілімімен емде анықталған және сондай-ақ дарунавир/кобицистат біріктірілімімен емде күтілуі мүмкін.

*Жекелеген жағымсыз әсерлерінің сипаттамасы*

*Бөртпе*

Клиникалық зерттеулерде бөртпе көбінесе жеңілден орташаға дейін болды, емнің алғашқы төрт аптасында жиі пайда болды және препарат қолдануды жалғастырғанда басылды. Ауыр тері реакциялары жағдайында «Айрықша нұсқаулар» бөліміндегі ескертулерді қараңыз.

Клиникалық сынақтың бір тобында дарунавирді 800 мг күніне бір рет 150 мг кобицистатпен және басқа антиретровирустық препараттарды үйлесімде күніне бір рет қолданғанда пациенттердің 2.2% емді бөртпеге байланысты тоқтатты.

Ралтегравирмен клиникалық зерттеулер бағдарламасының барысында бұрын ем қабылдаған пациенттерде бөртпе, пайда болу себептеріне қарамай-ақ, Презиста® + ралтегравирмен емдеу режимінде, ралтегравирсіз Презиста® препаратымен немесе Презиста® препаратынсыз ралтегравирмен емдеу режимімен салыстырғанда, өте жиірек байқалды. Зерттеушілер препаратпен байланысты ретінде баға берген бөртпелер жиілігі шамамен бірдей болды. Препарат дозасы деңгейінде түзетілген бөртпелер жиілігі (себеп-салдарлық өзара байланысына қарамай-ақ) 100 пациент-жылға шаққанда сәйкесінше 10.9, 4.2 және 3.8 құрады, және препаратпен байланысты бөртпелерде 100 пациент-жылға шаққанда сәйкесінше 2.4, 1.1 және 2.3 құрады. Клиникалық зерттеулерде байқалған бөртпе жеңіл немесе орташа ауыр болды және препаратты тоқтатуды талап еткен жоқ.

*Метаболизмдік параметрлер*

Антиретровирустық ем аясында салмақ артуы және глюкоза мен кан липидтерінің деңгейі артуы мүмкін.

#### *Қаңқа-бұлшықет бұзылулары*

Протеаза тежегіштерін, атап айтқанда, кері транскриптазаның нуклеозидті тежегіштерімен (КТНТ) біріктіріп қолданғанда креатинфосфокиназаның жоғарылауы, миалгия, миозит, сирек жағдайларда, рабдомиолиз білінді. Пациенттердегі остеонекроз жағдайлары, атап айтқанда, АИТВ инфекциясының кең тараған жалпыға мәлім қауіп факторлары бар немесе біріктірілген антиретровирустық ем ұзақ қолданылған пациенттерде байқалды. Осы құбылыстың жиілігі белгісіз.

#### *Иммунитет қалпына келуінің қабыну синдромы*

АИТВ инфекциясы және ауыр иммунитет тапшылығы бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем басталған сәтте симптомсыз (латентті) немесе қалдық оппортунистік инфекцияға қабыну реакциясы пайда болуы мүмкін. Сондай-ақ аутоиммундық бұзылулар (Грейвс ауруы сияқты) да анықталды; сонымен бірге симптомдар бұзылуы дамуға дейінгі анықталған уақыт өте ауытқымалы, өйткені бұл бұзылулар ем басталғаннан кейін көп айлардан соң білінуі мүмкін.

#### *Гемофилиясы бар пациенттердегі қанағыштық*

Протеазалардың антиретровирустық тежегіштерін қабылдап жүрген гемофилиясы бар пациенттерде өздігінен қан кетулердің жоғарылағаны жөнінде мәлімделді.

#### *В және/немесе С гепатиті вирусымен ко-инфекциясы бар пациенттер*

Презиста® препаратымен емді тәулігіне 2 рет 600/100 мг дозадағы ритонавирмен біріктіріп қабылдаған, бұрын емделген 1968 пациенттің 236 пациентінде В немесе С гепатиті вирусымен ко-инфекциялануы байқалды. Ко-инфекциясы бар пациенттерде бауыр трансминазалары белсенділігінің бастапқы мәнінен жоғарылау ықтималдығы, вирустық гепатиті созылмалы емес пациенттердегіге қарағанда, жоғары болды.

#### *Балалар*

Балалардағы қауіпсіздігіне баға беру II фазаға жүргізілген үш зерттеуден алынған қауіпсіздігі жөніндегі 48 апталық талдау деректеріне негізделеді. Пациенттердің келесі топтарына баға берілді:

- бұрын антиретровирустық ем қабылдаған, дене салмағы кем дегенде 20 кг, 6-дан 17 жасқа дейінгі, күніне екі рет Презиста® таблеткаларын ритонавирдің төмен дозаларымен бірге, басқа да антиретровирусты дәрілермен біріктіріп қабылдаған, АИТВ-1 инфекциясы бар 80 бала.
- бұрын антиретровирустық ем қабылдаған, дене салмағы 10-нан <20 кг-ге дейінгі (салмағы 15-тен бастап <20 кг-ге дейінгі 16 бала), 3-тен < 6 жасқа дейінгі, күніне екі рет Презиста® пероральді суспензиясын ритонавирдің төмен дозаларымен бірге, басқа да антиретровирусты дәрілермен біріктіріп қабылдаған, АИТВ-1 типті инфекциясы бар 21 бала.
- бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған, дене салмағы кем дегенде 40 кг, 12-ден 17 жасқа дейінгі, күніне бір рет Презиста® препаратын ритонавирдің төмен дозаларымен бірге, басқа да антиретровирусты

препараттармен біріктіріп қабылдаған, АИТВ-1 типті инфекциясы бар 12 бала.

Жалпы алғанда, осы пациенттерде қауіпсіздік бейіні ересектерде бақыланған қауіпсіздік бейініне ұқсас болды.

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- препараттың белсенді затына немесе кез келген компоненттеріне аса жоғары сезімталдық;

- бауырдың ауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью бойынша С класы)

Дарунавир, ритонавир және кобицистаттың плазмалық концентрацияларының күтілетін төмендеуін және емдік әсерінің азаю ықтималдығын ескере отырып, келесі дәрілік заттардың кез келгенімен бірге қолдану қарсы көрсетілімде.

*Дарунавирді кобицистатпен және сондай-ақ ритонавирмен бірге қолданғанда:*

- лопинавир/ритонавир біріктірілген препараттарымен бірге қолдану

- СҮРЗА қуатты индукторларымен бірге қолдану: рифампицин және құрамында Шілтерлі шайқурай өсімдік препараты (*Hypericum perforatum*). Бірге қолдану дарунавир, ритонавир және кобицистаттың плазмалық концентрацияларының төмендеуіне соқтырады, бұл емдік әсерінің жойылуына және болжамды резистенттілік дамуына әкелуі мүмкін.

*Дарунавирді кобицистатпен бірге қолданғанда (дарунавирдің ритонавирмен біріктірілімінде қолдануға болмайды):*

- ритонавирмен күшейтілген дарунавирге қарағанда, кобицистатпен күшейтілген дарунавирдің СҮРЗА индукциясына сезімталдығы басым болады. Дарунавирді СҮРЗА қуатты индукторларымен бір мезгілде қолдану қарсы көрсетілімде, өйткені бұл кобицистат және дарунавирдің концентрациясы төмендеуіне және емдік әсері жойылуына әкелуі мүмкін. СҮРЗА қуатты индукторларына мысалы мыналар: карбамазепин, фенобарбитал және фенитоин жатады.

Ритонавирмен немесе кобицистатпен күшейтілген дарунавир клиренсі көбіне СҮРЗА изоферментімен анықталатын белсенді субстанциялардың шығарылуын тежейді, бұл бірге қолданылатын дәрілік заттардың концентрациясы жоғарылауына әкеледі. Осыған байланысты плазмалық концентрациясы жоғарылауы күрделі және/немесе өмірге қауіп төндіретін жағымсыз әсерлер туындатуы мүмкін дәрілік заттармен (кобицистатпен, сондай-ақ ритонавирмен күшейтілген дарунавирге қатысты) бірге қолдану қарсы көрсетілімде.

. Бұндай препараттарға мыналар жатады, мысалы:

- алфузозин (альфа 1-адренорецептор антагонисі)

- амиодарон, бепридил, дронедазон, хинидин, ранолазин, жүйелі лидокаин (антиаритмиялық /антиангиналдық)

- астемизол, терфенадин (антигистаминдік)

- колхицин бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде пайдаланылғанда (подаграға қарсы)

- қастауыш туындылары (мысалы, дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргоновин)
- элбасвир/гразопревир (С гепатиті вирусына қарсы тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препарат)
- цизаприд (асқазан-ішек жолдарының моторикасын жақсартатын дәрілер)
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (психозға қарсы/нейролептиктер)
- ішке қабылдауға арналған триазолам, мидазолам (седативтік/ұйықтататын)
- силденафил - өкпе артериялық гипертензиясын емдегенде, аванафил (PDE-5 тежегіштері)
- симвастатин және ловастатин (гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктаза тежегіштері)
- тикагрелор (антитромбоцитарлық)
- лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалық жас (таблетка қабығының құрамында күн батар түстес сары бояғышы (E110) болуына байланысты).

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Дарунавирдің өзара әрекеттесуінің бейіні қолданылатын күшейткіштердің, ритонавирдің немесе кобицистаттың фармакокинетикалық қасиеттеріне қарай өзгешелігі болуы мүмкін.

Дарунавирді басқа дәрілік заттармен бірге қолдануға қатысты ұсыныстардың дарунавирдің қандай заттармен, ритонавирмен немесе кобицистатпен күшейтілуіне байланысты өзгешелігі болуы мүмкін сондай-ақ ритонавирден кобицистатқа ауыстырғанда, емнің бастапқы кезеңінде сақ болу керек.

### **Дарунавирдің концентрациясына әсер ететін дәрілік заттар (ритонавирмен фармакокинетикалық қасиеттерін күшейткішпен)**

Дарунавир және ритонавир СҮРЗА изоферментімен метаболизденеді. СҮРЗА изоферменті белсенділігін индукциялайтын дәрілік заттармен бірге қолдану дарунавир және ритонавир клиренсінің жоғарылауына және тиісінше бұл дәрілік заттардың және дарунавирдің плазмалық концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін, соның нәтижесінде емдік әсері жойылуына және резистенттілігі дамуына әкелуі мүмкін. СҮРЗА изоферментінің келесі индукторлары қарсы көрсетілімде: рифампицин, Шілтерлі шайқурай және лопинавир.

Дарунавир және ритонавирді СҮРЗА изоферментінің тежегіштері болып табылатын дәрілік заттармен бірге қолдану дарунавир және ритонавир клиренсінің төмендеуіне әкелуі мүмкін, бұл өз кезегінде плазмадағы дарунавир және ритонавирдің жоғарылаған концентрациясына әкелуі мүмкін. СҮРЗА изоферментінің қуатты тежегіштерімен бірге қолдану ұсынылмайды және сақтықтың ерекше шараларын талап етеді, бұған ұқсас өзара әрекеттесулер төменде келтірілген өзара әрекеттесулердің кестесінде



сипатталған (мысалы, индинавир, кетоконазол және клотримазол сияқты жүйелік азолдар).

### **Дарунавирдің концентрациясына әсер ететін дәрілік препараттар (кобицистатпен фармакокинетикалық қасиеттерін күшейткішпен)**

Дарунавир және кобицистат CYP3A метаболизденеді, және сондықтан CYP3A индукторларымен бірге қолдану плазмадағы дарунавирдің ең күшті емдік концентрациясына әкелуі мүмкін. Ритонавирмен күшейтілген дарунавирмен салыстырғанда кобицистатпен күшейтілген дарунавирдің CYP3A индукциясына сезімталдығы басым: дарунавир/кобицистаттың біріктірілімін CYP3A қуатты индукторлары болып табылатын дәрілік заттармен (мысалы, Шілтерлі шайқурай, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал және фенитоин) бірге қолдану қарсы көрсетілімде.

Дарунавир/кобицистат біріктірілімін CYP3A әлсіз немесе орташа индукторларымен (мысалы, эфавиренз, этравирин, невирапин, боцепревир, телапревир, флутиказон және бозентан) бірге қолдану ұсынылмайды (төмендегі өзара әрекеттесулердің кестесін қараңыз).

Дәл осындай ұсыныстар CYP3A4 қуатты тежегіштерімен бірге қолдануға да қатысты беріледі және дарунавирдің фармакокинетикалық қасиеттерін күшейту үшін пайдаланылатын затқа, ритонавир немесе кобицистатқа тәуелді (жоғарыдағы бөлімді қараңыз).

### **Ритонавирмен күшейтілген дарунавир қолдану белсенділігіне әсер ететін дәрілік заттар**

Дарунавир және ритонавир CYP3A, CYP2D6 және P-гр изоферменттерінің тежегіштері болып табылады. Дарунавир/ритонавир біріктірілімін, негізінен CYP3A және/немесе CYP2D6 изоферментімен метаболизденетін немесе P-гр тасымалданатын дәрілік заттармен бірге қолдану бұндай дәрілік заттардың жүйелік әсерінің артуына алып келуі мүмкін, бұл олардың емдік әсерін және жағымсыз реакцияларын күшейтуі немесе ұзартуы мүмкін.

Дарунавирді ритонавирдің төмен дозаларымен бірге қолданғанда клиренсі CYP3A изоферментіне елеулі дәрежеде тәуелді және жүйелік деңгейінің жоғарылауы күрделі және/немесе өмірге қауіпті құбылыстармен байланысты болатын дәрілік препараттармен үйлесімде қолданылмауы тиіс (емдік диапазоны тар).

Ритонавир қолданғанда фармакокинетикалық қасиеттерінің жақсаруының жалпы әсері ішу арқылы қабылданатын дарунавирдің 600 мг бір реттік дозасын күніне екі рет 100 мг дозадағы ритонавирмен үйлесімін қабылдағанда дарунавир жүйелік концентрациясының шамамен 14 есе артуын құрады. Күніне бір рет 800 мг дозадағы дарунавирмен қабылданатын 150 мг дозадағы кобицистат дарунавирдің фармакокинетикалық параметрлерін ритонавирмен салыстырарлықтай жақсартады. Осылайша, дарунавир фармакокинетикалық қасиеттерін күшейткішпен үйлесімде ғана қолданылуы тиіс.

Цитохром P450 CYP2C9, CYP2C19 және CYP2D6 изоферменттерімен метаболизденетін дәрілік препараттарды пайдаланатын клиникалық

зерттеулер CYP2C9 және CYP2C19 изоферменттерінің белсенділігі жоғарылауын және дарунавир/ритонавир біріктірілімі қатысуында CYP2D6 изоферментінің белсенділігін тежейтінін көрсетті, бұл ритонавирдің төмен дозасын қолдануға байланысты болуы мүмкін.

Дарунавир және ритонавирді және көбіне CYP2D6 изоферментімен (флекаинид, пропафенон, метопролол сияқты) метаболизденетін дәрілік препараттарды бірге қолдану бұл дәрілік заттардың плазмадағы концентрациясының артуына алып келуі мүмкін, бұл олардың емдік әсерінің және жағымсыз реакцияларының күшеюіне немесе ұзаруына әкеледі.

Дарунавир және ритонавирді және көбіне CYP2D9 изоферментімен (варфарин сияқты) және CYP2C19 (метадон сияқты) метаболизденетін дәрілік заттарды бірге қолдану бұндай дәрілік препараттардың жүйелік деңгейінің төмендеуіне әкелуі мүмкін, бұл олардың емдік әсерінің азаюын немесе қысқаруын туындатады.

CYP2C8 изоферментіне қатысты әсері тек *in vitro* зерттелсе де, дарунавир және ритонавирді және көбіне CYP2C8 (паклитаксел, росиглитазон, репаглинид сияқты) изоферментімен метаболизденетін дәрілік заттарды бірге қолдану бұндай дәрілік препараттардың жүйелік деңгейінің төмендеуіне әкелуі мүмкін, бұл олардың емдік әсерінің азаюын немесе қысқаруын туындатады.

Ритонавир P-gp, OATP1B1 және OATP1B3 тасымалдаушы ақуыздарды тежейді, және берілген тасымалдаушы ақуыздардың субстраттарымен бірге қолдану бұл қосылыстардың плазмадағы концентрациясының артуына әкелуі мүмкін (мысалы, дабигатран этексилаты, дигоксин, статиндер және бозентан, төмендегі өзара әрекеттесулерінің кестесін қараңыз).

*Кобицистатпен күшейтілген дарунавир қолдану белсенділігіне әсер ететін дәрілік препараттар*

Дарунавирді ритонавирмен бірге қолдану бойынша ұсыныстар CYP3A4, CYP2D6, P-гликопротеин, OATP1B1 және OATP1B3 субстраттарға қатысты кобицистатпен күшейтілген дарунавир қолдану жағдайында да қолдануға жарамды болып табылады.

150 мг кобицистатты күніне бір рет 800 мг дарунавирмен қолданғанда дарунавир фармакокинетикалық параметрлерінің жақсаруы дарунавирді ритонавирмен қолданғандағы осындаймен салыстырарлық болды.

Ритонавирден айырмашылығы, кобицистат CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C, CYP2C19 немесе UGT1A1 изоферменттерін индукцияламайды. Кобицистат туралы қосымша ақпарат алу үшін кобицистат дәрілік затының медициналық қолдануы бойынша нұсқаулығын оқып-танысыңыз.

Өзара әрекеттесулерінің кестесі

Өзара әрекеттесулерінің зерттеулері тек ересектерде ғана жүргізілді.

Өзара әрекеттесулерінің бірнеше зерттеулері (төмендегі кестеде # белгіленген) дарунавирдің ұсынылғаннан төмен дозасын немесе басқа дозалау режимін пайдаланумен орындалды. Бұл арада дәрілік препараттарды бірге қолданудың тиімділігі жете бағаланбауы мүмкін, және клиникалық қауіпсіздігінің мониторингі көрсетілуі де мүмкін.

Дарунавирмен өзара әрекеттесулерінің бейіні қолданылатын фармакокинетикалық күшейткішке, ритонавир немесе кобицистатке байланысты болады.

Сондықтан дарунавирдің бірге қолданылатын препараттар үшін оның ритонавирмен немесе кобицистатпен бірге қолданылуына байланысты әртүрлі ұсыныстары болуы мүмкін. Кестеде берілген өзара әрекеттесулерінің зерттеулері кобицистатпен күшейтілген дарунавир үшін орындалмаған. Егер басқасы көрсетілмесе, сол ұсыныстар қолданылады.

Кобицистат туралы қосымша ақпарат алу үшін кобицистат дәрілік затының медициналық қолдануы бойынша нұсқаулығын оқып-танысыңыз.

Дарунавир/ритонавир және антиретровирустық және антиретровирустық емес дәрілік заттармен біріктірілімі арасындағы өзара әрекеттесулер төмендегі кестеде келтірілген (анықталмағандары «а/н» ретінде көрсетілген). Әрбір фармакокинетикалық параметр үшін сілтеме бағыттағышы 80–ден 125% дейінгі диапазонның ішкі ( $\leftrightarrow$ ), төмен ( $\downarrow$ ) немесе жоғары ( $\uparrow$ ) геометриялық орташа арақатынасы 90% сенім аралығына негізделген.

Егер ұсыныстарында айырмашылық болса, төмендегі кестеде фармакокинетикалық қасиеттерінің белгілі бір күшейткіші көрсетіледі.

Ритонавирдің төмен дозасымен бірге қолданғандағы Презиста® препараты үшін ұсыныстар кобицистатпен бірге қолданғандағымен сәйкес болса, «күшейтілген Презиста®» термині пайдаланылады.

<b>БАСҚА ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРМЕН БІРГЕ ҚОЛДАНҒАН КЕЗДЕГІ ДОЗАЛАНУЫ БОЙЫНША ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУІ ЖӘНЕ ҰСЫНЫМДАР</b>		
<b>Емдеу саласы бойынша дәрілік препараттар</b>	<b>Өзара әрекеттесуі Геометриялық орташа өзгеруі (%)</b>	<b>Бірге қолдануға қатысты ұсынымдар</b>
<b>АИТВ-ГЕ ҚАРСЫ АНТИРЕТРОВИРУСТЫҚ ПРЕПАРАТТАР</b>		
<i>Интеграза тізбегін алмастырудың тежегіштері</i>		
Долутегравир	долутегравир AUC $\downarrow$ 32% долутегравир C <sub>24ч</sub> 38% долутегравир C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11% дарунавир $\leftrightarrow$ * * зерттеулер арасындағы тарихи фармакокинетикалық деректерге салыстыруды	Күшейтілген Презиста® және долутегравирді дозаны түзетусіз қолдануға болады.

	пайдаланумен	
Элвитегравир	<p>элвитегравир AUC ↔  элвитегравир C<sub>min</sub> ↔  элвитегравир C<sub>max</sub> ↔  дарунавир AUC ↔  дарунавир C<sub>min</sub> 17%  дарунавир C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Презиста® препаратын ритонавирдің төмен дозасымен бірге (600/100 мг күніне 2 рет) элвитегравирмен біріктіріп қолданғанда, элвитегравир дозасы 150 мг күніне 1 рет құрауы тиіс.</p> <p>Презиста® препаратын кобицистатпен қолданғанда фармакокинетикалық қасиеттерін күшейтуді талап ететін басқа антиретровирусты дәрілермен біріктірілмеуі керек, өйткені бұндай біріктірілімдер үшін дозалау бойынша ұсыныстар жоқ.</p> <p>Дарунавирдің фармакокинетикасына және басқа дозасын немесе элвитегравир/кобицистат біріктірілімімен бірге дозалауға қатысты ұсыныстар анықталмаған. Сондықтан Презиста® препаратын ритонавирдің 600/100 мг күніне 2 рет дозасынан өзгешелігі болатын төмен дозасымен және элвитегравирмен бірге қолдану ұсынылмайды.</p> <p>Презиста® препаратын ритонавирдің төмен дозасымен бірге және кобицистат болғанда элвитегравирмен бірге қолдану ұсынылмайды.</p>
Ралтегравир	<p>Кейбір клиникалық зерттеулердің нәтижелері ралтегравир дарунавирдің плазмадағы концентрациясының орташа төмендеуін туындататынын айғақтайды.</p>	<p>Қазіргі таңда ралтегравирдің плазмадағы дарунавирдің концентрациясына әсері клиникалық тұрғыдан маңызды деп саналмайды. Күшейтілген Презиста® препаратын және ралтегравирмен дозаны түзетусіз қолдануға болады.</p>
<b><i>Кері транскриптазаның нуклеозидті тежегіштері (КТНТ)</i></b>		
Диданозин 400 мг тәулігіне бір рет	<p>диданозин AUC ↓ 9%  диданозин C<sub>min</sub> ND  диданозин C<sub>max</sub> ↓ 16%  дарунавир AUC ↔  дарунавир C<sub>min</sub> ↔  дарунавир C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Күшейтілген Презиста® және диданозин доза түзетусіз қолданылуы мүмкін. Диданозинді аш қарынға қабылдау керек, тиісінше, оны күшейтілген Презиста® қабылдар алдында бір сағат бұрын немесе қабылдағаннан</p>

		кейін екі сағаттан соң қабылдау керек.
Тенофовира дизопроксил фумараты 300 мг тәулігіне бір рет	тенофовир AUC ↑ 22% тенофовир C <sub>min</sub> ↑ 37% тенофовир C <sub>max</sub> ↑ 24% # дарунавир AUC ↑ 21% # дарунавир C <sub>min</sub> ↑ 24% # дарунавир C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑тенофовирді бүйрек өзекшелеріндегі MDR-1 тасымалына әсерінен)	Қатаралас жалпы немесе бүйрек аурулары бар пациенттерге немесе нефроуытты препараттар қабылдайтын пациенттерге күшейтілген Презиста® препаратын тенофовирмен біріктірілімде тағайындағанда бүйрек функциясына мониторинг көрсетілуі мүмкін.  Презиста® препаратын кобицистатпен қолдану креатинин клиренсін төмендетеді. Егер креатинин клиренсі тенофовир дозасын түзету үшін пайдаланылса «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз.
Абакавир Эмтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Зерттелген жоқ. Кері транскриптазаның басқа да нуклеозидтік тежегіштерінің (негізінен, организмнен бүйрек арқылы шығарылатын зидовудин, эмтрицитабин, ставудин, ламивудин және метаболизмі CYP450 цитохромы арқылы емес абакавир) организмнен шығарылуының алуан түрлілігін ескерсек, осы дәрілік препараттармен және күшейтілген Презиста® препаратының өзара әрекеттесулері күтілмейді.	Күшейтілген Презиста® препараты, дозаны түзетусіз, кері транскриптазаның осы нуклеозидтік тежегіштерімен бірге қолданылуы мүмкін.  Презиста® препаратын кобицистатпен қолдану креатинин клиренсін төмендетеді. Егер креатинин клиренсі эмтрицитабин және ламивудин дозасын түзету үшін пайдаланылса «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз.
<b><i>Кері транскриптазаның нуклеозидті емес тежегіштері (КТНЕТ)</i></b>		
Эфавиренз 600 мг тәулігіне бір рет	эфавиренз AUC ↑ 21% эфавиренз C <sub>min</sub> ↑ 17% эфавиренз C <sub>max</sub> ↑ 15% # дарунавир AUC ↓ 13% # дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 31% # дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 15 % (↑ эфавиренз от ингибирования CYP3A) (↓дарунавир CYP3A тежегіштерінен)	Эфавиренздің әсерінің жоғарылауымен байланысты орталық жүйке жүйесі тарапынан уыттылығына клиникалық мониторинг ритонавирдің төмен дозасымен бірге қолданылатын Презиста® препараты эфавирензбен біріктірілімде қолданылғанда көрсетілуі мүмкін.  Тәулігіне бір рет 800/100 мг дозада Презиста® препараты / ритонавирмен біріктірілген

		<p>эфавирез дарунавирдің ең оңтайлы ең төмен концентрациясына әкелуі мүмкін. Егер эфавирензді Презиста<sup>®</sup> / ритонавир препаратымен біріктіре қолдану керек болса, онда келесі дозалау сызбасын қолданған жөн: тәулігіне екі рет 600/100 мг доза Презиста<sup>®</sup> / ритонавир.</p> <p>Презиста<sup>®</sup>/кобицистат біріктірілімімен бірге қолдану ұсынылмайды.</p>
Этравирин 100 мг тәулігіне екі рет	<p>этравирин AUC ↓ 37% этравирин C<sub>min</sub> ↓ 49% этравирин C<sub>max</sub> ↓ 32% дарунавир AUC ↑ 15% дарунавир C<sub>min</sub> ↔ дарунавир C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Ритонавирдің төмен дозасымен және этравиринмен бірге қабылданатын <b>тәулігіне екі рет 200 мг</b> дозадағы Презиста<sup>®</sup> препараты, дозаны түзетусіз, қабылдануы мүмкін.</p> <p>Презиста<sup>®</sup>/кобицистат біріктірілімімен бірге қолдану ұсынылмайды.</p>
Невирапин 200 мг тәулігіне екі рет	<p>невирапин AUC ↑ 27% невирапин C<sub>min</sub> ↑ 47% невирапин C<sub>max</sub> ↑ 18% # концентрациялары бұрынғы деректермен сәйкес келді (↑ невирапин СҮРЗА тежелуінен)</p>	<p>Ритонавирдің төмен дозасымен және невирапинмен бір мезгілде қабылданатын Презиста<sup>®</sup> препараты, дозаны түзетусіз, қабылдануы мүмкін.</p> <p>Презиста<sup>®</sup>/кобицистат біріктірілімімен бірге қолдану ұсынылмайды.</p>
Рилпивирин 150 мг тәулігіне бір рет	<p>рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C<sub>min</sub> ↑ 178% рилпивирин C<sub>max</sub> ↑ 79% дарунавир AUC ↔ дарунавир C<sub>min</sub> ↓ 11% дарунавир C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>рилпивиринмен күшейтілген Презиста<sup>®</sup> препараты, дозаны түзетусіз, қабылдануы мүмкін.</p>
<p><b>АИТВ протеаза тежегіштері (ПТ) – қосымшасыз ритонавирдің төмен дозасымен бірге қолдану<sup>†</sup></b></p>		
Атазанавир 300 мг тәулігіне бір рет	<p>атазанавир AUC ↔ атазанавир C<sub>min</sub> ↑ 52% атазанавир C<sub>max</sub> ↓ 1 % # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C<sub>min</sub> ↔ # дарунавир C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Атазанавир: тәулігіне бір рет 300/100 мг доза атазанавир/ ритонавирді</p>	<p>Ритонавирдің төмен дозасымен және атазанавирмен бір мезгілде қабылданатын Презиста<sup>®</sup> препараты, дозаны түзетусіз, қабылдануы мүмкін.</p> <p>Презиста<sup>®</sup> препаратын кобицистатпен бірге қолданғанда СҮРЗА4 тежегіштерімен бірге</p>

	<p>тәулігіне бір рет 300 мг доза атазанавирдің тәулігіне екі рет 400/100 мг доза дарунавир/ритонавирмен біріктірілімімен салыстыру. Дарунавир: тәулігіне екі рет 400/100 мг доза дарунавир/ритонавирді тәулігіне екі рет 400/100 мг доза дарунавир/ритонавирдің тәулігіне бір рет 300 мг доза атазанавирмен біріктірілімімен салыстыру</p>	<p>қолдану арқылы фармакокинетикалық қасиеттерін күшейтуді талап ететін басқа антиретровирусты агентпен үйлесімде пайдаланылмауы тиіс («Дәрілермен өзара әрекеттесулері» бөлімін қараңыз).</p>
<p>Индинавир 800 мг тәулігіне екі рет</p>	<p>индинавир AUC ↑ 23% индинавир C<sub>min</sub> ↑ 125% индинавир C<sub>max</sub> ↔ # дарунавир AUC ↑ 24% # дарунавир C<sub>min</sub> ↑ 44% # дарунавир C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Индинавир: тәулігіне екі рет 800/100 мг доза индинавир/ритонавирді тәулігіне екі рет 800/400/100 мг дозадағы индинавир/дарунавир/ритонавирмен салыстыру. Дарунавир: тәулігіне екі рет 400/100 мг доза дарунавир/ритонавирді 400/100 мг дозадағы дарунавир/ритонавирдің тәулігіне екі рет 800 мг доза индинавирмен салыстыру.</p>	<p>Ритонавирдің төмен дозасымен бірге қабылданатын Презиста® препаратымен біріктіріп қолданғанда, көтере алмайтын жағдайында, индинавир дозасын тәулігіне екі рет 800 мг-ден тәулігіне екі рет 600 мг-ге дейін түзетуі өзін ақтауы мүмкін.</p> <p>Презиста® препаратын кобицистатпен бірге қолданғанда СҮРЗА4 тежегіштерімен бірге қолдану арқылы фармакокинетикалық қасиеттерін күшейтуді талап ететін басқа антиретровирусты агентпен үйлесімде пайдаланылмауы тиіс.</p>
<p>Саквинавир 1 000 мг тәулігіне екі рет</p>	<p># дарунавир AUC ↓ 26% # дарунавир C<sub>min</sub> ↓ 42% # дарунавир C<sub>max</sub> ↓ 17% саквинавир AUC ↓ 6% саквинавир C<sub>min</sub> ↓ 18% саквинавир C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Саквинавир: саквинавир/ритонавирдің тәулігіне екі рет 1000/100 мг дозасын саквинавир/дарунавир/ритонавирдің тәулігіне екі рет 1000/400/100 мг дозасымен салыстыру. Дарунавир: тәулігіне екі</p>	<p>Саквинавирмен, ритонавирдің төмен дозасымен бірге Презиста® препаратын қолдану ұсынылмайды.</p> <p>Презиста® препаратын кобицистатпен бірге қолданғанда СҮРЗА4 тежегіштерімен бірге қолдану арқылы фармакокинетикалық қасиеттерін күшейтуді талап ететін басқа антиретровирусты агентпен үйлесімде пайдаланылмауы тиіс.</p>

	рет 400/100 мг дозадағы дарунавир/ ритонавирді 400/100 мг дозадағы дарунавир/ ритонавирдің тәулігіне екі рет 1 000 мг дозадағы саквинавир біріктірілімімен салыстыру.	
<b>АИТВ протеаза тежегіштері (ПТ)– ритонавирдің төмен дозасымен бірге қолдану †</b>		
Лопинавир/ ритонавир 400/100 мг тәулігіне екі рет	лопинавир AUC ↑ 9% лопинавир C <sub>min</sub> ↑ 23 % лопинавир C <sub>max</sub> ↓ 2% дарунавир AUC ↓ 38% ‡ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 51% ‡ дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 21% ‡ лопинавир AUC ↔ лопинавир C <sub>min</sub> ↑ 13% лопинавир C <sub>max</sub> ↑ 11% дарунавир AUC ↓ 41% дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 55% дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 21% ‡ дозаның қалыпқа келтірілмеген мәндеріне негіздей отырып	Дарунавир (AUC) концентрациясының 40%-ға жоғарылауын ескерсек, біріктірілімнің тиісті дозалары анықталмаған. Демек, біріктірілген Лопинавир/ритонавир препаратымен бірге қабылданатын күшейтілген Презиста® препаратын қолдану қарсы көрсетілімде.
Лопинавир/ ритонавир 533/133.3 мг тәулігіне екі рет		
<b>CCR5 АНТАГОНИСТЕРІ</b>		
Маравирок 150 мг тәулігіне екі рет	маравирок AUC ↑ 305% маравирок C <sub>min</sub> ND маравирок C <sub>max</sub> ↑ 129% Дарунавир, ритонавир концентрациялары мұрағаттық деректерге сәйкес келді	Маравирок дозасы күшейтілген Презиста® препаратын бірге қолданғанда тәулігіне екі рет 150 мг құрауы тиіс.
<b>α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЛАР АНТАГОНИСТЕРІ</b>		
Алфузозин	Теориялық болжамдарға қарағанда, Презиста® препараты алфузозинның плазмалық концентрациясын жоғарылататыны (СҮРЗА тежелуі) күтіледі	Күшейтілген Презиста® препараты және алфузозинды бірге қолдану қарсы көрсетілімде.
<b>АНЕСТЕТИКТЕР</b>		
Алфентанил	Зерттелмеген. Алфентанил метаболизмі СҮРЗА арқылы жүреді, және осы түрде күшейтілген Презиста® препаратымен тежелуі мүмкін.	Күшейтілген Презиста® препаратын бір мезгілде қолдану алфентанил дозасын төмендетуді және тыныс алудың ұзақ немесе кейінге қалдырылған бәсеңдетілуінің қаупіне мониторинг талап етуі мүмкін.



**АНТИАНГИНАЛЬДІ/ АРИТМИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР**

<p>Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон</p> <p>Амиодарон Бепридил Дронедарон Лидокаин (жүйелік) Хинидин Ранолазин</p>	<p>Зерттелмеген. Күшейтілген Презиста® аритмияға қарсы дәрілердің плазмалық концентрациясын жоғарылатады деп болжанады (СҮРЗА тежелуі).</p>	<p>Күшейтілген Презиста® препараты бір мезгілде қолданылғанда, бұл аритмияға қарсы дәрілердің емдік концентрацияларына бақылау жасау және сақ болу ұсынылады. Күшейтілген Презиста® препаратын және амиодаронмен, бепридилмен, дронедаронмен, жүйелі лидокаинмен, хинидинмен немесе ринолазинмен бірге қолдану қарсы көрсетілімде.</p>
<p>Дигоксин бір реттік доза 0.4 мг</p>	<p>дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C<sub>min</sub> ND дигоксин C<sub>max</sub> ↑ 29% (↑дигоксин P-гр болжамды тежелуінен)</p>	<p>Дигоксиннің емдік индексі тар болған жағдайда дигоксиннің ең төмен ықтимал дозасы басынан оны күшейтілген Презиста® қабылдап жүрген пациенттерге тағайындаған кезде қолдану үшін ұсынылады. Дигоксиннің дозасын пациенттің жалпы клиникалық жағдайына баға беруде қажетті клиникалық әсер алу үшін абайлап титрлеген жөн.</p>

**АНТИБИОТИКТЕР**

<p>Кларитромицин 500 мг тәулігіне екі рет</p>	<p>кларитромицин AUC ↑ 57 % кларитромицин C<sub>min</sub> ↑ 174% кларитромицин C<sub>max</sub> ↑ 26% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C<sub>min</sub> ↑ 1% #дарунавир C<sub>max</sub> ↓ 17% 14-ОН- кларитромицин концентрациялары Презиста® /ритонавир препараттарымен біріктірілімінде анықталған жоқ. (↑кларитромицин СҮРЗА тежелуінен және P-гр ықтимал тежелуінен)</p>	<p>Кларитромицинді күшейтілген Презиста® препаратымен біріктіргенде сақтық танытқан жөн</p> <p>Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттердегі емде ұсынылған дозаға қатысты кларитромициннің медициналық қолдану бойынша нұсқаулығын оқу керек.</p>
---	---	--

**КОАГУЛЯЦИЯЛАУҒА ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР**

<p>Апиксабан Дабигатран этексилат Ривароксабан</p>	<p>Зерттелген жоқ. Күшейтілген Презиста® препаратын бұл антикоагулянттармен бірге қолдану антикоагулянт концентрациясының артуына алып келуі мүмкін.</p>	<p>Күшейтілген Презиста® препаратын осы антикоагулянттармен бірге қолдану ұсынылмайды.</p>
--	--	--

	(CYP3A және/немесе P-gp тежелуі)	
Варфарин	Зерттелген жоқ. Варфарин концентрациясы дарунавирмен, ритонавирдің төмен дозасымен бір мезгілде қолданғанда өзгеруі мүмкін.	Халықаралық қалыптастырылған индекс (INR) варфаринді күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратымен біріктіргенде бақылануы үшін ұсынылады.
<b>ҚҰРЫСУҒА ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР</b>		
Фенобарбитал Фенитоин	Зерттелген жоқ. Фенобарбитал және фенитоин плазмадағы дарунавирдің концентрациясын төмендетеді (CYP450 ферменттерінің индукциясы)	Ритонавирдің төмен дозасымен бірге қабылданатын Презиста <sup>®</sup> препараты бұл препараттармен біріктірілімде қолданылмауы тиіс.  Бұл дәрілерді Презиста <sup>®</sup> /кобицистат біріктірілімінде қолдану қарсы көрсетілімде.
Карбамазепин 200 мг тәулігіне екі рет	карбамазепин AUC ↑ 45% карбамазепин C <sub>min</sub> ↑ 54% карбамазепин C <sub>max</sub> ↑ 43% дарунавир AUC ↔ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 15% дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Презиста <sup>®</sup> /ритонавир біріктірілімінің дозасын түзету ұсынылмайды. Егер Презиста <sup>®</sup> /ритонавир және карбамазепин препараттарын біріктіру қажет болса, пациенттер карбамазепинге қатысты жағымсыз реакциялардың пайда болу жағдайын білу үшін бақылауда болуы тиіс. Карбамазепиннің концентрациялары бақылануы тиіс, және оның дозасы емдеуге тиісті жауап реакциясын қамтамасыз ету мақсатында титрленуі тиіс. Алынған нәтижелерге негіздей отырып, карбамазепин дозасын Презиста <sup>®</sup> /ритонавир біріктірілімі болғанда 25% - 50%-ға қысқартқан жөн. Карбамазепинді Презиста <sup>®</sup> препаратымен бірге қолданылатын кобицистатпен бірге қолдану қарсы көрсетілімде.
<b>АНТИДЕПРЕССАНТТАР</b>		
Пароксетин 20 мг күніне 1 р  Сетралин 50 мг күніне 1 р	пароксетин AUC ↓ 39% пароксетин C <sub>min</sub> ↓ 37% пароксетин C <sub>max</sub> ↓ 36% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C <sub>min</sub> ↔ #дарунавир C <sub>max</sub> ↔ сетралин AUC ↓ 49% сетралин C <sub>min</sub> ↓ 49%	Күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратын және антидепрессанттарды бірге қолданғанда антидепрессантқа емдік жауаптың клиникалық бағасы негізінде антидепрессанттың дозасын титрлеу ұсынылады. Бұдан басқа,

<p>Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон</p>	<p>сетралин <math>C_{\max}</math> ↓ 44% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир <math>C_{\min}</math> ↓ 6% # дарунавир <math>C_{\max}</math> ↔</p> <p>Презиста®/ритонавирге арналған бұл деректерден айырмашылығы Презиста®/кобицистат біріктірілімі бұл антидепрессанттардың плазмадағы концентрациясын ұлғайтуы мүмкін (CYP2D6 және/немесе CYP3A тежелуі).</p> <p>Күшейтілген Презиста® препаратын және бұл антидепрессанттарды бірге қолдану антидепрессанттар концентрациясының артуына алып келуі мүмкін. (CYP2D6 және/немесе CYP3A тежелуі).</p>	<p>емді күшейтілген Презиста® препаратымен бастайтын бұл антидепрессанттардың тұрақтанған дозасындағы пациенттер антидепрессантқа емдік жауаптың өзгерісіне бақылануы тиіс.</p> <p>Күшейтілген Презиста® препаратын және бұл антидепрессанттарды бірге қолдануда клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады, сондай-ақ антидепрессанттың дозасын түзету талап етілуі мүмкін.</p>
<b>ҚАНТ ДИАБЕТІНЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР</b>		
<p>Метформин</p>	<p>Зерттелмеген. Теориялық болжамдар негізінде Презиста® кобицистатпен бірге қолданылғанда қан плазмасындағы метформиннің концентрациясын жоғарылатуы мүмкін. (MATE1 тежелуі )</p>	<p>Пациентті мұқият бақылау және Презиста® кобицистатпен бірге қабылдайтын пациенттерде метформин дозасына түзету ұсынылады. (Презиста® препаратын ритонавирмен қолданғандағыға қатысы жоқ)</p>
<b>ФУНГИЦИДТЕР</b>		
<p>Вориконазол</p>	<p>Зерттеу жүргізілген жоқ. Ритонавир плазмадағы вориконазолдың концентрациясын төмендетуі мүмкін (CYP450 ферментінің ритонавирмен индукциялануы)</p> <p>Презиста® препаратын кобицистатпен бірге қолданғанда вориконазол концентрациясы жоғарылауы немесе</p>	<p>Егер вориконазолды қолданудың пайдасы мен қаупі арасындағы арақатынасқа баға беру өзін ақтамаса, вориконазолды күшейтілген Презиста® препаратымен біріктірмеген жөн.</p>

	төмендеуі мүмкін. (CYP450 ферментінің тежелуі).	
Кетоконазол 200 мг тәулігіне екі рет	кетокконазол AUC ↑ 212% кетокконазол C <sub>min</sub> ↑ 868% кетокконазол C <sub>max</sub> ↑ 111% #дарунавир AUC ↑ 42% #дарунавир C <sub>min</sub> ↑ 73% #дарунавир C <sub>max</sub> ↑ 21% (CYP3A тежелуі)	Күшейтілген Презиста® препаратымен біріктірілімде қолданғанда сақтық таныту және клиникалық мониторинг жүргізу керек. Егер бір мезгілде қолдану қажет болса, кетокконазолдың тәуліктік дозасы 200 мг-ден аспауы тиіс.
Флуконазол Позакконазол	Зерттелмеген. Күшейтілген Презиста® плазмадағы зеңге қарсы дәрілердің концентрациясын ұлғайтуы мүмкін (P-гр тежелуі), сондай-ақ, позакконазол немесе флуконазол дарунавир концентрациясын арттыруы мүмкін (CYP3A тежелуі)	Сақтық шараларын сақтау және клиникалық бақылау жүргізу ұсынылады.
Итраконазол	Зерттеу жүргізілген жоқ. Итраконазолды және күшейтілген Презиста® бірге жүйелік қолдану дарунавирдің концентрациясын арттыруы мүмкін. Бір мезгілде итраконазолдың плазмадағы концентрациясы дарунавирді төмен дозадағы ритонавирмен бірге қолданғанда жоғарылауы мүмкін. (CYP3A тежелуі)	Сақтық таныту және клиникалық мониторинг жүргізу керек. Егер бірге қолдану қажет болса, итраконазолдың тәуліктік дозасы 200 мг-ден аспауы тиіс.
Клотримазол	Зерттеу жүргізілген жоқ. Клотримазол мен күшейтілген Презиста® бірге жүйелі біріктіріп қолдану плазмадағы дарунавирдің концентрациясын арттыруы мүмкін. Дарунавир AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (популяцияның фармакокинетикалық үлгісіне негіздей отырып)	Клотримазолмен бірге қолдану қажет болса, сақтық таныту және клиникалық мониторинг жүргізу керек.

<b>ПОДАГРАҒА ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР</b>		
Колхицин	Зерттеу жүргізілген жоқ. Күшейтілген Презиста® мен колхицинді бірге қолдану колхициннің концентрациясын арттыруы мүмкін.	Егер күшейтілген Презиста® препаратымен емдеу қажет етілсе, бауыр және бүйрек функциялары қалыпты пациенттерде колхициннің дозасын төмендету немесе колхицинмен емдеуді тоқтату керек. Бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде күшейтілген Презиста® препаратын колхицинмен қабылдау қарсы көрсетілімде.
<b>МАЛЯРИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР</b>		
Артемедер/ Люмефантрин 80/480 мг, 6 доза келесі сағаттарда: 0, 8, 24, 36,48 және 60	артемедер AUC ↓ 16% артемедер C <sub>min</sub> ↔ артемедер C <sub>max</sub> ↓ 18% дигидроартемизинин AUC ↓18% дигидроартемизинин C <sub>min</sub> ↔ дигидроартемизинин C <sub>max</sub> ↓ 18% люмефантрин AUC ↑ 175% люмефантрин C <sub>min</sub> ↑ 126% люмефантрин C <sub>max</sub> ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 13% дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Күшейтілген Презиста® мен артемедер/люмефантрин біріктірілімі дозаны түзетусіз қолданылуы мүмкін; алайда люмефантрин концентрациясының жоғарылауын ескерсек, мұндай концентрация сақтықпен қолданылуы тиіс.
<b>МИКОБАКТЕРИЯЛАРҒА ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР</b>		
Рифампицин Рифапентин	Зерттеу жүргізілген жоқ. Рифампицин және рифапентин СҮРЗА күшті индукторы болып табылады және ол өзін протеазаның басқа тежегіштерінің концентрацияларын едәуір төмендетуші ретінде көрсетті, бұл вирусологиялық сәтсіздікке және төзімділіктің пайда болуына әкеледі (СҮР450 ферментінің индукциясы). Ритонавирдің төмен дозасымен бірге протеазаның басқа тежегіштерінің дозасын арттыру арқылы төмен концентрациядан басым болу әрекеті кезінде, рифампицин қолданғанда бауыр тарапынан	Күшейтілген Презиста® және рифапентинді біріктірілімде қолдану ұсынылмайды.  Күшейтілген Презиста® және рифампицинді біріктірілімде қолдану қарсы көрсетілімде.

	реакциялардың пайда болу жиілігінің жоғарылағаны білінді.	
Рифабутин 150 мг күн ара	<p>рифабутин AUC** ↑ 55% рифабутин C<sub>min</sub>** ↑ ND рифабутин C<sub>max</sub> ↔ дарунавир AUC ↑ 53% дарунавир C<sub>min</sub> ↑ 68% дарунавир C<sub>max</sub> ↑ 39% ** рифабутиннің белсенді бөлшектерінің жиынтығы (бастапқы дәрілік зат + 25-О-десацетил метаболиті)</p> <p>Өзара әрекеттесуін зерттеу рифабутинмен монотерапия ретінде тәулігіне бір рет 300 мг дозада емдеу мен 150 мг дозада күнара Презиста® /ритонавир препаратымен біріктіріп емдеу арасында (тәулігіне екі рет 600/100 мг) «25-О-десацетилрифабутин» белсенді метаболитінің тәуліктік концентрациясының шамамен 10 есе жоғарылауы салыстырмалы жалпы тәуліктік концентрацияны көрсетті. Бұдан басқа, рифабутиннің белсенді бөлшектерінің қосындысында AUC көрсеткіші (бастапқы дәрілік зат + 25-О-десацетил метаболиті) 1.6 есе артты, сол уақытта C<sub>max</sub> көрсеткіші салыстырмалы болып қалды. Тәулігіне бір рет 150 мг эталонды дозамен салыстыру жөніндегі деректер жоқ. (Рифабутин СҮРЗА индукторы және субстраты болып табылады). 100 мг ритонавирмен бірге қабылданатын Презиста® препараты рифабутинмен бір мезгілде (150 мг</p>	<p>Рифабутин дозасының тәулігіне 300 мг құрайтын жалпы дозасының 75%-ға төмендеуі (яғни рифабутин күнара 150 мг дозада) және рифабутиннен жағымсыз реакциялардың пайда болуына жоғары мониторинг біріктірілімді қабылдап жүрген пациенттерде өзін ақтайды. Қауіпсіздігіне мәселелер пайда болған жағдайда рифабутин дозаларын қабылдау аралығын қосымша арттыруды және/немесе рифабутин деңгейін бақылауды қарастырған жөн. АИТВ инфекциясы бар пациенттерде туберкулезді тиісінше емдеу жөнінде ресми нұсқаулармен танысып шыққан жөн. Презиста® /ритонавир препараттарының қауіпсіздік бейініне негіздей отырып, рифабутиннің қатысуымен дарунавирдің концентрациясын арттыру Презиста® /ритонавир препаратының дозасын түзетуді ақтамайды. Егер пациенттер рифабутинді тәулігіне 300 мг-ге айырмашылығы бар дозаларды қабылдап жүрсе, фармакокинетикалық үлгілеуге негіздей отырып, дозаны осылай 75%-ға қысқарту келісуге тұрарлық болып табылады. Рифабутинді Презиста® препаратымен бірге қолданылатын кобицистатпен қолдану ұсынылмайды.</p>

	күнара) қолданылған кезде дарунавирдің жүйелік концентрациясының жоғарылауы байқалды.	
<b>ІСІККЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР</b>		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин  Эверолимус	Зерттелмеген. Күшейтілген Презиста® берілген ісікке қарсы дәрілердің плазмадағы концентрациясы жоғарылауын туындатады деп күтіледі. (CYP3A тежелуі)	Бұл дәрілік заттардың концентрациясы күшейтілген Презиста® препаратымен бірге қолданғанда ұлғаюы, нәтижесінде әдетте осы дәрілерге байланысты болатын жағымсыз әсерлер пайда болуы үшін потенциал пайда болуына әкелуі мүмкін. Берілген ісікке қарсы дәрілердің біреуін күшейтілген Презиста® препаратын біріктіргенде сақ болу керек. Күшейтілген Презиста® препаратын және эверолимусті бірге қолдану ұсынылмайды.
<b>АНТИТРОМБОЦИТАРЛЫҚ ДӘРІЛЕР</b>		
Тикагрелор	Зерттелмеген.  Күшейтілген Презиста® бірге қолдану тикагрелорге әсерінің елеулі артуына әкелуі мүмкін.	Күшейтілген Презиста® препаратын және тикагрелорды бірге қолдану ұсынылмайды. CYP тежелуіне немесе индукциялануына тәуелсіз басқа антиромбоцитарлық дәрілерді (мысалы, празугрел) пайдалану ұсынылады.
<b>ПСИХОЗҒА ҚАРСЫ /НЕЙРОЛЕПТИКТЕР</b>		
Кветиапин	Зерттелмеген. Күшейтілген Презиста® бұл психозға қарсы дәрілердің плазмадағы концентрациясының жоғарылауын туындатады деп күтіледі (CYP3A тежелуі)	Күшейтілген Презиста® препаратын және кветиапинмен бірге қолдану қарсы көрсетілімде, өйткені бұл кветиапин қабылдауға байланысты уыттылығын арттыруы мүмкін.  Кветиапиннің қан плазмасындағы жоғары концентрациясы комаға соқтыруы мүмкін.
Перфеназин Рisperидон Тиоридазин	Зерттелмеген. Күшейтілген Презиста® берілген психозға қарсы дәрілердің плазмадағы концентрациясы жоғарылауын туындатады деп күтіледі (CYP2D6, CYP3A)	Күшейтілген Презиста® препаратымен бірге қолданғанда берілген дәрілік заттардың дозасын төмендету талап етілуі мүмкін.

Луразидон Пимозид Сертиндол	және/немесе Р-гликопротеин тежелуі)	Күшейтілген Презиста® препаратын және луразидон, пимозидпен немесе сертиндолмен бірге қолдану қарсы көрсетілімде.
<b>β-БЛОКАТОРЛАР</b>		
Карведилол Метопролол Тимолол	Зерттелмеген. Күшейтілген Презиста® препараты берілген β-блокаторлардың плазмадағы концентрациясы жоғарылауын туындатады деп күтіледі (CYP2D6 тежелуі)	β-блокаторларын күшейтілген Презиста® препаратымен бірге қолданғанда клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады. β-блокаторлар дозасын азайту мүмкіндігін қарастыру керек.
<b>КАЛЬЦИЙ ӨЗЕКШЕЛЕРІ БЛОКАТОРЛАРЫ</b>		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Зерттеу жүргізілмеген. Күшейтілген Презиста® препараты плазмадағы кальций антагонистерінің концентрациясы жоғарылауын туындатуы мүмкін (CYP3A және/немесе CYP2D6 тежелуі)	Берілген дәрілік препараттарды күшейтілген Презиста® препаратымен бірге қолданғанда емдік әсерінің және жағымсыз реакцияларының клиникалық мониторингін жүргізу ұсынылады.
<b>КОРТИКОСТЕРОИДТАР</b>		
Негізінен CYP3A (бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолонды қоса) арқылы метаболизденетін кортикостероидтар	Флутиказон: клиникалық зерттеуге қатысушы дені сау адамдарға 7 күн бойы ритонавир 100 мг доза капсулалары тәулігіне екі рет 50 мкг интраназальді флутиказон пропионатымен (тәулігіне 4 рет) бір мезгілде қолданылатын клиникалық зерттеулерде плазмадағы флутиказон пропионатының концентрациясы елеулі дәрежеде жоғарылады, мұндайда кортизол деңгейі шамамен 86%-ға төмендеді (90%-дық сенімді аралық 82-89%). Флутиказонмен ингаляция жасағанда маңыздырақ әсерлер күтілуі мүмкін. Жүйелі кортикостероидты әсерлер, соның ішінде гипердренокортицизм және бүйрекүсті безі функциясының басылуы ритонавирді бір мезгілде	Презиста® препаратын ритонавирдің төмен дозасымен және CYP3A арқылы метаболизденетін кортикостероидтармен (мысалы, флутиказон пропионаты немесе басқа ингаляциялық немесе интраназальді кортикостероидтар) бірге қолдану.  Кушинг синдромын және бүйрек үсті безінің функциясын бәсеңдетуді қоса, кортикостероидтардың жүйелі әсері даму қаупін арттыруы мүмкін. CYP3A арқылы метаболизденетін кортикостероидтармен бірге қолдану ұсынылмайды және егер потенциалды пайдасы пациент үшін болжамды қаупінен астам болса ғана рұқсат етіледі және бұл жағдайда пациенттерді жүйелі кортикостероидтар әсері бақылануына бақылау керек.  CYP3A метаболизміне тәуелділігі төмен баламалы



	<p>ингаляциямен немесе интраназальді түрдегі флутиказонмен бірге қолданып жүрген пациенттерде мәлімделді. Флутиказонның жоғары жүйелі концентрацияларының плазмадағы ритонавир деңгейіне әсері белгісіз. Басқа да кортикостероидтар: өзара әрекеттесулері зерттелмеген. Бұл дәрілік заттардың плазмалық концентрациялары Презиста® препаратымен және кортизолдың плазма деңгейі төмендеуіне әкелетін төмен дозалы ритонавирмен бірге қолданғанда артуы мүмкін.</p>	<p>кортикостероидтарды, мысалы, беклометазон для интраназальді немесе ингаляциялық қолдануға арналған, әсіресе, ұзақ мерзімді пайдаланған жағдайда, қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.</p>
<p>Дексаметазон (жүйелік әсері бар)</p>	<p>Зерттеу жүргізілген жоқ: дексаметазон плазмада дарунавирдің концентрациясын төмендетуі мүмкін. (СҮРЗА индукциялауы)</p>	<p>Жүйелі әсері бар дексаметазонды оны күшейтілген Презиста® препаратымен біріктіргенде абайлап қолданған жөн.</p>
<b>ЭНДОТЕЛИН РЕЦЕПТОРЛАРЫНЫҢ АНТАГОНИСТЕРІ</b>		
<p>Бозентан</p>	<p>Зерттеу жүргізілген жоқ. Бозентанды және күшейтілген Презиста® препаратымен бір мезгілде қолдану плазмадағы бозентанның концентрациясын арттыруы мүмкін.</p> <p>Бозентан дарунавирдің плазмалық концентрациясын және/немесе оның күшейткішінің фармакокинетикалық қасиеттерін төмендетеді деп күтіледі. (СҮРЗА индукциялау)</p>	<p>Презиста® препаратын және ритонавирдің төмен дозасын бір мезгілде қолданғанда бозентанды пациенттердің көтере алуын тексерген жөн</p> <p>Презиста® препаратын кобицистатпен және бозентанмен бірге қолдану ұсынылмайды.</p>

**С ГЕПАТИТІ ВИРУСЫНА ҚАРСЫ ТІКЕЛЕЙ ӘСЕР ЕТЕТІН  
АНТИВИРУСТЫҚ ПРЕПАРАТТАР**

***NS3-4A протеаза тежегіштері***

Элбасвир/гразопревир	Презиста® препараты төмен дозалы ритонавирмен гразопревир концентрациясын арттыруы мүмкін. (СҮР3А және ОАТР1В тежелуі)	Күшейтілген Презиста® және элбасвир/гразопревир біріктірілімін бірге қолдану қарсы көрсетілімде.
Телапревир 750 мг әрбір 8 сағат сайын	телапревир AUC ↓ 35% телапревир C <sub>min</sub> ↓ 32% телапревир C <sub>max</sub> ↓ 36% дарунавир AUC <sub>12</sub> ↓ 40% дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 42% дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 40%	Күшейтілген Презиста® препаратын және теллапревирмен бір мезгілде қолданбау керек.
Боцепревир 800 мг три раза в сутки	боцепревир AUC ↓ 32% боцепревир C <sub>min</sub> ↓ 35% боцепревир C <sub>max</sub> ↓ 25% дарунавир AUC ↓ 44% дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 59% дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 36%	Боцепревирді күшейтілген Презиста® препаратымен бірге қолданбау керек.
Симепревир	симепревир AUC ↑ 159% симепревир C <sub>min</sub> ↑ 358% симепревир C <sub>max</sub> ↑ 79% дарунавир AUC ↑ 18% дарунавир C <sub>min</sub> ↑ 31% дарунавир C <sub>max</sub> ↔  Өзара әрекеттесулерінің бұл зерттеуінде тек симепревирді 150 мг дозада қолданған топтағы салыстырғанда симепревир дозасы дарунавир/ритонавир біріктірілімімен бірге қолданғанда 50 мг құрады.	Симепревирді күшейтілген Презиста® препаратымен бірге қолданбау керек.

**ШӨП ПРЕПАРАТТАРЫ**

Шілтерлі шайқурай ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Зерттеу жүргізілген жоқ. Шілтерлі шайқурай плазмадағы дарунавир мен ритонавирдің концентрациясын төмендетеді деп күтіледі. (СҮР450 индукциялау)	Күшейтілген Презиста® препаратын құрамында Шілтерлі шайқурай ( <i>Hypericum perforatum</i> ) бар препараттармен бірге қолданбаған жөн. Егер пациент Шілтерлі шайқурайды ( <i>Hypericum perforatum</i> ) қабылдап жүрген болса, Шілтерлі шайқурай ( <i>Hypericum perforatum</i> ) қабылдауды тоқтата тұрған және, мүмкіндігінше, вирус деңгейін
--	---	--

		<p>тексерген жөн.</p> <p>Дарунавирдің концентрациясы (сондай-ақ ритонавирдің концентрациясы) Шілтерлі шайқурайды қабылдауды тоқтатқан кезде жоғарылауы мүмкін. Индукциялаушы әсері Шілтерлі шайқурайды қабылдауды тоқтатқаннан кейін, ең кемі, екі апта қалуы мүмкін.</p>
<b>ГМГ-КОА РЕДУКТАЗА ТЕЖЕГІШТЕРІ</b>		
Ловастатин Симвастатин	<p>Зерттеу жүргізілген жоқ. Ловастатин мен симвастатин күшейтілген Презиста® препаратымен бір мезгілде қолданылғанда плазмада жоғары концентрацияда болады деп күтіледі. (СҮРЗА тежелуі)</p>	<p>Ловастатиннің немесе симвастатиннің плазмадағы жоғары концентрациясы миопатияны, соның ішінде қаңқа бұлшықеттерінің жедел некрозын туындатуы мүмкін. Сондықтан күшейтілген Презиста® препаратын ловастатинмен және симвастатинмен бір мезгілде қолдану қарсы көрсетілімде.</p>
Аторвастатин 10 мг тәулігіне бір рет	<p>аторвастатин AUC ↑ 3-4 бір рет аторвастатин C<sub>min</sub> ↑ = 5.5-10 бір рет аторвастатин C<sub>max</sub> ↑ =2 бір рет # дарунавир</p>	<p>Егер аторвастатинді және күшейтілген Презиста® препаратын бірге қолдану қажет болса, аторвастатинді тәулігіне бір рет 10 мг дозадан бастау керек. Аторвастатин дозасының біртіндеп арттырылуы клиникалық жауабына орай орындалуы мүмкін.</p>
Правастатин бір реттік доза 40 мг	<p>правастатин AUC ↑ 81%* правастатин C<sub>min</sub> ND правастатин C<sub>max</sub> ↑ 63% * бес есе жоғарылау зерттеуге қатысқандардың шектеулі тобында байқалды</p>	<p>Правастатинді және күшейтілген Презиста® препаратын бірге қолдану қажет болатын жағдайларда правастатинді мүмкін болатын ең аз дозадан бастау және оны, бір мезгілде қауіпсіздігін бақылай отырып, клиникалық әсерге қол жеткізілгенше біртіндеп арттыру керек.</p>
Розувастатин 10 мг тәулігіне бір рет	<p>розувастатин AUC ↑ 48% * розувастатин C<sub>max</sub> ↑ 144% * * жарияланған деректерге негіздей отырып</p>	<p>Розувастатинді және күшейтілген Презиста® препаратын бірге қолдану қажет болатын жағдайларда розувастатинді мүмкін болатын ең аз дозадан бастау және оны, бір мезгілде қауіпсіздігін бақылай отырып, клиникалық әсерге қол жеткізілгенше біртіндеп арттыру керек.</p>
<b>H<sub>2</sub> РЕЦЕПТОРЫНЫҢ АНТАГОНИСТЕРІ</b>		

Ранитидин 150 мг тәулігіне екі рет	# дарунавир AUC ↔ # дарунавир C <sub>min</sub> ↔ # дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препараты H <sub>2</sub> рецепторының антогонистерімен доза түзетуінсіз бірге қолданылуы мүмкін.
<b>ИММУНОДЕПРЕССАНТТАР</b>		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус  Эверолимус	Зерттеу жүргізілген жоқ. Циклоспорин, сиолимус және такролимус концентрациясы күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратын бір мезгілде қолданғанда жоғарылауы мүмкін. (CYP3A тежелуі)	Басқа препараттармен бірге қолданғанда иммунодепрессанттардың емдік мониторингін жүргізу керек  Эверолимус және күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.
<b>ИНГАЛЯЦИЯЛАНАТЫН БЕТА-АГОНИСТЕР</b>		
Сальметерол	Зерттеу жүргізілген жоқ. Сальметерол мен күшейтілген дарунавирді бір мезгілде қолданғанда плазмадағы сальметерол концентрациясы жоғарылауы мүмкін.	Сальметеролды және күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратын бірге қолданбау керек. Сальметеролмен біріктіру жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан, QT аралығының ұзаруын, жүрек қағуының күшеюін және синустық тахикардияны қоса, жағымсыз реакциялардың пайда болу қаупін арттыруы мүмкін.
<b>ЕСІРТКІЛІК АНАЛЬГЕТИКТЕР /ЕСІРТКІГЕ ТӘУЕЛДІЛІКТІ ЕМДЕУ</b>		
Метадон Дозаны тәулігіне бір рет 55 мг- ден 150 мг-ге дейін жекелей өзгерту	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-)метадон C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-)метадон C <sub>max</sub> ↓ 24%  Презиста <sup>®</sup> /кобицистат керісінше метадонның плазмалық концентрациясын жоғарылатуы мүмкін (кобицистатты медициналық қолдану бойынша нұсқаулықты қараңыз).	Метадонның дозасын түзету күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратымен бірге қолданғанда қажет емес. Алайда бірге ұзақ уақыт қолданғанда метадон дозасын арттыру қажет етіледі. Сондықтан клиникалық мониторинг жүргізу керек, өйткені кейбір пациенттерде демеуші емді түзету қажет болуы мүмкін.
Бупренорфин / наллоксон 8/2 мг -16/4 мг тәулігіне бір рет	бупренорфин AUC ↓ 11% бупренорфин C <sub>min</sub> ↔ бупренорфин C <sub>max</sub> ↓ 8% норбупренорфин AUC ↑ 46% норбупренорфин C <sub>min</sub> ↑ 71%	Норбупренорфиннің фармакокинетикалық параметрлерінің жоғарылауының клиникалық маңыздылығы анықталған жоқ. Бупренорфин дозасын түзету күшейтілген

	<p>норбупренорфин <math>C_{\max}</math> ↑ 36%</p> <p>налоксон AUC ↔</p> <p>налоксон <math>C_{\min}</math> ND</p> <p>налоксон <math>C_{\max}</math> ↔</p>	<p>Презиста® препаратын бірге қолданғанда қажет етілуі мүмкін, алайда апиындық уыттылықтың пайда болуына мұқият клиникалық мониторинг жүргізу керек.</p>
<b>ЭСТРОГЕНДЕР НЕГІЗІНДЕГІ ҰРЫҚТАНУҒА ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР</b>		
<p>Этинилэстрадиол</p> <p>Норетиндрон</p> <p>35 мкг/1 мг</p> <p>тәулігіне бір рет</p>	<p>этинилэстрадиол AUC ↓ 44%</p> <p>этинилэстрадиол <math>C_{\min}</math> ↓ 62%</p> <p>этинилэстрадиол <math>C_{\max}</math> ↓ 32%</p> <p>норетиндрон AUC ↓ 14%</p> <p>норетиндрон <math>C_{\min}</math> ↓ 30%</p> <p>норетиндрон <math>C_{\max}</math> ↔</p>	<p>Эстрогендер негізіндегі ұрықтануға қарсы дәрілерді күшейтілген Презиста® препаратымен бір мезгілде қолданғанда ұрықтануға қарсы баламалы немесе қосымша шаралар қабылдау керек. Эстрогендерді гормонотерапия ретінде қолданып жүрген пациенттер эстрогендер тапшылығы белгілерінің пайда болуын байқау үшін клиникалық бақылауда болуы тиіс.</p>
<b>ФОСФОДИЭСТЕРАЗА, 5-ШІ ТИП ТЕЖЕГІШТЕРІ (PDE-5)</b>		
<p>Эректильді дисфункцияны емдеу үшін</p> <p>Аванафил</p> <p>Силденафил</p> <p>Тадалафил</p> <p>Варденафил</p>	<p>Өзара әрекеттесуін<sup>#</sup> зерттегенде 100 мг силденафилді монопрепарат ретінде бір рет қолданғанда және 25 мг силденафилді Презиста® препаратымен ритонавирдің төмен дозасы бірге қолданғанда силденафилдің салыстырмалы жалпы концентрациясы байқалды.</p>	<p>Аванафил және күшейтілген Презиста® препаратымен бірге қолдану қарсы көрсетілімде. Эректильді дисфункцияны емдегенде PDE-5 тежегіштерін күшейтілген Презиста® препаратымен және бірге қолдану сақтықпен орындалуы тиіс. Егер күшейтілген Презиста® препараты мен біріктірілімін силденафилмен, варденафилмен немесе тадалафилмен бірге қолдану керек болса, силденафилді 25 мг-ден аспайтын бір реттік дозада 48 сағаттан соң, варденафилді 2.5 мг-ден аспайтын бір реттік дозада 72 сағаттан соң немесе тадалафилді 10 мг-ден аспайтын бір реттік дозада 72 сағаттан соң қолдану керек.</p>
<p>Өкпенің артериялық гипертензиясын емдеу үшін</p> <p>Силденафил</p> <p>Тадалафил</p>	<p>Зерттеу жүргізілген жоқ. Өкпенің артериялық гипертензиясын емдеу үшін силденафилді немесе тадалафилді және күшейтілген Презиста® препаратын бірге қолдану плазмада силденафилдің немесе тадалафилдің концентрацияларының жоғарылауына әкелуі</p>	<p>Өкпенің артериялық гипертензиясын емдеу үшін күшейтілген Презиста® препаратымен бір мезгілде қолданылатын силденафилдің қауіпсіз және тиімді дозасы анықталған жоқ. Силденафилді қабылдаумен байланысты жағымсыз реакциялардың пайда болуының жоғары потенциалы білінеді (көрудің нашарлауын,</p>

	мүмкін. ( СҮРЗА тежелуі).	гипотензияны, ұзаққа созылатын эрекцияны және синкопені қоса). Сондықтан өкпенің артериялық гипертензиясын емдеуге қолданғанда күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратын силденафилмен бірге қолдану қарсы көрсетілімде. Өкпенің артериялық гипертензиясын емдеу үшін тадалафилді күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратымен бірге қолдану ұсынылмайды.
<b>ПРОТОНДЫ СОРҒЫ ТЕЖЕГІШТЕРІ</b>		
Омепразол 20 мг тәулігіне бір рет	# дарунавир AUC ↔ # дарунавир C <sub>min</sub> ↔ # дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препараты дозаны түзетусіз, протонды сорғы тежегіштерімен бірге қолданылуы мүмкін.
<b>ТЫНЫШТАНДЫРАТЫН /ҰЙЫҚТАТАТЫН ДӘРІЛЕР</b>		
Буспирон Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам Мидазолам (парентеральді) Золдипем	Зерттеу жүргізілген жоқ. Тыныштандыратын/ұйықтататын дәрілер СҮРЗА ферментімен елеулі түрде метаболизденеді. Күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратымен бірге қолдану бұл дәрілік заттардың концентрациясының елеулі жоғарылауына әкелуі мүмкін.  Күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратын және парентеральді мидазоламды бірге қолдану бұл бензодиазепиннің концентрациясының жоғарылауын туындатуы мүмкін. Парентеральді мидазоламды басқа протеаза тежегіштерімен қатарлас қолдану туралы мәліметтер мидазоламның плазмадағы деңгейінің 3 немесе 4 есе жоғарылау мүмкіндігін көрсетеді.	Күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратын тыныштандыратын/ұйықтататын дәрілермен бір мезгілде қолданғанда клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады, сондай-ақ тыныштандыратын/ұйықтататын дәрілердің дозасын төмендету мүмкіндігін қарастыру керек.  Күшейтілген Презиста <sup>®</sup> препаратын және парентеральді мидазоламды қолдануды қарқынды ем блогында (ҚЕБ) немесе мұқият клиникалық мониторингті және тыныс алу бәсеңдеуі немесе тыныштандыратын ұзақ әсер пайда болған жағдайда тиісінше медициналық бақылауды қамтамасыз ететін соған ұқсас жағдайларда жүзеге асыру керек. Мидазолам дозасын түзетуді, әсіресе мидазоламды бір реттік дозадан астам қолданған жағдайда қарастыру керек.

Мидазолам (пероральді) Триазолам	Күшейтілген Презиста® препаратын триазоламмен және пероральді мидазоламмен қолдану қарсы көрсетілімде.
--	--

† Презиста® препаратын 100 мг ритонавирмен және протеазаның кез келген басқа тежегіштерімен бірге (мысалы, (фос) ампренавир, нелфинавир және типранавир) қолданудың тиімділігі және қауіпсіздігі АИТВ инфекциясы бар пациенттерде анықталған жоқ. Емдеудің ағымдағы нұсқауларына сәйкес протеаза тежегіштерімен қосарлы емдеу жалпы алғанда ұсынылмайды.

### **Айрықша нұсқаулар**

Инфекцияның жыныстық жолмен берілу қаупін елеулі төмендететіні туралы вирустық инфекцияны тиімді бәсеңдетудің алынған расталуына қарамастан, қалдық қаупі жоққа шығарылуы мүмкін емес. Ұлттық нұсқауларға сәйкес инфекция берілуін болдырмау мақсатында тиісті сақтық шаралары қабылдау керек. Вирусологиялық жауапты ұдайы бағалау ұсынылады. Вирусологиялық жауап болмағанда немесе ол жоғалған жағдайда резистенттілігіне талдау жасау керек.

Презиста® препаратын тек кобицистатпен немесе ритонавирдің төмен дозасымен үйлесімде және басқа да антиретровирустық дәрілермен біріктірілімде фармакокинетикалық қасиеттерін жақсарту үшін қабылдау керек. Презиста® препаратымен ем бастағанға дейін кобицистат немесе ритонавирді тиісінше медициналық қолдану бойынша нұсқаулықты зерттеу керек. «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінде ұсынылғанмен салыстырғанда ритонавир дозасының жоғарылауы дарунавир концентрациясына елеулі әсер етпеген. Кобицистат немесе ритонавирдің дозасын өзгерту ұсынылмайды.

Дарунавир көбіне  $\alpha 1$ -қышқыл гликопротеидпен байланысады.

Ақуызбен бұлай байланысу концентрацияға тәуелді және қанығып байланысудың көрсеткіші болып табылады. Осылайша,  $\alpha 1$ -қышқыл гликопротеинмен жоғары байланысу дәрежесіне ие дәрілік препараттарымен алмастыру ықтималдығын жоққа шығаруға болмайды.

Бұрын антиретровирусты ем қабылдаған пациенттер – тәуліктік дозаны бір реттік режимде қабылдауда

Презиста® препаратын кобицистатпен біріктірілімде немесе ритонавирдің төмен дозасымен тәуліктік дозаны бір реттік режимде қабылдау бұрын антиретровирусты ем қабылдаған, дарунавир немесе резистенттілігімен астасқан бір немесе одан көп мутациялары бар АИТВ-1 РНҚ  $\geq 100\,000$  көшірме/мл және жасушалар саны CD4+ 100 жасушалар  $\times 10^6$ /л аз немесе пациенттерде қолданылмауы тиіс. Аталған топ пациенттерінде  $\geq 2$  КТНТ қоса, оңтайландырылған фондық режиммен біріктірілімде зерттелмеген. В субтипінен басқа АИТВ-1 бар пациенттердегі деректер шектеулі.

*Балалар*

Презиста® препаратын 3 жастан кіші немесе дене салмағы 15 кг аз пациенттерде қолдану ұсынылмайды. 3 жастан бастап пациенттерге басқа дәрілік түр және дозалау (75 мг, 150 мг, 300 мг таблеткалар және ішу арқылы қабылданатын суспензия 100 мг/мл) ұсынылады.

18 жастан кіші балаларға таблетка қабығы құрамында күн батар түстес сары бояғышы (E110) болуына байланысты Презиста® 400 мг таблеткалары қарсы көрсетілімде.

#### *Егде жастағы пациенттер*

Презиста® препаратын 65 жастағы және одан асқан пациенттерде қолдану жөніндегі ақпарат шектеулі болғандықтан, бауыр функциясының төмендеу жиілігінің жоғарылауын және қатар жүретін ауруларды немесе басқа да препараттардың қолданылуын есепке алып, Презиста® препаратын егде жастағы пациенттерде қолданғанда сақ болу талап етіледі.

#### *Ауыр тері реакциялары*

Клиникалық талдама жасау фазасында (N=3 063) температураның көтерілуімен және/немесе трансаминазалардың жоғарылауымен қатар жүретін ауыр тері реакциялары 0.4% пациенттерде байқалды. DRESS (эозинофилиясы және жүйелік симптомдары бар дәрілік бөртпе) және Стивенс-Джонсон синдромы сирек байқалды (0.1%-дан аз), постмаркетингтік қолдану уақытында уытты эпидермалық некролиз және денеге жайылған жедел экзентематозды пустулез білінді. Ауыр тері реакцияларының белгілері мен симптомдары пайда болғанда Презиста® /ритонавир препаратын дереу тоқтату керек. Аталған белгілер мен симптомдар, тізбеде аталғандармен шектелмей, ауыр бөртпені және температураның көтерілуімен, жалпы димкәстанумен, қажумен, бұлшықеттер мен буындардағы ауырумен қатар жүретін бөртпені; ауыз қуысында күлдіреуіктердің, ошақтардың түзілуін, конъюнктивит, гепатит және/немесе эозинофилияны қамтуы мүмкін.

Бөртпе ралтегравирсіз Презиста® препаратын немесе Презиста® препаратынсыз ралтегравир қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, бұрын антиретровирустық ем және Презиста® + ралтегравир сызба құрамында ем қабылдаған пациенттерде жиірек білінді. Дарунавирдің құрамында сульфаниламид бөлігі бар. Презиста® препаратын сульфаниламидтерге аллергиясы бар екендігі белгілі пациенттерге абайлап қолданған жөн.

#### *Гепатоуыттылығы*

Дәрілік гепатит (жедел гепатит, цитолиздік гепатит) Презиста® /ритонавир біріктірілімін қолданған кезде білінді. Клиникалық әзірлік бағдарламасы (N=3 063) кезінде гепатит Презиста® /ритонавир препараттарының біріктірілген антиретровирустық емін қабылдаған пациенттердің 0.5%-да байқалды. Созылмалы белсенді А гепатиті, В немесе С гепатитін қоса, бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде, бауырдың ауыр, өлімге әкеп соғуы мүмкін потенциалды жағымсыз құбылыстарын қоса, бауыр функциясының бұзылу қаупі жоғары болады. В немесе С гепатиттеріне вирусқа қарсы емін қатар жүргізген жағдайда осы дәрілік заттарды медициналық қолдану бойынша тиісті нұсқаулықтарды қараңыз. Презиста® препаратын кобицистатпен немесе ритонавирдің төмен дозасымен үйлесімде емдеу басталғанша тиісті зертханалық талдаулар жасап және ем барысында пациенттерді бақылауға алған жөн. Созылмалы



гепатиті қатар жүретін, циррозы бар пациенттерде немесе ем басталғанша трансаминазалар деңгейі жоғарылаған пациенттерде, әсіресе Презиста® препараты кобицистат және ритонавирдің төмен дозасымен үйлесімде емнің алғашқы айлары ішінде АСТ/АЛТ артуына мониторинг жасаған жөн. Презиста® препаратын кобицистатпен немесе ритонавирдің төмен дозасымен үйлесімде қабылдайтын пациенттерде бауыр функциясы бұзылуларының пайда болу немесе нашарлау белгілері болса (бауыр ферменттерінің клиникалық тұрғыдан маңызды жоғарылауын және/немесе қажығыштық, анорексия, жүрек айнуы, сарғаю, несептің күңгірт түсті болуы, бауырды пальпациялау кезінде ауырсыну, гепатомегалия сияқты симптомдарын қоса), емді үзе тұру немесе тоқтату туралы мәселені дереу қарастыру керек.

*Басқа да жағдайлар қатар жүретін пациенттер*

*Бауыр функциясының бұзылуы*

Бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде Презиста® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелген жоқ, сондықтан Презиста® препаратын осындай патологиясы бар пациенттерге қолдануға болмайды. Плазмада байланыспаған дарунавир концентрацияларының жоғарылауы себепті Презиста® препаратын бауыр функциясының жеңіл немесе орташа ауыр бұзылуы бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

*Бүйрек функциясының бұзылуы*

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде ерекше сақтық шаралары немесе дозаны реттеу қажет емес. Дарунавир мен ритонавир плазма ақуыздарымен едәуір дәрежеде байланысатындықтан, олардың гемодиализ немесе перитонеальді диализ кезінде елеулі дәрежеде шығарылу ықтималдығы аз. Осылайша, осы пациенттерде ерекше сақтық шаралары немесе дозаны реттеу талап етілмейді. Кобицистат диализде жүрген пациенттерде зерттелмеген, осыған байланысты аталған пациенттерде дарунавир/кобицистат біріктірілімін қолдану бойынша ұсыныстар жоқ.

Кобицистат креатининнің өзекшелік секрециясын тежеу есебінен креатинин клиренсін төмендетеді. Бұны болжамды креатинин клиренсі бірге қолданылатын дәрілік заттардың дозасын түзету үшін пайдаланылатын пациенттерде дарунавирді кобицистатпен қолданғанда ескеру керек.

Қазіргі уақытта бүйректің жағымсыз реакцияларының үлкен қаупімен тенофовир дизопроксилфумаратын және кобицистатты бірге қолдануды кобицистатсыз тенофовир дизопроксилфумараты ғана болатын режиммен салыстырғанда байланысы барын анықтау үшін деректер жеткіліксіз.

*Гемофилиясы бар пациенттер*

Протеаза тежегіштерін қабылдап жүрген А және В типті гемофилиясы бар пациенттерде терінің кездейсоқ гематомалары мен гемартроздарды қоса, қан кету жағдайларының артқаны жөнінде мәлімделді. Кейбір пациенттерде қосымша VIII факторы қолданылды. Сипатталған жағдайлардың жартысынан астамында, егер препаратты қолдану үзіліп қалған болса, протеаза тежегіштерімен емдеу жалғастырылды немесе

жаңғыртылды. Әсер ету механизмі түсініксіз күйде қалса да, өзара себептік байланыс бар деп жорамалданды. Осылайша, гемофилиясы бар пациенттерге қанағаштықтың жоғарылауы ықтимал екенін ескерту қажет.

#### *Салмағы және метаболизм параметрлері*

Антиретровирусты ем аясында салмақ және қандағы глюкоза және липидтер деңгейі артуы мүмкін. Бұндай өзгерістер бір жағынан ем түрімен және өмір сүру салтымен байланысты болды. Липидтерге қатысты, бұл әсердің емнің белгілі бір түрімен байланыстылығын растайтын бірнеше жағдай бар, сонымен бірге бұл әсерді қандай да бір белгілі еммен байланыстыруға мүмкіндік беретін салмақ артуына қатысты нақты мәліметтер жоқ. Қандағы глюкоза және липидтер деңгейін бақылау мақсатында АИТВ инфекциясын емдеудің анықталған ережелерін басшылыққа алу керек. Липидтік алмасу бұзылуын емдеуді клиникалық практикаға сәйкес жүргізу керек.

#### *Остеонекроз*

Шығу тегі көп факторлы болып саналғанымен (кортикостероидтар қолдану, алкоголь тұтыну, ауыр иммуносупрессия, дене салмағының едәуір жоғары индексін қоса), остеонекроз жағдайлары, атап айтқанда, АИТВ инфекциясы таралған және/немесе біріктірілген антиретровирустық ем ұзақ уақыт қолданылған пациенттерде болды. Пациенттерге буындарда ауыру, буындардың қимылсыздығы немесе қимыл-қозғалыс кезінде қиналу пайда болғанда дәрігерге қаралуға кеңес беру керек.

#### *Иммунитет қалпына келуінің қабыну синдромы*

Ауыр иммундық тапшылығы бар АИТВ жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем басталған сәтте асимптоматикалық немесе қалдық оппортунистік инфекцияға қабыну реакциясы пайда болып, ауыр клиникалық жағдайларға немесе симптомдардың нашарлауына әкелуі мүмкін. Әдетте, осындай реакциялар біріктірілген антиретровирустық ем басталған алғашқы апталарда немесе айларда байқалды. Жекелеген мысалдарда цитомегаловирустық ретинит, денеге жайылған және/немесе жергілікті микобактериялық инфекция және *Pneumocystis jirovecii* (бұрын *Pneumocystis carinii* ретінде белгілі) әсерінен туындаған пневмония қамтылады. Кез келген қабыну симптомдарына бағалау жүргізу және қажет болғанда ем жүргізілуі керек. Бұдан басқа, төмен дозадағы ритонавирмен біріктірілген Презиста® препаратына жүргізілген клиникалық зерттеулерде қарапайым және белдемелі герпес реактивациясы байқалды.

Тиреотоксикоз сияқты аутоиммундық бұзылулар, сондай-ақ иммунитетті қалпына келтіретін ем жағдайларында білінді, алайда, мұндай бұзылулардың пайда болу уақыты құбылмалылау және ем басталғаннан көп айларды құрауы мүмкін.

#### Дәрілік препараттармен өзара әрекеттесулері

*Фармакокинетикалық қасиеттерінің күшейткіші және бірге қолданылатын дәрілер*

Дарунавир ритонавирмен немесе кобицистатпен бірге қолданылу немесе қолданылмауына қарай өзара әрекеттесудің әртүрлі бейініне ие:

- кобицистатпен күшейтілген дарунавир СҮРЗА индукциясына көбірек сезімтал болып табылады: дарунавир/кобицистат біріктірілімін және СҮРЗА қуатты индукторларын бір мезгілде қолдану қарсы көрсетілімде, әлсіз және орташа СҮРЗА индукторларын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Дарунавир/ритонавир және дарунавир/кобицистат біріктірілімін лопинавир/ритонавир, рифампицин препараттарымен және құрамында шілтерлі шайқурай *Hypericum perforatum* өсімдік препараттарымен бірге қолдану қарсы көрсетілімде.

- ритонавирден айырмашылығы, кобицистат ферменттерге немесе тасымалдаушы ақуызға индукциялайтын әсер етпейді.

Ритонавирден кобицистатқа ауысқанда дарунавир/кобицистат біріктірілімімен емнің бастапқы екі аптасы ішінде, әсіресе бірге қолданылатын дәрілік заттардың дозалары күшейткіш ретінде ритонавир қолданылған уақытта титрленсе немесе түзетілсе сақ болу керек. Бұл жағдайларда бірге қолданылатын дәрілік заттардың дозалары төмендетілуі талап етілуі мүмкін.

Эфавиренз препараты Презиста®/ритонавир препаратымен біріктірілімде 800/100 мг тәулігіне 1 рет дарунавирдің ең оңтайлы концентрациясына  $C_{min}$  әкелуі мүмкін. Эфавиренз препаратын Презиста®/ритонавир препаратымен біріктірілімде қолданғанда Презиста®/ритонавир 600/100 мг дозасында тәулігіне 2 рет қолдану керек (Презиста® 600 мг препаратын медициналық қолдануы жөніндегі нұсқаулықты қараңыз).

Колхицин және СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштерін және Р-гликопротеидті қабылдаған пациенттерде өмірге қауіп төндіретін және өліммен аяқталатын дәрілік өзара әрекеттесулер анықталды.

Презиста® 400 мг таблеткаларының құрамында аллергиялық реакцияларға себеп болатын және балалар үшін қолдануға тыйым салынатын күн батар түстес сары бояғыш (Е110) бар.

#### *Жүктілік*

Жүкті әйелдерде АИТВ-инфекциясын емдеуге арналған антиретровирусты дәрілерді қолдану туралы және жаңа туған нәрестеге инфекцияның вертикальді берілуінің қаупі төмендеуінің осы нәтижесінде шешім қабылдағанда жүкті әйелдерде қолданудың клиникалық тәжірибесін назарда ұстау керек.

Жүкті әйелдердегі жүктіліктің аяқталуына дарунавирдің әсеріне қатысты талапқа сай бақыланған зерттеулер жүргізілмеген. Кобицистатпен немесе төмен дозалардағы ритонавирмен үйлесімдегі Презиста® препараты жүктілік кезінде тек егер оны қолданудан күтілетін пайда потенциалды қауіпті ақтаған жағдайда ғана қолданылуы тиіс.

Жүкті әйелдерде дарунавир концентрациясын қосымша төмендетуі мүмкін дәрілік заттарды бірге қолдануға қатысты сақтық шараларын сақтау керек.

#### *Лактация*

Дарунавирдің адам сүтімен бөлінетін-бөлінбейтіндігі туралы нақты деректер жоқ. Емшек еміп жүрген балаларда АИТВ инфекциясының жұғу мүмкіндігін де, жағымсыз реакциялардың болуы мүмкін екенін де ескеріп, Презиста® препаратын қолданғанда әйелдерге ешбір жағдайда да бала емізуге болмайтындығы туралы алдын ала ескерту керек.

#### *Фертильділігі*

Адамда дарунавирдің фертильділікке әсер етуі жөнінде деректер жоқ.

*Дәрілік заттың көлік құралын жүргізуге және қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Презиста® препараты кобицистатпен және төмен дозалы ритонавирмен бірге қолданғанда көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне тым аз ықпал етеді немесе ықпалын тигізбейді. Дегенмен, кобицистатпен және төмен дозалардағы ритонавирмен бірге қолданылатын Презиста® препараты қамтылатын емдеу режимдерін қолданған кезде кейбір пациенттерде бас айналуы байқалған, мұны пациенттің көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне баға берген кезде ескеру қажет.

#### **Артық дозалануы**

Адамда кобицистатпен немесе төмен дозалардағы ритонавирмен бірге қолданғандағы Презиста® препаратының артық дозалану тәжірибесі шектеулі. Дені сау еріктілерде ритонавирмен біріктірілген ішуге арналған ерітінді түріндегі 3200 мг дейінгі дарунавирдің және таблеткалар түріндегі 1600 мг дейінгі дарунавирдің бір реттік дозалары жағымсыз симптоматикалық әсерлердің туындауынсыз қолданылды.

Презиста® препараты артық дозаланғанда арнайы антидоты жоқ. Презиста® препаратымен артық дозалануды емдеу, өмірлік маңызды ағзалар функциясының көрсеткіштерін бақылау мен пациенттің клиникалық ахуалын қадағалауды қоса, жалпы демеуші емді қамтиды. Көрсетілімдері бойынша, адсорбцияланбаған белсенді әсер етуші зат құстырумен шығарылады, белсендірілген көмір пайдаланылуы мүмкін. Дарунавир ақуызбен жоғары дәрежеде байланысатын болғандықтан, диализдің белсенді әсер етуші заттың шығарылуына ықпал ету ықтималдығы аз.

#### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Балалардың ашып қоюынан қорғайтын жүйесімен полипропилен қақпағы бар, алюминий үлбірмен тығындалған, тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған құтыда 60 таблеткадан.

Бір құтыдан медициналық қолдануы жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

#### **Сақтау шарттары**

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші**

Янссен-Орто ЛЛС, Гурабо, Пуэрто-Рико

**Қаптаушы**

Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

**Тіркеу куәлігінің иесі**

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей.

*Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:*

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ Қазақстан Республикасындағы филиалы  
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: [DrugSafetyKZ@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyKZ@its.jnj.com)