

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «14» ноября 2017 г.
№N011825

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Презиста®

Торговое название

Презиста®

Международное непатентованное название

Дарунавир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: дарунавир этанолат 650.46 мг (эквивалентно 600 мг дарунавиру),

вспомогательные вещества: просолв [целлюлоза микрокристаллическая 98%, кремния диоксид коллоидный безводный 2%] (PROSOLV® SMCC HD90), кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат,

состав оболочки: краситель Опадрай II оранжевый 85F13962 (частично гидролизированный спирт поливиниловый, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк, алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (E110)).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета овальной формы, с гравировкой на одной из сторон «600MG», а на другой – «TMC».

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты для системного применения.

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Дарунавир.

Код АТХ J05AE10

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства дарунавира в комбинации с кобицистатом или ритонавиром оценивались у здоровых людей и пациентов с инфекцией ВИЧ 1 типа. Уровни концентрации дарунавира у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией были выше, чем у здоровых людей. Повышение уровней концентрации дарунавира у пациентов с инфекцией ВИЧ-1 типа в сравнении со здоровыми людьми может объясняться более высокими уровнями концентрации альфа-1-кислого гликопротеина у исследуемых с инфекцией ВИЧ 1 типа, что приводило к более высокому связыванию дарунавира с альфа-1-кислым гликопротеином в плазме и, следовательно, более высоким плазменным концентрациям. Дарунавир метаболизируется преимущественно изоферментом CYP3A. Кобицистат и ритонавир ингибируют CYP3A, таким образом, значительно повышая плазменные концентрации дарунавира.

Для получения информации о фармакокинетических свойствах кобицистата, изучите инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат.

Абсорбция

Дарунавир быстро абсорбируется после приема внутрь. Максимальная плазменная концентрация дарунавира в присутствии ритонавира в низкой дозе обычно достигается в течение 2.5-4.0 часов. Абсолютная биодоступность при однократном приеме внутрь 600 мг дарунавира составляла около 37% и повышалась до около 82% в присутствии ритонавира в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Общее усиление фармакокинетического эффекта ритонавиром заключалось примерно в 14-кратном повышении системных уровней концентрации дарунавира при однократном приеме дарунавира в дозе 600 мг в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

При применении препарата натошак, относительная биодоступность дарунавира в присутствии кобицистата или ритонавира в низкой дозе была на 30% ниже в сравнении с приемом препарата с пищей. Таким образом, таблетки препарата Презиста® следует принимать с кобицистатом или ритонавиром во время приема пищи. Тип пищи не оказывал влияния на уровни дарунавира.

Распределение

Дарунавир связывается с белками плазмы примерно на 95%. Дарунавир связывается преимущественно с альфа-1-кислым гликопротеином.

После внутривенного введения, объем распределения только дарунавира составлял 88.1 ± 59.01 (среднее \pm CO) и повышался до 131 ± 49.91 (среднее \pm CO) в присутствии 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.

Метаболизм

Эксперименты *in vitro* в микросомах печени человека показали, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир интенсивно метаболизируется системой цитохрома P450

печени, и практически полностью изоферментом CYP3A4. Исследование с применением ^{14}C -дарунавира у здоровых людей показало, что основное количество радиоактивности в плазме после однократного приема 400/100 мг дарунавира и ритонавира было обусловлено исходным активным действующим веществом. У человека было определено не менее 3 окислительных метаболитов дарунавира; все они обладали активностью, которая была менее чем в 10 раз ниже в сравнении с активностью дарунавира в отношении ВИЧ дикого типа.

Элиминация

После приема 400/100 мг ^{14}C -дарунавира и ритонавира, примерно 79.5% и 13.9% от введенной дозы ^{14}C -дарунавира выделялись с фекалиями и мочой, соответственно. Неизмененный дарунавир составлял примерно 41.2% и 7.7% от введенной дозы в фекалиях и моче, соответственно. Период полувыведения терминальной фазы дарунавира составлял около 15 часов при применении препарата в комбинации с ритонавиром.

Клиренс только дарунавира при внутривенном введении (150 мг) и в присутствии ритонавира в низкой дозе составлял 32.8 л/ч и 5.9 л/ч, соответственно.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у 74 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 6 до 17 лет с массой тела не менее 20 кг показала, что принятые соответствующие по массе тела дозы комбинации препаратов Презиста[®]/ритонавир приводили к уровням дарунавира, аналогичным таковым у взрослых, получавших препарат Презиста[®] в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки.

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у 14 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 3 до 6 лет с массой тела от 15 до 20 кг показала, что принятые соответствующие по массе тела дозы комбинации препаратов Презиста[®]/ритонавир приводили к уровням дарунавира, аналогичным таковым у взрослых, получавших препарат Презиста[®] в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки.

Фармакокинетика дарунавира в сочетании с ритонавиром при приеме один раз в день у 12 детей, ранее не получавших антиретровирусную терапию в возрасте от 12 до <18 лет и весом не менее 40 кг, показала, что сочетание Презиста[®]/ритонавир в дозах 800/100 мг один раз в день приводит к экспозиции дарунавира, сопоставимой с достигаемой у взрослых пациентов, получающих сочетание Презиста[®]/ритонавир в дозах 800/100 мг один раз в день. Соответственно, такой же режим дозирования может применяться у детей, ранее получавших антиретровирусную терапию в возрасте от 12 до <18 лет и весом не менее 40 кг, не имеющих мутаций, связанных с устойчивостью к дарунавиру* и наличием плазменного РНК ВИЧ-1 <100 000 копий/мл и количеством клеток CD4 + ≥ 100 клеток $\times 10^6$ /л.

* Мутации, связанные с устойчивостью к дарунавиру: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром один раз в день у 10 ранее получавших лечение детей, в возрасте от 3 до <6 лет и весом не менее 14 кг до <20 кг, показала, что дозировки, рассчитанные по массе приводили к концентрациям дарунавира, сопоставимым, с достигаемыми у взрослых, принимающих Презиста®/ритонавир в дозах 800/100 мг один раз в день. Кроме того, фармакокинетическое моделирование и симуляция воздействия дарунавира у детей в возрасте от 3 до <18 лет подтвердили концентрации дарунавира, в соответствии с наблюдавшимися в клинических исследованиях и позволяют определять режим дозирования для сочетания Презиста®/ритонавир один раз в день в зависимости от веса тела для детей весом не менее 15 кг, как для ранее не принимавших лечения антиретровирусными препаратами детей, так и для ранее принимавших лечение антиретровирусными препаратами детей, не имеющих мутаций, связанных с устойчивостью к дарунавиру* с плазменными концентрациями РНК ВИЧ-1 <100 000 копий/мл и количеством клеток CD4 + ≥ 100 клеток $\times 10^6$ /л

* Мутации, связанные с устойчивостью к дарунавиру: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

Пожилые пациенты

Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией показал, что фармакокинетика дарунавира в возрастных диапазонах (от 18 до 75 лет), оценивавшихся у пациентов с ВИЧ-инфекцией, значительно не различается (n=12, возраст 65 лет и старше). Тем не менее, данные у пациентов старше 65 лет ограничены.

Пол

Популяционный фармакокинетический анализ указал на значительно более высокие уровни дарунавира (16.8%) у ВИЧ-инфицированных женщин в сравнении с мужчинами. Данное различие не является клинически значимым.

Нарушение функции почек

Результаты исследования массового баланса с ^{14}C -дарунавиром и ритонавиром показали, что примерно 7.7% введенной дозы дарунавира выводится с мочой в неизменном виде. Хотя дарунавир не изучался у пациентов с нарушением функции почек, популяционный фармакокинетический анализ показал, что фармакокинетика дарунавира у ВИЧ-инфицированных пациентов со среднетяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин, n=20) значительно не изменялась.

Нарушение функции печени

Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с многократным приемом препарата Презиста® в комбинации с ритонавиром (600/100 мг) 2 раза в сутки, было показано, что общие плазменные концентрации дарунавира у исследуемых с легким

(класс А по Чайлд-Пью) и среднетяжелым (класс В по Чайлд-Пью) нарушением функции печени были аналогичны таковым у здоровых людей. Тем не менее, концентрации не связанного дарунавира были примерно на 55% (класс А по Чайлд-Пью) и 100% (класс В по Чайлд-Пью) выше, соответственно. Клиническая значимость данного повышения не установлена, поэтому препарат Презиста® следует применять с осторожностью. Эффект тяжелого нарушения функции печени на фармакокинетику дарунавира не изучался.

Беременность и постнатальный период

Воздействие общего дарунавира и ритонавира после приема дарунавир/ритонавир 600/100 мг два раза в день и дарунавир/ритонавир 800/100 мг один раз в день, как части антиретровирусной терапии, в целом, ниже во время беременности по сравнению с постнатальным периодом. Тем не менее, снижение фармакокинетических параметров несвязанного (т.е. активного) дарунавира было меньше во время беременности по сравнению с постнатальным периодом, что связано с увеличением несвязанной фракции дарунавира во время беременности по сравнению с постнатальным периодом.

Фармакокинетические показатели общего дарунавира после приема дарунавир/ритонавир в дозе 600/100 мг два раза в день, как части антиретровирусной терапии, во время второго триместра беременности, третьего триместра беременности и постнатального периода.			
Фармакокинетика общего дарунавира (среднее ± SD)	Второй триместр беременности (n=11)^a	Третий триместр беременности (n=11)	Постнатальный период (6-12 недель) (n=11)
C_{max} , нг/мл	4 601 ± 1 125	5 111 ± 1 517	6 499 ± 2 411
AUC _{12ч} , нг.ч/мл	38 950 ± 10 010	43 700 ± 16 400	55 300 ± 27 020
C_{min} , нг/мл ^b	1 980 ± 839.9	2 498 ± 1 193	2 711 ± 2 268

^a n=10 для AUC_{12ч}

^b за исключением значений C_{min} ниже LLOQ, n=10 для ссылки

Фармакокинетические показатели общего дарунавира после приема дарунавир/ритонавир в дозе 800/100 мг один раз в день, как части антиретровирусной терапии, во время второго триместра беременности, третьего триместра беременности и постнатального периода.			
Фармакокинетика общего дарунавира (среднее ± SD)	Второй триместр беременности (n=16)	Третий триместр беременности (n=14)	Постнатальный период (6-12 недель) (n=15)
C_{max} , нг/мл	4 988 ± 1 551	5 138 ± 1 243	7 445 ± 1 674
AUC _{12ч} , нг.ч/мл	61 303 ± 16 232	60 439 ± 14 052	94 529 ± 28 572
C_{min} , нг/мл ^a	1 193 ± 509	1 098 ± 609	1 572 ± 1 108

^a n=12 для постнатального периода, n=15 для второго триместра и n=14 для третьего триместра

У женщин, получавших дарунавир/ритонавир 600/100 мг два раза в день во время второго триместра беременности, средние внутри-индивидуальные

значения общего дарунавира C_{\max} , $AUC_{12ч}$ и C_{\min} были ниже на 28%, 24% и 17%, соответственно, по сравнению с постнатальным периодом; во время третьего триместра беременности, значения общего дарунавира C_{\max} , $AUC_{12ч}$ и C_{\min} были ниже на 19%, 17% и на 2% выше, соответственно, по сравнению с постнатальным периодом.

У женщин, получавших дарунавир/ритонавир 800/100 мг один раз в день во время третьего триместра беременности, средние внутрииндивидуальные значения общего дарунавира C_{\max} , $AUC_{12ч}$ и C_{\min} были ниже на 34%, 34% и 32%, соответственно, по сравнению с постнатальным периодом; во время третьего триместра беременности, значения общего дарунавира C_{\max} , $AUC_{12ч}$ и C_{\min} были ниже на 31%, 35% и 50%, соответственно, по сравнению с постнатальным периодом.

Фармакодинамика

Механизм действия

Дарунавир представляет собой ингибитор димеризации и каталитической активности протеазы ВИЧ-1 константа диссоциации (K_D) 4.5×10^{-12} М. Он селективно ингибирует распад кодируемых ВИЧ полипротеидов Gag-Pol-полипротеинов в инфицированных вирусом клетках, таким образом, препятствуя образованию зрелых инфекционных частиц вируса.

Противовирусная активность in vitro

Дарунавир обладает активностью в отношении лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 и лабораторных штаммов ВИЧ-2 при острой инфекции в культурах Т-клеток, мононуклеарных клеток периферической крови человека и моноцитах/макрофагах человека с медианами значений EC_{50} , составляющими от 1.2 до 8.5 нмоль (0.7-5.0 нг/мл). Дарунавир обладал противовирусной активностью *in vitro* в отношении широкого спектра первичных изолятов ВИЧ-1 группы М (А, В, С, D, Е, F, G) и группы О со значениями полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) от менее 0.1 до 4.3 нмоль. Данные значения EC_{50} были на 50% ниже диапазона цитотоксической концентрации от 87 мкмоль до более 100 мкмоль.

Резистентность

Селекция резистентного к дарунавиру штамма вируса из ВИЧ-1 дикого типа *in vitro* была длительной (более 3 лет). Вирус после селекции был неспособен к росту в присутствии дарунавира в концентрациях более 400 нмоль/л. Вирусы, селектированные в подобных условиях, демонстрировавшие снижение чувствительности к дарунавиру (диапазон: 23-50 раз) имели от 2 до 4 замен аминокислот в гене протеазы. Определение детерминант снижения восприимчивости к дарунавиру проводится в настоящее время.

Перекрестная резистентность

Кратное изменение полумаксимальной эффективной концентрации (FC) дарунавира составляла менее 10 для 90% из 3309 клинических изолятов, резистентных к ампренавиру, атазанавиру, индинавиру, лопинавиру, нелфинавиру, ритонавиру, саквиновиру и/или типранавиру, показывая, что

вирусы, резистентные к большинству ингибиторов протеазы, сохраняли чувствительность к дарунавиру. При вирусологической неэффективности в исследовании ARTEMIS, перекрестной резистентности с прочими ингибиторами протеазы не отмечалось. При вирусологической неэффективности в исследовании GS-US-216-130, перекрестной резистентности с прочими ингибиторами протеазы ВИЧ не отмечалось.

Показания к применению

- таблетки Презиста® 600 мг совместно с ритонавиром в низкой дозе в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными лекарственными средствами показаны для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1).

Таблетки Презиста® 600 мг могут применяться для обеспечения подходящего режима дозирования:

- при лечении ВИЧ-1-инфекции у взрослых пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, включая тех, которые ранее подвергались высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

При принятии решения о начале терапии препаратом Презиста® в комбинации с ритонавиром в низкой дозе, следует уделять особое внимание анамнестическим данным отдельного пациента о предшествующем лечении и характеру мутаций, связанных с различными препаратами. Применение препарата Презиста® должно осуществляться по результатам генотипического или фенотипического тестирования (при наличии).

Способ применения и дозы

Лечение препаратом должно начинаться под руководством врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции. После начала лечения препаратом Презиста®, пациентам следует рекомендовать не изменять дозировку, лекарственную форму и не прекращать прием препарата без указаний врача.

Следует рекомендовать пациентам принимать таблетки Презиста® 600 мг с ритонавиром в низкой дозе в течение 30 минут после еды. Тип пищи не оказывает влияния на абсорбцию дарунавира.

Препарат Презиста® 600 мг следует всегда принимать внутрь совместно с низкой дозой ритонавира для улучшения фармакокинетических свойств дарунавира, и в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными средствами. До начала терапии препаратом Презиста® 600 мг, следует ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного средства ритонавир.

Взрослые пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию

Рекомендуемый режим дозирования составляет 600 мг два раза в день совместно с ритонавиром 100 мг два раза в день, принятые во время еды.

Таблетки Презиста® 600 мг могут использоваться для обеспечения режима дозирования 600 мг два раза в день.

Режим дозирования, составляющий суточную дозу 800 мг один раз в день совместно с кобицистатом, 150 мг один раз в день, или ритонавиром 100 мг один раз в день, принятые с пищей, может применяться у пациентов, ранее принимавших антиретровирусные лекарственные средства, но не имеющие в штаммах ВИЧ-1 мутаций*, ассоциированных с резистентностью к дарунавиру, с плазменной концентрацией РНК ВИЧ-1 менее 100 000 копий/мл и количеством клеток CD4+ $\geq 100 \times 10^6/\text{л}$ (см. инструкцию по медицинскому применению для таблеток Презиста® 400 мг и 800 мг).

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

Взрослые пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Рекомендации по дозированию у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, см. инструкцию по медицинскому применению для таблеток Презиста® 400 мг и 800 мг.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Информация по применению препарата Презиста® у пожилых пациентов ограничена, поэтому следует с осторожностью применять препарат в данной возрастной группе.

Нарушение функции печени

Дарунавир метаболизируется в печени. Коррекции дозы не требуется у пациентов с легким (класс А по Чайлд-Пью) или умеренным (класс В по Чайлд-Пью) нарушением функции печени, тем не менее препарат Презиста® у данных пациентов следует применять с осторожностью. Фармакокинетические данные по применению у пациентов с тяжелым (класс С по Чайлд-Пью) нарушением функции печени отсутствуют. Тяжелое нарушение функции печени может привести к повышению уровня дарунавира в крови и ухудшению профиля безопасности препарата. Поэтому, препарат Презиста® не следует применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек

При применении у пациентов с нарушением функции почек, коррекции дозы не требуется.

Дети

Таблетки Презиста® 600 мг противопоказаны для применения у детей младше 18 лет в связи с наличием красителя солнечного заката желтого (Е110) в составе оболочки таблетки.

Беременность и постнатальный период

Не требуется коррекции дозы при применении сочетания дарунавир/ритонавир во время беременности и в постнатальном периоде. Таблетки Презиста® следует применять во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск.

Рекомендации по пропущенным дозам

При пропуске приема очередной дозы комбинации Презиста® и/или ритонавир в течение 6 часов от обычного времени приема препарата, следует рекомендовать пациентам принять назначенную дозу таблеток Презиста® и ритонавира как можно скорее совместно с пищей. Если с обычного момента приема пропущенной дозы прошло более 6 часов, принимать пропущенную дозу не следует, пациент должен возобновить прием препарата по стандартной схеме. Данное руководство основывается на периоде полувыведения дарунавира, составляющем 15 часов в присутствии ритонавира, и рекомендуемом интервале приема около 12 часов.

Побочные действия

Краткое описание профиля безопасности

При выполнении программы клинических разработок (N=2 613 участников исследования, ранее принимавших антиретровирусную терапию, которые начали лечение комбинацией Презиста®/ритонавир в дозировке 600/100 мг два раза в сутки) 51.3% участников исследования испытывали, как минимум, одну побочную реакцию. Общая средняя продолжительность лечения участников исследования составила 95.3 недель. Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными в клинических исследованиях и в спонтанных сообщениях, были: диарея, тошнота, сыпь, головная боль, рвота. Наиболее частыми серьезными побочными реакциями были: острая почечная недостаточность, инфаркт миокарда, воспалительный синдром восстановления иммунитета, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит и гипертермия (лихорадка).

В 96-и недельном анализе профиль безопасности комбинации Презиста®/ритонавир у ранее не леченых пациентов, в дозировке 800/100 мг один раз в сутки был сравним с отмечавшимися при приеме в дозировке 600/100 мг два раза в сутки, у ранее леченых пациентов, за исключением тошноты, которая отмечалась чаще у ранее не леченых пациентов. Это обусловлено тошнотой легкой степени тяжести. Новые данные по безопасности не были получены в 192-недельном анализе ранее не леченых пациентов, у которых средняя продолжительность лечения комбинацией Презиста®/ритонавир в дозировке 800/100 мг один раз в сутки составила 162.5 недели.

В каждой из категорий частоты, нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Категории частоты были определены как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), неизвестно (оценка частоты по имеющимся данным невозможна). Нежелательные реакции у взрослых пациентов:

Очень часто ($\geq 1/10$)

- диарея

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия

- бессонница
- головная боль, периферическая нейропатия, головокружение
- рвота, тошнота, боль в животе, повышение амилазы крови, диспепсия, тяжесть в брюшной полости, метеоризм
- повышение аланинаминотрансферазы
- сыпь (включая макулярную, макулопапулезную, папулезную, эритематозную и зудящую сыпь), зуд
- астения, утомляемость

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- простой герпес
- тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения
- воспалительный синдром восстановления иммунитета, (лекарственная) гиперчувствительность
- гипотиреозидизм, повышение тиреотропного гормона в крови
- подагра, анорексия, снижение аппетита, снижение массы тела, повышение массы тела, гипергликемия, резистентность к инсулину, снижение уровня липопротеидов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение уровня лактатдегидрогеназы крови
- депрессия, дезориентация, тревожность, нарушение сна, аномальные сновидения, ночные кошмары, снижение либидо
- летаргия, парестезия, гипостезия, дисгевзия, нарушение внимания, нарушение памяти, сонливость
- гиперемия конъюнктивы, сухость глаз
- вертиго
- инфаркт миокарда, стенокардия, удлинение QT на электрокардиограмме, тахикардия
- гипертензия, приливы
- одышка, кашель, носовое кровотечение, раздражение в горле
- панкреатит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, афтозный стоматит, позывы на рвоту, сухость во рту, дискомфорт в брюшной полости, запор, повышение уровня липазы, отрыжка, дисестезия полости рта
- гепатит, цитолитический гепатит, печеночный стеатоз, гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня билирубина в сыворотке крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы
- сосудистый отек, генерализованная сыпь, аллергический дерматит, крапивница, экзема, эритема, гипергидроз, ночная потливость, алопеция, угревая сыпь, сухость кожи, пигментация ногтей
- миалгия, остеонекроз, мышечные спазмы, мышечная слабость, артралгия, боль в конечности, остеопороз, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови
- острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, нефролитиаз, повышение уровня креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, никтурия, поллакиурия

- эректильная дисфункция, гинекомастия
- пирексия, боль в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, чувство жара, раздражительность, боль

Редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

- увеличение количества эозинофилов
- спутанность сознания, изменения настроения, беспокойство
- обмороки, судороги, потеря вкуса, нарушение ритма фаз сна
- нарушение зрения
- острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, пальпитация
- ринорея
- стоматит, рвота кровью, хейлит, сухость губ, обложенность языка
- DRESS (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами), синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, дерматит, себорейный дерматит, поражения кожи, ксеродермия
- скелетно-мышечная ригидность, артрит, тугоподвижность суставов
- снижение почечного клиренса креатинина
- озноб, патологические ощущения, ксероз

Неизвестно

- токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзентематозный пустулез

Побочные реакции, наблюдавшиеся у взрослых пациентов принимавших лечение комбинацией дарунавир/кобицистат

Очень часто ($\geq 1/10$)

- головная боль
- диарея, тошнота
- сыпь (в том числе макулярная, макулопапулезная, папулезная, эритематозная, зудящие высыпания, генерализованная сыпь и аллергический дерматит)

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- гиперчувствительность (лекарственная)
- липодистрофия (в том числе липогипертрофии, липодистрофия, липоатрофия)*, анорексия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия
- аномальные сновидения
- рвота, боль в животе, вздутие живота, диспепсия, метеоризм, повышение уровня ферментов поджелудочной железы
- повышение уровня печеночных ферментов
- ангионевротический отек, зуд, крапивница
- миалгия
- усталость
- повышение уровня креатинина крови

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- воспалительный синдром восстановления иммунитета
- острый панкреатит

- гепатит*, цитолитический гепатит*
- остеонекроз*
- гинекомастия*
- астения

Редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами*, синдром Стивенса-Джонсона*

Неизвестно

- токсический эпидермальный некролиз*, острый генерализованный экзентематозный пустулез*

* Эти побочные реакции не сообщались в клинических испытаниях с дарунавиром/кобицистатом, но были отмечены при лечении комбинацией дарунавир/ритонавир и могут также ожидаться при лечении комбинацией дарунавир/кобицистат.

Описание отдельных побочных реакций

Сыпь

В клинических исследованиях, сыпь была преимущественно от легкой до умеренной, часто развивалась в первые четыре недели терапии и разрешалась при продолжении применения препарата. В случаях тяжелых кожных реакций, см. предупреждение в разделе «Особые указания». При проведении программы клинической разработки ралтегавира у пациентов, ранее получавших лечение, сыпь независимо от причины, наиболее часто отмечалась при режимах терапии Презиста® + ралтегавир в сравнении с режимами терапии Презиста® без ралтегавира или ралтегавир без препарата Презиста®. Частота сыпи, расцениваемой исследователями как связанная с препаратом, была примерно одинаковой. Частота сыпи с коррекцией на уровне дозы препарата (вне зависимости от причинно-следственной взаимосвязи) составила 10.9, 4.2 и 3.8 на 100 пациенто-лет, соответственно, и для сыпи, связанной с препаратом – 2.4, 1.1 и 2.3 на 100 пациенто-лет, соответственно. Сыпь, отмечавшаяся в клинических исследованиях, была легкой или среднетяжелой и не требовала отмены препарата.

Метаболические параметры

На фоне антиретровирусной терапии возможно повышение веса и уровней глюкозы и липидов крови.

Скелетно-мышечные нарушения

Повышение креатинфосфокиназы, миалгия, миозит и, в редких случаях, рабдомиолиз, отмечались при применении ингибиторов протеазы, в частности, в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ).

Отмечались случаи остеонекроза, в частности, у пациентов с общепризнанными факторами риска, распространенной ВИЧ-инфекцией или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии. Частота данного явления неизвестна.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии, возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомную (латентную) или остаточную оппортунистическую инфекцию. Аутоиммунные нарушения (такие как, болезнь Грейвса), также были отмечены; в то же время, отмечавшееся время до развития симптомов нарушения очень варьирует и данные нарушения могут проявляться спустя много месяцев после начала лечения.

Кровоточивость у пациентов с гемофилией

Сообщалось о повышении спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, получающих антиретровирусные ингибиторы протеазы.

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

Из 1968 пациентов, ранее леченых пациентов, принимавших препарат Презиста® в комбинации с ритонавиром в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки, у 236 пациентов отмечалось ко-инфицирование вирусом гепатита В или С. У пациентов с ко-инфекцией вероятность повышения активности печеночных трансаминаз от исходного значения была выше, чем у пациентов без хронического вирусного гепатита.

Дети

Оценка безопасности у детей и подростков, основана на 48-недельном анализе данных о безопасности, полученных из трех исследований II фазы. Оценка проводилась у следующих групп пациентов:

- у 80 детей с инфекцией ВИЧ-1, ранее получавших антиретровирусную терапию, в возрасте от 6 до 17 лет с массой тела не менее 20 кг, которые принимали таблетки Презиста® с низкой дозой ритонавира дважды в день в комбинации с другими антиретровирусными средствами.
- у 21 ребенка с инфекцией ВИЧ-1, ранее получавших антиретровирусную терапию, в возрасте от 3 до <6 лет с массой тела от 10 до <20 кг (16 детей с массой тела от 15 кг до <20 кг), которые принимали пероральную суспензию Презиста® с низкой дозой ритонавира дважды в день в комбинации с другими антиретровирусными средствами.
- у 12 детей с инфекцией ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусную терапию, в возрасте от 12 до 17 лет с массой тела не менее 40 кг, которые получали препарат Презиста® с низкой дозой ритонавира один раз в день, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

В целом, профиль безопасности у данных пациентов был аналогичен профилю безопасности, наблюдавшемуся у взрослых.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любым компонентам препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);

- одновременное применение рифампицина с таблетками Презиста® и низкой дозой ритонавира;
- совместное применение с комбинированным препаратом лопинавир/ритонавир;
- совместное применение с растительными препаратами, содержащими Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Совместное применение таблеток Презиста® и низкой дозы ритонавира с активными веществами, клиренс которых во многом определяется изоферментом CYP3A, и повышенные плазменные концентрации которых ассоциируются с серьезными и/или жизнеугрожающими побочными действиями. К таким активным веществам относятся, например:
 - алфузозин (антагонист альфа 1-адренорецептора)
 - амиодарон, бепридил, дронедазон, хинидин, ранолазин, системный лидокаин (антиаритмические/антиангинальные)
 - астемизол, терфенадин (антигистаминные)
 - колхицин при использовании у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью (противоподагрический)
 - производные спорыньи (например, дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргоновин)
 - элбасвир/гразопревир (противовирусный препарат прямого действия против вируса гепатита С)
 - цизаприд (средства, улучшающие моторику желудочно-кишечного тракта)
 - луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (антипсихотики/нейролептики)
 - триазолам, мидазолам для приема внутрь (седативные/снотворные)
 - силденафил – при лечении гипертензии легочной артерии, аванафил (ингибиторы PDE-5)
 - симвастатин и ловастатин (ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктазы)
 - тикагрелор (антитромбоцитарные)
 - период лактации
 - детский возраст до 18 лет (в связи с наличием красителя солнечного заката желтого (E110) в составе оболочки таблетки).

Лекарственные взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изоферментов CYP3A, CYP2D6 и P-гр. Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с лекарственными средствами, главным образом метаболизирующимися изоферментом CYP3A и/или CYP2D6 или транспортируются P-гр может привести к увеличению системного воздействия таких лекарственных средств, что может усилить или продлить их терапевтический эффект и побочные реакции.

Таблетки Презиста® при совместном применении с низкой дозой ритонавира не должны применяться в сочетании с лекарственными препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от изофермента CYP3A и для которых повышение системного уровня связано с серьезными и/или жизнеугрожающими явлениями (узкий терапевтический диапазон).

Общий эффект улучшения фармакокинетических свойств, при применении с ритонавиром составлял приблизительно 14-кратное увеличение системной концентрации дарунавира, при приеме однократной дозы 600 мг дарунавира перорально в сочетании с ритонавиром в дозе 100 мг два раза в день. Таким образом, дарунавир должен применяться только в сочетании с усилителем фармакокинетических свойств.

Клиническое исследование с использованием лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 показало повышение активности изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 и ингибирование активности изофермента CYP2D6 в присутствии комбинации Презиста®/ритонавир, что может быть связано с применением низкой дозы ритонавира. Совместное применение дарунавира и ритонавира и лекарственных препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP2D6 (такими как, флекаинид, пропafenон, метопролол), может приводить к повышению плазменных концентраций данных лекарственных средств, что приведет к усилению или продлению их терапевтических эффектов и нежелательных реакций. Совместное применение дарунавира и ритонавира и лекарственных средств, метаболизирующихся преимущественно изоферментом CYP2C9 (таких как варфарин) и CYP2C19 (таких как метадон), может приводить к снижению системных уровней подобных лекарственных препаратов, что будет вызывать снижение или укорочение их терапевтических эффектов.

Хотя эффект в отношении изофермента CYP2C8 изучался только *in vitro*, совместное применение дарунавира и ритонавира и лекарственных средств, метаболизирующихся преимущественно изоферментом CYP2C8 (таких как, паклитаксел, росиглитазон, репаглинид) может приводить к снижению системных уровней подобных лекарственных препаратов, что может приводить к снижению или сокращению их терапевтических эффектов.

Лекарственные средства, которые влияют на концентрацию дарунавир/ритонавир

Дарунавир и ритонавир метаболизируются изоферментом CYP3A. Совместное применение с лекарственными средствами, индуцирующими активность изофермента CYP3A может приводить к повышению клиренса дарунавира и ритонавира, и соответственно снижению плазменных концентраций дарунавира и ритонавира (например, рифампицин, Зверобой продырявленный, лопинавир).

Совместное применение дарунавира и ритонавира с другими лекарственными средствами, являющимися ингибиторами изофермента

СУРЗА может привести к снижению клиренса дарунавира и ритонавира, что в свою очередь может привести к повышенным концентрациям дарунавира и ритонавира в плазме (например, индинавир, системные азолы, такие как, кетоконазол и клотримазол). Данные взаимодействия описаны в таблице взаимодействий ниже.

Таблица взаимодействий

Взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир и антиретровирусными и не антиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже (не определенные указаны как «н/о»). Направление стрелки для каждого фармакокинетического параметра основано на 90% доверительном интервале геометрического среднего отношения внутри (\leftrightarrow), ниже (\downarrow) или выше (\uparrow) диапазона от 80 до 125%.

Несколько исследований взаимодействий (обозначены # в таблице ниже) были выполнены с использованием доз дарунавира ниже рекомендованных или с использованием другого режима дозирования. Эффекты совместного применения лекарственных препаратов при этом могут быть недооценены, и может быть показан клинический мониторинг безопасности.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВКАМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ		
Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Взаимодействие Геометрическое среднее изменение (%)	Рекомендации в отношении одновременного применения
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВ ВИЧ		
<i>Ингибиторы переноса цепи интегразы</i>		
Долутегравир	долутегравир AUC \downarrow 32% долутегравир $C_{24ч}$ 38% долутегравир C_{max} \downarrow 11% дарунавир \leftrightarrow * * с использованием сравнений между исследованиями к историческим фармакокинетическим данным	Презиста® с низкой дозой ритонавира и долутегравир могут применяться без коррекции дозы.
Элвитегравир	элвитегравир AUC \leftrightarrow элвитегравир C_{min} \leftrightarrow элвитегравир C_{max} \leftrightarrow дарунавир AUC \leftrightarrow дарунавир C_{min} 17% дарунавир C_{max} \leftrightarrow	При комбинированном применении препарата Презиста® с низкой дозой ритонавира (600/100 мг 2 р/д) с элвитегравиrom, доза элвитегравира должна составлять 150 мг 1 р/д. Рекомендации относительно фармакокинетики и дозирования для других доз дарунавира или совместно с комбинацией элвитегравир/кобицистат не установлены. Поэтому,

		совместное применение препарата Презиста® с низкой дозой ритонавира в дозах отличных от 600/100 мг 2 р/д и элвитегравиром не рекомендуются. Совместное применение препарата Презиста® с низкой дозой ритонавира и элвитегравиром в присутствии кобицистата не рекомендуется.
Ралтегравир	Результаты некоторых клинических исследований свидетельствуют о том, что ралтегравир может вызывать умеренное снижение концентраций дарунавира в плазме.	В настоящее время эффект ралтегравира на концентрации дарунавира в плазме не считается клинически значимым. Презиста® с низкой дозой ритонавира и ралтегравиром можно применять без коррекции дозы.
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Диданозин 400 мг один раз в сутки	диданозин AUC ↓ 9% диданозин C _{min} ND диданозин C _{max} ↓ 16% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Презиста® с низкой дозой ритонавира и диданозин могут применяться без корректировки дозы. Диданозин следует принимать натощак, следовательно, его следует принимать за час до или через два часа после приема Презиста®/ритонавир, принятые с пищей.
Тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг один раз в сутки	тенофовир AUC ↑ 22% тенофовир C _{min} ↑ 37% тенофовир C _{max} ↑ 24% # дарунавир AUC ↑ 21% # дарунавир C _{min} ↑ 24% # дарунавир C _{max} ↑ 16% (↑ тенофовира от эффекта на транспортировку MDR-1 в почечных канальцах)	Может быть показан мониторинг почечной функции, при назначении Презиста® с низкой дозой ритонавира в комбинации с тенофовиром пациентам с сопутствующим общим или почечным заболеванием или пациентам, принимающим нефротоксические препараты.
Абакавир Эмтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не исследовались. Ввиду разных путей выведения из организма прочих нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин, эмтрицитабин, ставудин, ламивудин, которые, главным образом, выводятся из организма через почки, и абакавир, метаболизм которого не опосредован цитохромом CYP450), не ожидается взаимодействия этих	Презиста® с низкой дозой ритонавира может применяться с этими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы без корректировки дозы.

	лекарственных препаратов и Презиста® с низкой дозой ритонавира.	
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки	эфавиренз AUC ↑ 21% эфавиренз C _{min} ↑ 17% эфавиренз C _{max} ↑ 15% # дарунавир AUC ↓ 13% # дарунавир C _{min} ↓ 31% # дарунавир C _{max} ↓ 15% (↑ эфавиренз от ингибирования СУР3А) (↓ дарунавир от ингибирования СУР3А)	Клинический мониторинг на предмет токсичности со стороны центральной нервной системы, связанной с повышением воздействия эфавиренза, может быть показан, когда препарат Презиста®, совместно применяемый с низкой дозой ритонавира, применяется в комбинации с эфавирензом. Эфавиренз в комбинации с препаратом Презиста®/ритонавир, применяемых в дозировке 800/100 один раз в сутки, может привести к субоптимальной минимальной концентрации дарунавира. Если необходимо применение эфавиренза в комбинации с Презиста®/ритонавир, то следует применять следующую схему дозировки: Презиста®/ ритонавир в дозировке 600/100 мг два раза в сутки.
Этравирин 100 мг два раза в сутки	этравирин AUC ↓ 37% этравирин C _{min} ↓ 49% этравирин C _{max} ↓ 32% дарунавир AUC ↑ 15% дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Препарат Презиста®, принимаемый совместно с низкой дозой ритонавира и этравиринем в дозировке 200 мг два раза в сутки , может приниматься без корректировки дозы.
Невирапин 200 мг два раза в сутки	невирапин AUC ↑ 27% невирапин C _{min} ↑ 47% невирапин C _{max} ↑ 18% # дарунавир: концентрации соответствовали историческим данным (↑ невирапин от ингибирования СУР3А)	Препарат Презиста®, принимаемый совместно с низкой дозой ритонавира и невирапином, может приниматься без корректировки дозы.
Рилпивирин 150 мг один раз в сутки	рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C _{min} ↑ 178% рилпивирин C _{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 11% дарунавир C _{max} ↔	Презиста® с низкой дозой ритонавира может приниматься с рилпивиринем без корректировки дозы.
Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ – без дополнительного совместного применения низкой дозы ритонавира †		
Атазанавир	атазанавир AUC ↔	Препарат Презиста®,

<p>300 мг один раз в сутки</p>	<p>атазанавир C_{\min} ↑ 52% атазанавир C_{\max} ↓ 11% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C_{\min} ↔ # дарунавир C_{\max} ↔</p> <p>Атазанавир: сравнение атаканавира/ ритонавира в дозировке 300/100 мг один раз в сутки в сравнении с атаканавиром в дозировке 300 мг один раз в сутки в комбинации с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг два раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ ритонавира в дозировке 400/100 мг два раза в сутки в сравнении с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг два раза в сутки в комбинации с атаканавиром в дозировке 300 мг один раз в сутки.</p>	<p>принимаемый совместно с низкой дозой ритонавира и атаканавиром, может приниматься без корректировки дозы.</p>
<p>Индинавир 800 мг два раза в сутки</p>	<p>индинавир AUC ↑ 23% индинавир C_{\min} ↑ 125% индинавир C_{\max} ↔ # дарунавир AUC ↑ 24% # дарунавир C_{\min} ↑ 44% # дарунавир C_{\max} ↑ 11%</p> <p>Индинавир: сравнение индинавира/ ритонавира в дозировке 800/100 мг два раза в сутки в сравнении с индинавиром/ дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 800/400/100 мг два раза в сутки. Дуранавир: сравнение дуранавира/ ритонавира в дозировке 400/100 мг два раза в сутки в сравнении с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг в комбинации с индинавиром в дозировке 800 мг два раза в сутки.</p>	<p>При применении в комбинации с препаратом Презиста[®], совместно принимаемым с низкой дозой ритонавира, корректировка дозы индинавира с 800 мг два раза в сутки на 600 мг два раза в сутки может оправдать себя в случае непереносимости.</p>
<p>Саквинавир 1 000 мг два раза в сутки</p>	<p># дарунавир AUC ↓ 26% # дарунавир C_{\min} ↓ 42% # дарунавир C_{\max} ↓ 17% саквинавир AUC ↓ 6%</p>	<p>Не рекомендуется комбинировать препарат Презиста[®], принимаемый совместно с низкой дозой</p>

	<p>саквинавир C_{\min} ↓ 18%</p> <p>саквинавир C_{\max} ↓ 6%</p> <p>Саквинавир: сравнение саквинавира/ ритонавира в дозировке 1000/100 мг два раза в сутки в сравнении с саквинавиром/ дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 1000/400/100 мг два раза в сутки.</p> <p>Дарунавир: сравнение дарунавира/ ритонавира в дозировке 400/100 мг два раза в сутки в сравнении с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг в комбинации с саквинавиром в дозировке 1 000 мг два раза в сутки.</p>	ритонавира и саквинавиром.
Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ – при совместном применении с низкой дозой ритонавира †		
<p>Лопинавир/ ритонавир 400/100 мг два раза в сутки</p> <p>Лопинавир/ ритонавир 533/133.3 мг два раза в сутки</p>	<p>лопинавир AUC ↑ 9%</p> <p>лопинавир C_{\min} ↑ 23%</p> <p>лопинавир C_{\max} ↓ 2%</p> <p>дарунавир AUC ↓ 38% ‡</p> <p>дарунавир C_{\min} ↓ 51% ‡</p> <p>дарунавир C_{\max} ↓ 21% ‡</p> <p>лопинавир AUC ↔</p> <p>лопинавир C_{\min} ↑ 13%</p> <p>лопинавир C_{\max} ↑ 11%</p> <p>дарунавир AUC ↓ 41%</p> <p>дарунавир C_{\min} ↓ 55%</p> <p>дарунавир C_{\max} ↓ 21%</p> <p>‡ основываясь на ненормализованных значениях дозы</p>	Ввиду повышения концентрации (AUC) дарунавира на 40%, соответствующие дозы комбинации не были установлены. Следовательно, совместное применение Презиста® с низкой дозой ритонавира и с комбинированным препаратом лопинавир/ритонавир противопоказано.
АНТАГОНИСТЫ CCR5		
<p>Маравирок 150 мг два раза в сутки</p>	<p>маравирок AUC ↑ 305%</p> <p>маравирок C_{\min} ND</p> <p>маравирок C_{\max} ↑ 129%</p> <p>Концентрации дарунавира, ритонавира соответствовали историческим данным</p>	Доза маравирока должна составлять 150 мг два раза в сутки при одновременном применении с Презиста® с низкой дозой ритонавира.
АНЕСТЕТИКИ		
АНТАГОНИСТЫ $\alpha 1$-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ		
<p>Алфузозин</p>	<p>Исходя из теоретических предположений ожидается, что препарат Презиста® будет повышать плазменные концентрации</p>	Совместное применение усиленной Презиста® и алфузозина противопоказано.

	алфузозина (ингибирование СУРЗА)	
Алфентанил	Не изучено. Метаболизм алфентанила опосредуется СУРЗА, и может таким образом ингибироваться препаратом Презиста® с низкой дозой ритонавира.	Совместное применение с препаратом Презиста® с низкой дозой ритонавира может потребовать снижения дозы алфентанила и мониторинг рисков продолжительного или отсроченного угнетения дыхания.
АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ/ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон	Не исследовано. Предполагается, что Презиста® будет повышать плазменные концентрации антиаритмических средств. (ингибирование СУРЗА)	Рекомендуется соблюдать осторожность и проводить контроль терапевтических концентраций данных противоаритмических средств, при наличии, при совместном применении с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира.
Амиодарон Бепридил Дронедарон Лидокаин (системный) Хинидин Ранолазин		Противопоказано совместное применение Презиста® с низкой дозой ритонавира и с амиодароном, бепридиллом, дронедавроном, системным лидокаином, хинидином или ринолазином.
Дигоксин однократная доза 0.4 мг	дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C _{min} ND дигоксин C _{max} ↑ 29% (↑дигоксин от предполагаемого ингибирования Р-gp)	При условии, что дигоксин имеет узкий терапевтический индекс, рекомендуется, чтобы минимально возможная доза дигоксина изначально назначалась при его назначении пациентам, принимающим дарунавир/ритонавир. Дозу дигоксина следует титровать с осторожностью для получения необходимого клинического эффекта при оценке общего клинического состояния пациента.
АНТИБИОТИКИ		
Кларитромицин 500 мг два раза в сутки	кларитромицин AUC ↑ 57% кларитромицин C _{min} ↑ 174% кларитромицин C _{max} ↑ 26% #дарунавир AUC ↓ 13 % #дарунавир C _{min} ↑ 1% #дарунавир C _{max} ↓ 17% Концентрации 14-ОН-кларитромицина не обнаруживались при	Следует проявлять осторожность при комбинировании кларитромицина с Презиста® с низкой дозой ритонавира.

	комбинировании с препаратами Презиста®/ритонавир. (↑кларитромицин от ингибирования CYP3A и возможного ингибирования P-gp)	
ПРОТИВОКОАГУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА		
Апиксабан Дабигатрана этексилат Ривароксабан	Не изучено. Совместное применение Презиста® с данными антикоагулянтами может привести к увеличению концентрации антикоагулянта. (ингибирование CYP3A и/или P-gp)	Совместное применение Презиста® с низкой дозой ритонавира и данных антикоагулянтов не рекомендуется.
Варфарин	Не исследовался. Концентрации варфарина могут измениться при одновременном применении с дарунавиром с низкой дозой ритонавира.	Рекомендуется, чтобы международный нормализационный индекс (INR) контролировался при комбинировании варфарина с препаратом Презиста® принимаемого с низкой дозой ритонавира.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Фенобарбитал Фенитоин	Не исследовались. Фенобарбитал и фенитоин понижают концентрацию дарунавир в плазме (индукция ферментов CYP450)	Препарат Презиста®, принимаемый совместно с низкой дозой ритонавира, не должен применяться в комбинации с этими препаратами.
Карбамазепин 200 мг два раза в сутки	карбамазепин AUC ↑ 45% карбамазепин C _{min} ↑ 54% карбамазепин C _{max} ↑ 43% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 15% дарунавир C _{max} ↔	Корректировка дозы комбинации Презиста®/ритонавир не рекомендуется. Если есть необходимость в комбинировании Презиста®/ритонавир и карбамазепина, пациенты должны находиться под наблюдением на случай появления побочных реакций, имеющих отношение к карбамазепину. Концентрации карбамазепина должны контролироваться, и его доза должна титрироваться в целях обеспечения надлежащей ответной реакции на лечение. Основываясь на полученных результатах, дозу карбамазепина следует сократить на 25% - 50% в присутствии комбинации с

		Презиста [®] /ритонавир.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
<p>Пароксетин 20 мг 1 р/д</p> <p>Сетралин 50 мг 1 р/д</p> <p>Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон</p>	<p>пароксетин AUC ↓ 39% пароксетин C_{min} ↓ 37% пароксетин C_{max} ↓ 36% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C_{min} ↔ # дарунавир C_{max} ↔ сетралин AUC ↓ 49% сетралин C_{min} ↓ 49% сетралин C_{max} ↓ 44% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C_{min} ↓ 6% # дарунавир C_{max} ↔</p> <p>Совместное применение Презиста[®] с низкой дозой ритонавира и этих антидепрессантов может привести к повышению концентрации антидепрессантов. (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).</p>	<p>При совместном применении антидепрессантов и Презиста[®] с низкой дозой ритонавира, рекомендуется титрование дозы антидепрессанта на основе клинической оценки терапевтического ответа антидепрессанта. Кроме того, пациенты на стабилизированной дозе этих антидепрессантов, которые начинают лечение с препаратом Презиста[®] с низкой дозой ритонавира должны наблюдаться на изменение терапевтического ответа антидепрессанта.</p> <p>Рекомендуется проведение клинического мониторинга при совместном применении Презиста[®] с низкой дозой ритонавира с данными антидепрессантами, а также может потребоваться коррекция дозы антидепрессанта.</p>
ФУНГИЦИДЫ		
Вориконазол	Исследования не проводились. Ритонавир может снижать концентрацию вориконазола в плазме (индуцирование фермента CYP450 ритонавиром).	Вориконазол не следует комбинировать с препаратом Презиста [®] с низкой дозой ритонавира, если оценка соотношения между пользой и риском не оправдывает применение вориконазола.
Кетоконазол 200 мг два раза в сутки	кетокконазол AUC ↑ 212% кетокконазол C _{min} ↑ 868% кетокконазол C _{max} ↑ 111% # дарунавир AUC ↑ 42% # дарунавир C _{min} ↑ 73% # дарунавир C _{max} ↑ 21% (ингибирование CYP3A)	Рекомендуется проявлять осторожность и проводить клинический мониторинг. Если требуется одновременное применение, суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг.
Позаконазол	Не изучено. Презиста [®] может увеличить концентрации противогрибковых средств в плазме (ингибирование P-gp), а также, позаконазол или флуконазол могут повысить концентрации дарунавира.	Рекомендуется соблюдать меры предосторожности и осуществлять клинический контроль.

	(ингибирование СУР3А)	
Итраконазол	Исследования не проводились. Совместное систематическое применение итраконазола и даунавира с низкой дозой ритонавира, может повысить концентрацию даунавира. Одновременно, плазменные концентрации итраконазола могут повышаться при совместном применении даунавира с низкой дозой ритонавира. (ингибирование СУР3А)	Рекомендуется проявлять осторожность и проводить клинический мониторинг. Если требуется одновременное применение, суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг.
Клотримазол	Исследования не проводились. Совместное систематическое применение клотримазола и даунавира с низкой дозой ритонавира может повысить концентрацию даунавира. Дарунавир AUC _{24h} ↑ 33% (основываясь на фармакокинетической модели популяции)	Рекомендуется проявлять осторожность и проводить клинический мониторинг, когда требуется одновременное применение с клотримазолом.
СРЕДСТВА ПРОТИВ ПОДАГРЫ		
Колхицин	Исследования не проводились. Совместное применение колхицина и даунавира с низкой дозой ритонавира может повысить концентрацию колхицина.	Рекомендуется снизить дозировку колхицина или прекратить лечение колхицином у пациентов с нормальной функцией печени и почек, если требуется лечение препаратом Презиста® с низкой дозой ритонавира. Противопоказано применение у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью колхицина с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира.
ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Артемизинин/ Люмефантрин 80/480 мг, 6 доз в следующие часы: 0, 8, 24, 36, 48 и 60	артемизинин AUC ↓ 16% артемизинин C _{min} ↔ артемизинин C _{max} ↓ 18% дигидроартемизинин AUC ↓ 18% дигидроартемизинин C _{min} ↔ дигидроартемизинин C _{max} ↓ 18% люмефантрин AUC ↑ 175%	Комбинация препарата Презиста® и артемизинина/люмефантрина может применяться без корректировки дозы; однако, ввиду повышения концентрации люмефантрина, такая концентрация должна применяться с осторожностью.

	люмефантрин C_{\min} ↑ 126% люмефантрин C_{\max} ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C_{\min} ↓ 13% дарунавир C_{\max} ↔	
ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА		
Рифампицин Рифапентин	Исследования не проводились. Рифампицин и рифапентин являются сильными индукторами CYP3Aи показали себя как вызывающие существенное понижение концентрации других ингибиторов протеазы, что приводит к вирусологической неудаче и развитию устойчивости (индукция фермента CYP450). Во время попыток превзойти понижение концентрации путем повышения дозы других ингибиторов протеазы с низкой дозой ритонавира, была отмечена высокая частота появления реакций со стороны печени при применении рифампицина.	Комбинированное применение рифапентина и Презиста® с низкой дозой ритонавира не рекомендуется. Комбинированное применение рифампицина и Презиста® с низкой дозой ритонавира, противопоказано.
Рифабутин 150 мг через день	рифабутин AUC** ↑ 55% рифабутин C_{\min} ** ↑ ND рифабутин C_{\max} ↔ дарунавир AUC ↑ 53% дарунавир C_{\min} ↑ 68% дарунавир C_{\max} ↑ 39% ** сумма активных частей рифабутина (исходное лекарственное вещество + 25-О-дезацетил метаболит) Исследование взаимодействия показало сопоставимую суточную общую концентрацию у рифабутина между лечением в дозировке 300 мг один раз в сутки в качестве монопрепарата и в дозировке 150 мг через день в комбинации с препаратом Презиста®/ритонавир (600/100 мг два раза в	Снижение дозы рифабутина на 75% обычной дозы, составляющей 300 мг в сутки (т.е. рифабутин в дозировке 150 мг через день) и повышенный мониторинг появления побочных реакций от рифабутина оправдывают себя у пациентов, получающих комбинацию. В случае появления проблем с безопасностью следует рассмотреть дополнительное повышение интервалов между приемами доз рифабутина и/или контроль уровней рифабутина. Следует ознакомиться с официальным руководством по соответствующему лечению туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Основываясь на профиле безопасности препаратов Презиста®/ритонавир,

	<p>сутки) примерно с 10-и кратным повышением суточной концентрации активного метаболита «25-О-дезацетилрифабутин». Помимо этого, показатель АУС у суммы активных частей рифабутина (исходное лекарственное вещество + 25-О- деацетил метаболит) увеличился в 1.6 раза, в то время как показатель C_{max} остался сопоставимым.</p> <p>Данные по сравнению с эталонной дозой 150 мг один раз в сутки отсутствуют.</p> <p>(Рифабутин является индуктором и субстратом СУР3А). Повышение системной концентрации дарунавира отмечалось, когда препарат Презиста[®], принимаемый совместно с 100 мг ритонавира, применялся одновременно с рифабутином (150 мг через день).</p>	<p>повышение концентрации дарунавира в присутствии рифабутина не оправдывает корректировку дозы препарата Презиста[®]/ритонавир. Основываясь на фармакокинетическом моделировании, такое сокращение дозы на 75% также является приемлемым, если пациенты получают рифабутин в дозах, отличающихся от 300 мг/сутки.</p>
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА		
<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин</p> <p>Эверолимус</p>	<p>Не изучено. Ожидается что Презиста[®] вызовет повышение концентрации в плазме данных противоопухолевых средств. (ингибирование СУР3А)</p>	<p>Концентрации данных лекарственных средств могут увеличиться при совместном применении с усиленной Презиста[®] в результате привести к увеличению потенциала для проявления побочных эффектов, обычно связанных с этими средствами.</p> <p>Следует соблюдать осторожность при комбинировании одного из данных противоопухолевых средств с препаратом Презиста[®] и низкой дозой ритонавира.</p> <p>Совместное применение эверолимуса и препарата Презиста[®] с низкой дозой ритонавира не рекомендуется.</p>
АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА		
Тикагрелор	Не изучено. Совместное	Совместное применение

	применение с дарунавиром, усиленным низкой дозой ритонавира может привести к существенному увеличению воздействия тикагрелора.	препарата Презиста® с низкой дозой ритонавира и тикагрелором противопоказано. Рекомендуется использовать другие антитромбоцитарные средства, которые не зависят от ингибирования или индуцирования CYP (например, празугрел).
АНТИПСИХОТИКИ/НЕЙРОЛЕПТИКИ		
Кветиапин	Поскольку дарунавир ингибирует изофермент CYP3A ожидается повышение концентрации в плазме данных антипсихотиков/нейролептиков.	Совместное применение препарата Презиста® с низкой дозой ритонавира и кветиапином противопоказано, поскольку это может увеличить тошнотность, связанную с приемом кветиапина. Повышенные концентрации кветиапина в плазме крови могут привести к коме.
Рisperидон Тиоридазин Луразидон Пимозид Сертиндол	Не изучено. Ожидается что Презиста® вызовет повышение концентрации в плазме данных антипсихотических средств. (ингибирование CYP3A, CYP2D6 и/или P-гликопротеина)	Может потребоваться снижение дозы данных лекарственных средств при совместном применении с препаратом Презиста®. Совместное применение Презиста® с низкой дозой ритонавира и луразидоном, пимозидом или сертиндолом противопоказано.
β-БЛОКАТОРЫ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не изучено. Ожидается что Презиста® вызовет повышение концентрации в плазме данных β-блокаторов. (ингибирование CYP2D6)	Рекомендуется осуществлять клинический мониторинг при совместном применении β-блокаторов с Презиста®. Следует рассмотреть возможность снижения дозы β-блокаторов.
БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛЬЦЕВ		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Исследования не проводились. Презиста® с низкой дозой ритонавира может повысить концентрацию антагонистов кальция в плазме (ингибирование CYP3A и/или CYP2D6)	Рекомендуется проводить клинический мониторинг лечебного эффекта и побочных реакций, при совместном применении данных лекарственных препаратов с Презиста® с низкой дозой ритонавира.
КОРТИКОСТЕРОИДЫ		

<p>Кортикостероиды , метаболизирующ иеся главным образом посредством СУРЗА (включая, бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)</p>	<p>Флутиказон: в клиническом исследовании, в котором ритонавир в капсулах в дозировке 100 мг два раза в сутки применялся одновременно с 50 мкг интраназального флутиказона пропионата (4 раза в сутки) в течение 7 дней у здоровых участников исследования, концентрация флутиказона пропионата в плазме повысилась в существенной степени, при этом уровни кортизола понизились примерно на 86% (90%-й доверительный интервал 82-89%). Более существенные эффекты могут ожидатьс я при ингаляции флутиказоном. Общие кортикостероидные эффекты, в том числе гипердренокортицизм и подавлении функции надпочечника, сообщались у пациентов, принимавших ритонавир совместно с ингаляционными или интраназальным флутиказоном. Влияние высоких системных концентраций флутиказона на плазменные уровни ритонавира неизвестно.</p> <p>Другие кортикостероиды: взаимодействия не исследовались. Плазменные концентрации данных лекарственных средств могут повышаться при совместном применении с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира, приводящим к пониженным плазменным уровням кортизола.</p>	<p>Совместное применение препарата Презиста® с низкой дозой ритонавира и кортикостероидами, которые метаболизируются посредством СУРЗА (например, флутиказона пропионат или другие ингаляционные или интраназальные кортикостероиды), может повышать риск развития системных эффектов кортикостероидов, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников. Совместное применение с кортикостероидами, которые метаболизируются посредством СУРЗА не рекомендуется, и допустимо только если потенциальная польза для пациента превышает возможный риск, и в этом случае необходимо контролировать пациентов на предмет проявления системных кортикостероидных эффектов. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных кортикостероидов, которые менее зависимы от метаболизма СУРЗА, например, беклометазон для интраназального или ингаляционного применения, особенно, в случае долгосрочного использования.</p>
<p>Дексаметазон (системного применения)</p>	<p>Исследования не проводились: дексаметазон может понижать</p>	<p>Дексаметазон системного действия следует применять с осторожностью при его</p>

	концентрацию дарунавира в плазме. (индуцирование CYP3A)	комбинировании с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира.
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА		
Бозентан	Исследования не проводились. Совместное применение бозентана и дарунавира с низкой дозой ритонавира может повысить концентрацию бозентана в плазме.	При совместном применении с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира, следует следить за переносимостью бозентана пациентами.
АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С		
Ингибиторы протеазы NS3-4A		
Элбасвир/гразопревир	Презиста® с низкой дозой ритонавира может повышать концентрацию гразопревира. (CYP3A и OATP1B ингибирование)	Совместное применение усиленной Презиста® и комбинации элбасвир/гразопревир противопоказано.
Телапревир 750 мг каждые 8 часов	телапревир AUC ↓ 35% телапревир C _{min} ↓ 32% телапревир C _{max} ↓ 36% дарунавир AUC ₁₂ ↓ 40% дарунавир C _{min} ↓ 42% дарунавир C _{max} ↓ 40%	Не рекомендуется совместное применение Презиста® с низкой дозой ритонавира и телапревира.
Боцепревир 800 мг три раза в сутки	боцепревир AUC ↓ 32% боцепревир C _{min} ↓ 35% боцепревир C _{max} ↓ 25% дарунавир AUC ↓ 44% дарунавир C _{min} ↓ 59% дарунавир C _{max} ↓ 36%	Боцепревир не рекомендуется применять совместно с Презиста® и низкой дозой ритонавира.
Симепревир	симепревир AUC ↑ 159% симепревир C _{min} ↑ 358% симепревир C _{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↑ 18% дарунавир C _{min} ↑ 31% дарунавир C _{max} ↔ Доза симепревира в этом исследовании взаимодействия составляла 50 мг при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир, в сравнении с группой, принимавшей только симепревир в дозе 150 мг.	Не рекомендуется совместное применение препарата Презиста® с низкой дозой ритонавира с симепревира.
ПРЕПАРАТЫ НА ТРАВАХ		
Зверобой продырявленный	Исследования не проводились. Ожидается,	Не следует применять препарат Презиста® с низкой дозой

<i>(Hypericum perforatum)</i>	что Зверобой продырявленный понижает концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме. (индуцирование CYP450)	ритонавира совместно с препаратами, содержащими Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>). Если пациент уже принимает зверобой, следует прекратить прием Зверобоя продырявленного и, по мере возможности, проверить уровень вируса. Концентрация дарунавира (а также, концентрация ритонавира) может повыситься при прекращении приема Зверобоя. Индуцирующий эффект может оставаться, как минимум, в течение двух недель после отмены приема Зверобоя продырявленного.
ИНГИБИТОРЫ РЕДУКТАЗЫ ГМГ-КОА		
Ловастатин Симвастатин	Исследования не проводились. Ожидается, что ловастатин и симвастатин имеют высокую концентрацию в плазме при совместном применении с дарунавиром и низкой дозой ритонавира. (Ингибирование CYP3A)	Повышенная концентрация ловастатина или симвастатина в плазме может вызвать миопатию, в том числе острый некроз скелетных мышц. Поэтому одновременное применение Презиста® с низкой дозой ритонавира и ловастатином и симвастатином противопоказано.
Аторвастатин 10 мг один раз в сутки	аторвастатин AUC ↑ 3-4 кратно аторвастатин C _{min} ≈ 5.5-10 кратно аторвастатин C _{max} ↑ ≈ 2 кратно # дарунавир	Если требуется совместное применение аторвастатина и Презиста® с низкой дозой ритонавира рекомендуется начать с дозы аторвастатина 10 мг один раз в сутки. Постепенное повышение дозы аторвастатина может выполняться в соответствии с клиническим ответом.
Правастатин однократная доза 40 мг	правастатин AUC ↑ 81%* правастатин C _{min} ND правастатин C _{max} ↑ 63% * пятикратное повышение отмечалось в ограниченной подгруппе участников исследования	В тех случаях, когда требуется совместное применение правастатина и Презиста® с низкой дозой ритонавира, рекомендуется начать с минимально возможной дозы правастатина и постепенно повышать ее до достижения клинического эффекта, одновременно контролируя безопасность.
Розувастатин 10 мг один раз в	розувастатин AUC ↑ 48% * розувастатин C _{max} ↑ 144% *	В тех случаях, когда требуется совместное применение

сутки	* основываясь на опубликованных данных	розувастатина и Презиста® с низкой дозой ритонавира, рекомендуется начать с минимально возможной дозы розувастатина и постепенно повышать ее до достижения клинического эффекта, одновременно контролируя безопасность.
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА H₂		
Ранитидин 150 мг два раза в сутки	# дарунавир AUC ↔ # дарунавир C _{min} ↔ # дарунавир C _{max} ↔	Презиста® с низкой дозой ритонавира может применяться совместно с антагонистами рецептора H ₂ без корректировки дозы.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Исследования не проводились. Концентрация циклоспорина, сиролимуса и такролимуса может повыситься при совместном применении Презиста® с низкой дозой ритонавира. (Ингибирование CYP3A)	Следует проводить терапевтический мониторинг иммунодепрессантов при совместном применении с другими препаратами.
Эверолимус		Совместное применение эверолимуса и Презиста® с низкой дозой ритонавира не рекомендуется.
ИНГАЛИРУЕМЫЕ БЕТА-АГОНИСТЫ		
Сальметерол	Исследования не проводились. Совместное применение сальметерола и дарунавир с низкой дозой ритонавира может повысить концентрацию сальметерола в плазме.	Не рекомендуется совместное применение сальметерола и Презиста® с низкой дозой ритонавира. Комбинирование с сальметеролом может повысить риск появления побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, включая удлинение интервала QT, сильное сердцебиение и синусовую тахикардию.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ/ЛЕЧЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ		
Метадон Индивидуальное изменение дозы от 55 мг до 150 мг один раз в сутки	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C _{min} ↓ 15% R(-) метадон C _{max} ↓ 24%	Корректировка дозировки метадона не требуется при совместном применении с Презиста®/ритонавир. Однако может потребоваться повышение дозы метадона при совместном применении в течение длительного времени. Поэтому

		рекомендуется проводить клинический мониторинг, так как у некоторых пациентов может потребоваться корректировка поддерживающей терапии.
Бупренорфин / наллоксон 8/2 мг -16/4 мг один раз в сутки	бупренорфин AUC ↓ 11% бупренорфин C _{min} ↔ бупренорфин C _{max} ↓ 8% норбупренорфин AUC ↑ 46% норбупренорфин C _{min} ↑ 71% норбупренорфин C _{max} ↑ 36% наллоксон AUC ↔ наллоксон C _{min} ND наллоксон C _{max} ↔	Клиническая значимость повышения фармакокинетических параметров норбупренорфина не была установлена. Корректировка доз бупренорфина может не потребоваться при совместном применении с Презиста®/ритонавир, однако, рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг на предмет появления опиатной токсичности.
ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЭСТРОГЕНОВ		
Этинилэстрадиол Норетиндрон 35 мкг/1 мг один раз в сутки	этинилэстрадиол AUC ↓ 44% этинилэстрадиол C _{min} ↓ 62% этинилэстрадиол C _{max} ↓ 32% норетиндрон AUC ↓ 14% норетиндрон C _{min} ↓ 30% норетиндрон C _{max} ↔	Рекомендуется принять альтернативные или дополнительные противозачаточные меры при применении противозачаточных средств на базе эстрогенов совместно с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира. Пациенты, применяющие эстрогены в качестве гормонотерапии, должны быть под клиническим наблюдением на предмет появления признаков дефицита эстрогенов.
ФОСФОДИЭСТЕРАЗА, ИНГИБИТОРЫ 5-ого ТИПА (PDE-5)		
Для лечения эректильной дисфункции Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил	В исследовании взаимодействия [#] была отмечена сопоставимая общая концентрация силденафила при однократном применении 100 мг силденафила в качестве монопрепарата и при однократном применении 25 мг силденафила совместно с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира.	Совместное применение аванафила и Презиста® с низкой дозой ритонавира противопоказано. Совместное применение ингибиторов PDE-5 в лечении эректильной дисфункции совместно с Презиста® и низкой дозой ритонавира должно выполняться с осторожностью. Если показано совместное применение Презиста® с низкой дозой ритонавира с силденафилом, варденафилом или тадалафилом, то

		рекомендуется применять силденафил в однократной дозе не выше 25 мг через 48 часов, варденафил в однократной дозе не выше 2.5 мг через 72 часа или тадалафил в однократной дозе не выше 10 мг через 72 часа.
Для лечения гипертензии легочной артерии Силденафил Тадалафил	Исследования не проводились. Совместное применение силденафила или тадалафила для лечения гипертензии легочной артерии и дарунавиром с низкой дозой ритонавира, может привести к повышению концентрации силденафила или тадалафила в плазме.	Не была установлена безопасная и эффективная доза силденафила для лечения гипертензии легочной артерии, применяемая одновременно с Презиста® и низкой дозой ритонавира. Отмечается повышенный потенциал появления побочных реакций, связанных с приемом силденафила (включая нарушение зрения, гипотензию, длительную эрекцию и синкопе). Поэтому совместное применение Презиста® с низкой дозой ритонавира и силденафилом противопоказано при их применении в лечении гипертензии легочной артерии. Не рекомендуется совместное применение тадалафила для лечения гипертензии легочной артерии с Презиста® и низкой дозой ритонавира.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОНОВОГО НАСОСА		
Омепразол 20 мг один раз в сутки	# дарунавир AUC ↔ # дарунавир C _{min} ↔ # дарунавир C _{max} ↔	Презиста® с низкой дозой ритонавира может применяться совместно с ингибиторами протонного насоса без корректировки дозы.
СЕДАТИВНЫЕ/СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА		
Буспирон Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам Триазолам Золдипем	Исследования не проводились. Седативные/снотворные средства метаболизируются существенным образом ферментом CYP3A. Совместное применение с Презиста®/ритонавиром может привести к значительному повышению концентрации этих лекарственных средств.	Рекомендуется осуществлять клинический мониторинг при одновременном применении Презиста® с седативными/снотворными средствами, также следует рассмотреть возможность снижения дозы седативного/снотворного средства. Презиста® с низкой дозой ритонавира противопоказано для совместного применения с триазоламом.
Мидазолам	Основываясь на данных для других ингибиторов	Применение Презиста® с низкой

	<p>СУРЗА, ожидается что плазменные концентрации мидазолама будут значительно выше при пероральном приеме мидазолама с Презиста® и низкой дозой ритонавира.</p> <p>Совместное парентеральное применение мидазолама с Презиста® и низкой дозой ритонавира может вызвать повышение концентрации этого бензодиазепина. Сведения о сопутствующем применении парентерального мидазолама с другими ингибиторами протеазы указывают на возможное 3-х или 4-х кратное повышение уровней мидазолама в плазме.</p>	<p>дозой ритонавира с пероральным мидазоламом противопоказано (несмотря на то, что следует соблюдать осторожность при применении Презиста® с низкой дозой ритонавира и парентеральным мидазоламом.</p> <p>Применение парентерального мидазолама и Презиста® с низкой дозой ритонавира следует осуществлять в блоке интенсивной терапии (БИТ) или в подобных условиях, которые обеспечивают тщательный клинический мониторинг и соответствующий медицинский контроль в случае угнетения дыхания или появления длительного седативного эффекта. Следует рассмотреть корректировку дозы мидазолама, особенно в случае, применения более, чем однократной дозы мидазолама.</p>
--	---	--

† Эффективность и безопасность применения препарата Презиста® с 100 мг ритонавира и любым другим ингибитором протеазы (к примеру, (фос) ампренавир, нелфинавир и типранавир) не были установлены у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В соответствии с текущими директивами лечения двойная терапия с ингибиторами протеазы в целом не рекомендуется.

Особые указания

Несмотря на полученное подтверждение эффективного подавления вирусной инфекции, что существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, остаточный риск не может быть исключен. Необходимо принять соответствующие меры предосторожности с целью предотвращения передачи инфекции, согласно национальных руководств. Рекомендуется регулярная оценка вирусологического ответа. В условиях отсутствия или утраты вирусологического ответа, следует выполнить анализ на резистентность.

Препарат Презиста® следует принимать только в сочетании с низкой дозой ритонавира в качестве усилителя фармакокинетических свойств.

Повышение дозы ритонавира в сравнении с рекомендованной в разделе «Способ применения и дозы» не оказывает значительного влияния на концентрации дарунавира и не рекомендуется. Дарунавир связывается преимущественно с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином. Данное связывание с белком зависит от концентрации, и является показателем насыщения связывания. Таким образом, не исключается вероятность вытеснения белка лекарственными препаратами, обладающими высокой степенью связывания с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином.

Пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию – при однократном режиме приема суточной дозы

Препарат Презиста® в комбинации с кобицистатом или низкой дозой ритонавира при однократном режиме приема суточной дозы, не должен применяться у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию и имеющих одну или более мутаций, ассоциированных с резистентностью к дарунавиру или РНК ВИЧ-1 $\geq 100\ 000$ копий/мл или количеством клеток CD4+ менее 100×10^6 /л. Комбинации с оптимизированным фоновым режимом, включающие ≥ 2 НИОТ в данной группе пациентов не изучались. Данные у пациентов с ВИЧ-1 помимо субтипа В ограничены.

Дети

Препарат Презиста® не рекомендуется применять у пациентов младше 3 лет или с массой тела менее 15 кг. Пациентам с 3 лет рекомендованы другие лекарственные формы и дозировки (таблетки 75 мг, 150 мг, 300 мг и пероральная суспензия 100 мг/мл).

Таблетки Презиста® 600 мг противопоказаны для применения у детей младше 18 лет в связи с наличием красителя солнечного заката желтого (E110) в составе оболочки таблетки.

Пожилые пациенты

Так как информация по применению препарата Презиста® у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничена, требуется соблюдение мер предосторожности при применении препарата Презиста® у пожилых пациентов, учитывая свойственную для данной группы пациентов более высокую частоту снижения функции печени и наличия сопутствующих заболеваний, или применения прочих препаратов.

Тяжелые кожные реакции

Во время фазы клинической разработки (N=3 063) у 0.4% пациентов отмечались тяжелые кожные реакции, которые могут сопровождаться повышением температуры и/или повышением трансаминаз. Отмечались редкие случаи (менее 0.1%) DRESS (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами) и синдрома Стивенса-Джонсона, во время пост-маркетингового применения были получены сообщения о развитии токсического эпидермального некролиза и острого генерализованного экзентематозного пустулеза. При развитии признаков или симптомов тяжелых кожных реакций, следует немедленно отменить комбинацию Презиста®/ритонавир. Данные признаки или симптомы могут включать, не ограничиваясь перечисленным, тяжелую сыпь или сыпь, сопровождающуюся повышением температуры, общим недомоганием, утомляемостью, болями в мышцах или суставах; образование волдырей, очаги в полости рта, конъюнктивит, гепатит и/или эозинофилию.

Сыпь чаще отмечалась у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию и принимавших лечение, содержавшее схему Презиста® + ралтегравир, в сравнении с пациентами, получавшими препарат Презиста® без ралтегравира или ралтегравир без препарата Презиста®.

Дарунавир содержит сульфаниламидную часть. Препарат Презиста® следует с осторожностью применять у пациентов с известным наличием аллергии к сульфаниламидам.

Гепатотоксичность

Лекарственный гепатит (острый гепатит, цитолитический гепатит) отмечался при применении комбинации Презиста®/ритонавир. Во время программы клинической разработки (N=3 063), гепатит отмечался у 0.5% пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию Презиста®/ритонавира. У пациентов с имеющимся тяжелым нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит А, гепатит В или С, обладают повышенным риском развития нарушений функции печени, включая тяжелые, потенциально летальные печеночные нежелательные явления. В случае применения сопутствующей противовирусной терапии гепатитов В или С, см. соответствующие инструкции по медицинскому применению данных лекарственных средств.

До начала терапии препаратом Презиста® в сочетании с низкой дозой ритонавира, следует выполнить соответствующие лабораторные анализы и осуществлять наблюдение за пациентами в ходе терапии. У пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом, циррозом, или у пациентов с повышенными уровнями трансаминаз до начала терапии следует проводить мониторинг повышения АСТ/АЛТ, особенно в течение первых месяцев терапии препаратом Презиста® в сочетании с низкой дозой ритонавира.

При наличии признаков развития или ухудшения нарушений функции печени (включая клинически значимые повышения печеночных ферментов и/или симптомы, такие как утомляемость, анорексия, тошнота, желтуха, темное окрашивание мочи, болезненность при пальпации печени, гепатомегалия) у пациентов, принимающих препарат Презиста® в сочетании с низкой дозой ритонавира, следует немедленно рассмотреть вопрос о прерывании или отмене терапии.

Пациенты с сопутствующими состояниями

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата Презиста® не изучалась у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат Презиста® противопоказан у пациентов с данной патологией. По причине повышения концентраций несвязанного дарунавира в плазме, препарат Презиста® следует применять с осторожностью у пациентов с легким или среднетяжелым нарушением функции печени.

Нарушение функции почек

Особых мер предосторожности или коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется. Так как дарунавир и ритонавир в значительной степени связываются с белками плазмы, маловероятно, что они будут в значимой степени выводиться при гемодиализе или перитонеальном диализе. Таким образом, особых мер предосторожности или коррекции дозы у данных пациентов не требуется.

Пациенты с гемофилией

Сообщалось об увеличении случаев кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз у пациентов с гемофилией типов А и В, получающих ингибиторы протеазы. У некоторых пациентов применялся дополнительный фактор VIII. Более чем в половине описанных случаев, терапия ингибиторами протеазы была продолжена или возобновлена, если применение препарата прерывалось. Предполагалось наличие причинной взаимосвязи, хотя механизм действия остается невыясненным. Таким образом, пациентов с гемофилией необходимо предупредить о вероятности повышения кровоточивости.

Вес и метаболические параметры

На фоне антиретровирусной терапии возможно увеличение веса и уровней липидов и глюкозы крови. Такие изменения могут быть отчасти связаны с типом лечения и стилем жизни. Что касается липидов, имеется несколько случаев, подтверждающих, что данный эффект связан с определенным типом лечения, в то время как, в отношении увеличения веса нет достоверных сведений, позволяющих связать данный эффект с какой-либо определенной терапией. С целью контроля уровня липидов и глюкозы в крови необходимо руководствоваться установленными правилами лечения ВИЧ-инфекции. Лечение нарушений липидного обмена следует проводить в соответствии с клинической практикой.

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза, в частности, отмечались у пациентов с распространенной ВИЧ-инфекцией и/или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обращаться к врачу при развитии ломоты и боли в суставах, тугоподвижности в суставах или затруднениях при движении.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета

У пациентов с ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунным дефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии, возможно развитие воспалительной реакции на асимптоматическую или остаточную оппортунистическую инфекцию и привести к тяжелым клиническим состояниям или ухудшению симптомов. Обычно, подобные реакции наблюдались в первые недели или месяцы от начала комбинированной антиретровирусной терапии. Отдельные примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованную и/или местную микобактериальную инфекцию и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii* (ранее известную как, *Pneumocystis carinii*). Необходимо проводить оценку любых воспалительных симптомов и, при необходимости, проводить лечение. Кроме этого, в клинических исследованиях с препаратом Презиста® в комбинации с ритонавиром в низких дозах отмечалась реактивация простого и опоясывающего герпеса.

Аутоиммунные нарушения, такие как, тиреотоксикоз, также были отмечены в условиях иммуновосстановительной терапии, однако, время возникновения таких нарушений варьибельно и может составлять много месяцев от начала терапии.

Взаимодействия с лекарственными препаратами

Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия с применением дарунавира в дозировке ниже рекомендованной. Имеется вероятность недооценки влияния на совместно применяемые лекарственные средства, в связи с чем рекомендуется проведение клинического мониторинга безопасности. Для получения полной информации о взаимодействии с другими лекарственными средствами см. раздел «Лекарственные взаимодействия».

Эфавиренз в комбинации с Презиста[®]/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки может приводить к субоптимальным концентрациям C_{min} дарунавира. При применении эфавиренза совместно с комбинацией Презиста[®]/ритонавир, следует применять Презиста[®]/ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки.

Таблетки Презиста[®] 600 мг содержат краситель sunset yellow FCF (E110), который может стать причиной аллергических реакций и запрещен к применению у детей.

У пациентов, получавших колхицин и сильные ингибиторы изофермента CYP3A и P-гликопротеина отмечались лекарственные взаимодействия, представлявшие угрозу для жизни и с летальным исходом.

Беременность

При принятии решения о применении антиретровирусных средств для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и в результате этого снижения риска вертикальной передачи инфекции новорожденному, следует принимать во внимание клинический опыт применения у беременных женщин.

Адекватные контролируемые исследования относительно влияния дарунавира на исход беременности у беременных женщин не проводились. Препарат Презиста[®] совместно с низкой дозой ритонавира должен применяться при беременности только в том случае, если ожидаемая польза от его применения оправдывает потенциальный риск.

У беременных женщин следует также соблюдать меры предосторожности в отношении совместно применяемых лекарственных средств, которые могут дополнительно снижать концентрации дарунавира.

Лактация

Достоверные данные о том, выделяется ли дарунавир с человеческим молоком, отсутствуют. Учитывая как возможность передачи ВИЧ-инфекции, так и возможность нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, женщин следует предупредить о том, что при применении препарата Презиста[®] ни при каких обстоятельствах не следует кормить грудью.

Фертильность

Данные по эффекту дарунавира на фертильность у человека отсутствуют.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Презиста® при совместном применении с низкой дозой ритонавира не оказывает или оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Тем не менее, у некоторых пациентов при применении режимов терапии, включающих препарат Презиста® при совместном применении с низкой дозой ритонавира, отмечалось головокружение, что необходимо учитывать при оценке способности пациента управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Опыт передозировки препаратом Презиста® при совместном применении с низкой дозой ритонавира у человека ограничен. Однократные дозы до 3200 мг дарунавира в виде раствора для приема внутрь и до 1600 мг дарунавира в таблетке в комбинации с ритонавиром применялись у здоровых добровольцев без развития нежелательных симптоматических эффектов.

Специфического антидота при передозировке препаратом Презиста® нет. Лечение передозировки препаратом Презиста® включает общую поддерживающую терапию, включая контроль показателей функций жизненно важных органов и наблюдение клинического состояния пациента. По показаниям, удаление неадсорбированного активного действующего вещества достигается рвотой, может применяться активированный уголь. Так как дарунавир в высокой степени связывается с белком, маловероятно, что диализ будет способствовать удалению активного действующего вещества.

Форма выпуска и упаковка

По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный алюминиевой пленкой, полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.

По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Янссен-Орто ЛЛС, Гурабо, Пуэрто-Рико

Упаковщик

Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия.

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com