

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «23» мая 2018 г.
№ N015145

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Презиста®

Торговое название

Презиста®

Международное непатентованное название

Дарунавир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 800 мг

Состав

Одна таблетка 800 мг содержит

активное вещество: дарунавира этанолат 867.28 мг (эквивалентно дарунавиру 800 мг),

вспомогательные вещества: гипромеллоза 2910 15 мПа·с, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат,

состав оболочки: краситель OPADRY® II темно-красный 85F150004 (поливиниловый спирт, частично гидролизированный; макрогол 3350, титана диоксид (E 171), тальк, железа диоксид красный (E 172)).

Описание

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой темно-красного цвета, с гравировкой «800» на одной стороне и «Т» на другой стороне.

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 взрослых добровольцев и пациентов с инфекцией ВИЧ 1 типа. Уровни концентрации дарунавира у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией были выше, чем у здоровых добровольцев. Повышение уровней концентрации дарунавира у пациентов с инфекцией ВИЧ-1 типа в сравнении со здоровыми добровольцами 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 СО) и повышался до 131 ± 49.91 (среднее \pm СО) 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 добровольцев 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 дарунавивр 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[®]/ритонавивр 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[®]/ритонавивр 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[®]/ритонавивр в дозах 800/100 мг один раз в день приводит к экспозиции дарунавира, сопоставимой с достигаемой у взрослых пациентов, получающих сочетание Презиста[®]/ритонавивр 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 дарунавире: 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 дарунавире* 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 дарунавире: 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 ¹⁴C-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 добровольцев. Тем не менее, концентрации не связанного дарунавир 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 дарунавир не изучался.

Беременность и постнатальный период

Воздействие общего дарунавир и ритонавир 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) дарунавир было меньше во время беременности по сравнению с постнатальным периодом, что связано с увеличением несвязанной фракции дарунавир во время беременности по сравнению с постнатальным периодом.

Фармакокинетические показатели общего дарунавир 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 дарунавир (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 дарунавир 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 дарунавир (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 в дозе 600/100 мг два раза в день во время второго триместра беременности, средние внутри-

индивидуальные значения общего дарунавир 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 дарунавир 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 внутри-индивидуальные значения общего дарунавир 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 дарунавир 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, E, 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

Определение детерминант снижения восприимчивости к дарунавир проводится в настоящее время.

Перекрестная резистентность

Кратное изменение полумаксимальной эффективной концентрации (FC) дарунавир составляла менее 10 для 90% из 3309 клинических изолятов, резистентных к ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквиновир и/или типранавир, показывая, что вирусы, резистентные к большинству ингибиторов протеазы, сохраняли чувствительность к дарунавир. 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® 800 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® 800 мг совместно с кобицистатом в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными лекарственными средствами показаны для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) у взрослых пациентов.

Таблетки Презиста® 800 мг могут применяться для обеспечения подходящего режима дозирования при лечении ВИЧ-1 инфекции у взрослых:

- ранее не получавших антиретровирусную терапию
- ранее получавших антиретровирусную терапию, без наличия 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+ $\geq 100 \times 10^6$ /л.

Таблетки Презиста® 800 мг, также, могут применяться для обеспечения подходящего режима дозирования при лечении ВИЧ-1 инфекции у детей с 12 лет и массой тела не менее 40 кг, соответствующих указанным выше критериям.

При принятии решения о терапии препаратом Презиста® 800 мг у подобных ранее получавших антиретровирусную терапию пациентов, необходимо руководствоваться результатами генотипического анализа.

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® 800 мг с кобицистатом или ритонавиром в низкой дозе в течение 30 минут после еды. Тип пищи не оказывает влияния на абсорбцию дарунавира.

Профиль взаимодействия дарунавира зависит от того, используется ли ритонавир или кобицистат для улучшения фармакокинетических свойств. Поэтому дарунавир может иметь различные противопоказания и рекомендации для совместно применяемых препаратов, в зависимости от применяемого усилителя фармакокинетических свойств.

Препарат Презиста® 800 мг следует всегда принимать внутрь с кобицистатом или низкой дозой ритонавира для улучшения фармакокинетических свойств препарата, и в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными средствами. До начала терапии препаратом Презиста® следует ознакомиться с инструкцией по

медицинскому применению лекарственного средства кобицистат или ритонавир, соответственно. Кобицистат не должен назначаться при использовании двухкратного режима приема суточной дозы и противопоказан для применения у детей.

Взрослые пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Рекомендуемая дозировка составляет 800 мг один раз в сутки в комбинации с кобицистатом 150 мг один раз в сутки или ритонавиром 100 мг один раз в сутки во время еды. Таблетки Презиста® 800 мг могут применяться для обеспечения однократного режима приема суточной дозы 800 мг.

Взрослые пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию

Рекомендуется применять следующий режим дозирования:

- В отношении пациентов, ранее проходивших антиретровирусную терапию, не имеющих 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+ $\geq 100 \times 10^6/\text{л}$, может применяться дозировка 800 мг один раз в сутки совместно с кобицистатом 150 мг один раз в сутки или ритонавиром 100 мг один раз в сутки во время еды. Таблетки Презиста® 800 мг могут применяться для обеспечения однократного режима приема суточной дозы 800 мг.
- В отношении всех других пациентов, ранее проходивших антиретровирусную терапию, или, если генотипирование ВИЧ-1 недоступно, рекомендуемая дозировка составляет 600 мг два раза в сутки совместно с ритонавиром 100 мг два раза в сутки во время еды.

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

Дети, ранее не получавшие антиретровирусную терапию (от 12 до 17 лет и с массой тела не менее 40 кг).

Рекомендуемая дозировка составляет 800 мг один раз в сутки совместно с ритонавиром 100 мг один раз в сутки во время еды. Доза кобицистата для применения с препаратом Презиста® 800 мг у детей младше 18 лет не установлена.

Дети, ранее получавшие антиретровирусную терапию (от 12 до 17 лет и с массой тела не менее 40 кг).

Доза кобицистата для применения с таблетками Презиста® 800 мг у детей младше 18 лет не установлена.

Рекомендуется применять следующий режим дозирования:

- В отношении пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, не имеющих 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+ $\geq 100 \times 10^6/\text{л}$, может применяться дозировка 800 мг один раз в день совместно с ритонавиром 100 мг один раз в день во время еды. Таблетки Презиста® 800 мг могут применяться для обеспечения однократного режима приема суточной дозы 800 мг.

- В отношении всех других пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, или, если генотипирование ВИЧ-1 недоступно, рекомендуемый режим дозирования описан в инструкции по медицинскому применению для таблеток Презиста® 600 мг.

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

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 среднетяжелым (класс В по Чайлд-Пью) нарушением функции печени, тем не менее препарат Презиста® у данных пациентов следует применять с осторожностью. Данные по фармакокинетике у пациентов с тяжелым (класс С по Чайлд-Пью) нарушением функции печени отсутствуют. Тяжелое нарушение функции печени может приводить к повышению уровней дарунавира 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 комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов с нарушением функции почек, коррекции дозы не требуется. Применение кобицистата у пациентов, находящихся на диализе не исследовалось, поэтому рекомендации по применению комбинации дарунавир/кобицистат у подобных пациентов отсутствуют.

Кобицистат ингибирует канальцевую секрецию креатинина и может привести к незначительному увеличению уровня креатинина и умеренному снижению клиренса креатинина. Таким образом, использование клиренса креатинина для оценки способности почечной элиминации может ввести в заблуждение. Следовательно, кобицистат, как усилитель фармакокинетических свойств дарунавира, не может применяться у пациентов с клиренсом креатинина менее 70 мл/мин, в случае, если совместно применяемое средство требует коррекции дозы на основе клиренса креатинина: например, эмтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксилфумарат или адефовира диповоксил.

Смотри инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат.

Дети, ранее получавшие антиретровирусную терапию (в возрасте от 12 до 17 лет и с массой тела не менее 40 кг)

Воздействие дарунавира на детей, ранее не получавших антиретровирусную терапию в возрасте от 12 до 17 лет и весом не менее 40

кг, получавших Презиста®/ритонавир в дозировке 800/100 мг один раз в день определялось и принято как находящееся в пределах терапевтического диапазона, установленного для взрослых, получавших Презиста®/ритонавир в дозировке 800/100 мг один раз в день. Соответственно, поскольку сочетание Презиста®/ритонавир в дозировке 800/100 мг один раз в день показан для применения у взрослых пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию и не имеющих мутаций, связанных с устойчивостью к дарунавиру* с плазменной концентрацией РНК ВИЧ-1 <100 000 копий/мл и количеством клеток CD4 + $\geq 100 \times 10^6$ /л, такое же показание при приеме однократной суточной дозы 800 мг таблеток Презиста® может применяться для детей, ранее получавших антиретровирусную терапию в возрасте от 12 до 17 лет и массой тела не менее 40 кг. Доза дарунавира в сочетании с кобицистатом в данной группе пациентов не установлена.

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

Таблетки Презиста® 800 мг не рекомендованы для применения у детей младше 12 лет и массой тела менее 40 кг.

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 при однократном режиме приема суточной дозы таблеток Презиста® 400 мг и 800 мг в сочетании с кобицистатом или ритонавиром в течение 12 часов от обычного времени приема препарата, следует рекомендовать пациентам принять назначенную дозу препарата Презиста® и кобицистата или ритонавира как можно скорее совместно с пищей. Если с обычного момента приема пропущенной дозы прошло более 12 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 кобицистата или ритонавира, и рекомендуемом интервале приема около 24 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, некроз, диарея, гепатит и гипертермия (лихорадка).

В 96-и недельном анализе профиль безопасности комбинации Презиста®/ритонавир 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 участников исследования, ранее проходивших лечение, за исключением тошноты, которая отмечалась чаще у участников исследования, ранее не проходивших лечение. Это обусловлено тошнотой легкой степени тяжести. Новые данные по безопасности не были получены в 192-х недельном анализе участников исследования, ранее не проходивших лечение, у которых средняя продолжительность лечения комбинацией Презиста®/ритонавир в дозировке 800/100 мг один раз в сутки составила 162.5 недели.

Во время клинических испытаний III фазы GS-US-216-130 с применением комбинации дарунавир/кобицистат (N = 313 ранее принимавших и ранее не принимавших лечение пациентов), 66.5% пациентов испытывали, по крайней мере, одну побочную реакцию. Средняя продолжительность лечения составляла 58.4 недели. Побочные реакции, отмечавшиеся наиболее часто, были: диарея (28%), тошнота (23%) и сыпь (16%). Отмечавшиеся серьезные побочные реакции были: сахарный диабет, гиперчувствительность (лекарственная), воспалительный синдром восстановления иммунитета, сыпь и рвота.

Информацию о кобицистате необходимо прочитать в инструкции по медицинскому применению кобицистата.

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 $< 1/10$)

- липодистрофия (включая липогипертрофию, липодистрофию, липоатрофию), 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 липопротеидов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение лактатдегидрогеназы крови

- депрессия, дезориентация, тревога, нарушение сна, аномальные сновидения, кошмары, снижение либидо

- летаргия, парестезия, гипостезия, дисгевзия, нарушение внимания, нарушения 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 липазы, отрыжка, дизестезия полости рта

- гепатит, цитолитический гепатит, печеночный стеатоз, гепатомегалия, повышение трансаминаз, повышение аспартатаминотрансферазы, повышение билирубина в сыворотке крови, повышение щелочной фосфатазы в сыворотке крови, повышение гамма-глутамилтрансферазы

- сосудистый отек, генерализованная сыпь, аллергический дерматит, крапивница, экзема, эритема, гипергидроз, ночной пот, алопеция, угри, сухость кожи, пигментация ногтей

- миалгия, остеонекроз, мышечные спазмы, мышечная слабость, артралгия, боль в конечности, остеопороз, повышение креатинфосфокиназы в крови

- острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, нефролитиаз, повышение 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, остеонекроз*
- усталость
- повышение креатинина крови

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- воспалительный синдром восстановления иммунитета
- острый панкреатит
- гепатит*, цитолитический гепатит*
- 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 легкой или среднетяжелой, часто развивалась в первые четыре недели терапии и разрешалась при продолжении применения препарата. В случаях тяжелых кожных реакций, см. предупреждение в разделе «Особые указания». В клиническом испытании в одной группе при применении дарунавира 800 мг один раз в день в сочетании с кобицистатом 150 мг один раз в день и других антиретровирусных препаратов, 2.2% пациентов прекратили лечение из-за сыпи.

При проведении программы клинической разработки ралтегравира у пациентов, ранее получавших лечение, сыпь независимо от причины, наиболее часто отмечалась при режимах терапии Презиста® + ралтегравир в сравнении с режимами терапии Презиста® без ралтегравира или ралтегравир 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.

Липодистрофия

Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциировалась с перераспределением жировой ткани (липодистрофия) у пациентов с ВИЧ, включая снижение подкожной жировой клетчатки на периферии и в области лица, повышение количества интра-абдоминального и висцерального жира, гипертрофию молочных желез и накопление дорсовисцерального жира («горб бизона»).

Метаболические нарушения

Комбинированная антиретровирусная терапия также ассоциировалась с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия и гиперлактатемия.

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 оппортунистическую инфекцию. Аутоиммунные нарушения (такие как болезнь Грейвса), также были отмечены; в то же время, отмечавшееся время до развития симптомов нарушения очень варьирует, поскольку они 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 протеаз.

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

Из 1968 пациентов, ранее получавших лечение, получавших лечение препаратом Презиста® в комбинации с ритонавиром в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки, у 236 пациентов отмечалось ко-инфекционирование 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 более 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 прочими антиретровирусными препаратами.

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

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любым компонентам препарата

- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью)

Совместное применение с любым из следующих лекарственных средств противопоказано, принимая во внимание ожидаемое снижение плазменных концентраций дарунавира, ритонавира и кобицистата и вероятность снижения терапевтического эффекта.

При применении дарунавира как с кобицистатом так и с ритонавиром:

- совместное применение с комбинированным препаратом лопинавир/ритонавир

- совместное применение с сильными индукторами CYP3A: рифампицин и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Совместное применение приводит к снижению плазменных концентраций дарунавира, ритонавира и кобицистата, что может привести к потере терапевтического эффекта и возможному развитию резистентности.

При применении дарунавира с кобицистатом (не применимо при комбинировании дарунавира с ритонавиром):

- дарунавир, усиленный кобицистатом является более чувствительным к индукции CYP3A, в отличие от дарунавира усиленного ритонавиром. Противопоказано одновременное применение дарунавира с сильными индукторами CYP3A, так как это может привести к снижению концентрации кобицистата и дарунавира и потере терапевтического эффекта. К сильным индукторам CYP3A относятся, например, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.

Дарунавир, усиленный ритонавиром или кобицистатом ингибирует выведение активных субстанций, клиренс которых во многом определяется изоферментом CYP3A, что приводит к повышенным концентрациям совместно применяемых лекарственных средств. В связи с этим, противопоказано совместное применение с лекарственными средствами, повышение плазменной концентрации которых может вызывать серьезные и/или угрожающие жизни побочные эффекты (применимо к дарунавире, усиленному как кобицистатом, так и ритонавиром). К таким препаратам 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)
- цизаприд (средства, улучшающие моторику желудочно-кишечного тракта)
- пимозид, кветиапин, сертиндол (антипсихотики/нейролептики)
- триазолам, мидазолам для приема внутрь (седативные/снотворные)
- силденафил - при лечении легочной артериальной гипертензии, аванафил (ингибиторы PDE-5)
- симвастатин и ловастатин (ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктазы)
- тикагрелор (антитромбоцитарные)
- детский возраст до 12 лет и масса тела менее 40 кг.

Лекарственные взаимодействия

Профиль взаимодействия дарунавира может отличаться в зависимости от применяемого усилителя фармакокинетических свойств, ритонавира или кобицистата. Рекомендации, относительно совместного применения дарунавира с другими лекарственными средствами могут отличаться в зависимости от того, каким средством усиливается дарунавир, ритонавиром или кобицистатом и, также, следует соблюдать осторожность в начальный период лечения, при переводе с ритонавира на кобицистат.

Лекарственные средства, которые влияют на концентрацию дарунавира (с усилителем фармакокинетических свойств ритонавиром)

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 этих лекарственных средств и дарунавира, что в результате может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности. Противопоказаны следующие индукторы изофермента CYP3A: рифампицин, зверобой продырявленный и лопинавир.

Совместное применение дарунавира и ритонавира с другими лекарственными средствами, являющимися ингибиторами изофермента CYP3A может привести к снижению клиренса дарунавира и ритонавира, что в свою очередь может привести к повышенным концентрациям дарунавира и ритонавира в плазме. Совместное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A не рекомендуется и требует особых мер предосторожности, подобные взаимодействия описаны в таблице взаимодействий, приведенной ниже (например, индинавир, системные азолы, такие как, кетоконазол и клотримазол).

Лекарственные препараты, которые влияют на концентрацию дарунавира (с усилителем фармакокинетических свойств кобицистатом)

Дарунавир и кобицистат метаболизируются CYP3A, и поэтому совместное применение с индукторами CYP3A может привести к субтерапевтической концентрации дарунавира в плазме. Дарунавир, усиленный кобицистатом более чувствителен к индукции CYP3A, в сравнении с дарунавиром, усиленным ритонавиром: совместное применение комбинации дарунавир/кобицистат с лекарственными средствами, которые являются сильными индукторами CYP3A (например, зверобой, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) противопоказано.

Совместное применение комбинации дарунавир/кобицистат со слабыми или умеренными индукторами CYP3A (например, эфавиренз, этравирин, невирапин, боцепревир, телапревир, флутиказон и бозентан) не рекомендуется (см. таблицу взаимодействий ниже).

Такие же рекомендации относятся для совместного применения с сильными ингибиторами CYP3A4 и зависят от используемого для усиления фармакокинетических свойств дарунавира средства, ритонавира или кобицистата (см. раздел выше).

Лекарственные средства, на активность которых влияет применение дарунавира, усиленного ритонавиром

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.

Дарунавир при совместном применении с низкой дозой ритонавира не должен 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. Кобицистат в дозе 150 мг, принимаемый с дарунавиром в дозе 800 мг один раз в день улучшает фармакокинетические параметры дарунавира сопоставимо с ритонавиром. Таким образом, дарунавир должен применяться только в сочетании с усилителем фармакокинетических свойств.

Клиническое исследование с использованием лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментами цитохрома P450 CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 показало повышение активности изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 и ингибирование активности изофермента CYP2D6 в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир, что может быть связано с применением низкой дозы ритонавира. Совместное применение

дарунавир и ритонавир 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 дарунавир и ритонавир 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 дарунавир и ритонавир 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.

Ритонавир ингибирует транспортные белки P-gp, OATP1B1 и OATP1B3, и совместное применение с субстратами данных транспортных белков может привести к увеличению концентрации в плазме этих соединений (например, дабигатрана этексилат, дигоксин, статины и бозентан, см. таблицу взаимодействий ниже).

Лекарственные препараты, на активность которых влияет применение дарунавир, усиленного кобицистатом

Рекомендации по применению дарунавир совместно ритонавиром являются применимыми и в случае применения дарунавир, усиленного кобицистатом, в отношении субстратов CYP3A4, CYP2D6, P-гликопротеина, OATP1B1 и OATP1B3. Улучшение фармакокинетических параметров дарунавир при применении кобицистата 150 мг с дарунавиром 800 мг один раз в день, сравнимо с таковыми при применении дарунавир с ритонавиром.

В отличие от ритонавир, кобицистат не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C, CYP2C19 или UGT1A1. Для получения дополнительной информации о кобицистате, изучите инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат.

Таблица взаимодействий

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых.

Несколько исследований взаимодействий (обозначены # в таблице ниже) были выполнены с использованием доз дарунавир 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.

Профиль взаимодействия с дарунавиром зависит от применяемого фармакокинетического усилителя, ритонавира или кобицистата. Поэтому дарунавир может иметь различные рекомендации для совместно применяемых препаратов, в зависимости от того, применяется ли он совместно ритонавиром или кобицистатом. Исследования взаимодействия, представленные в таблице не выполнялись для дарунавира усиленного кобицистатом. Те же рекомендации применимы, если не указано иное. Для получения дополнительной информации о кобицистате, изучите инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат.

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%.

В таблице ниже указывается определенный усилитель фармакокинетических свойств в случае, если рекомендации отличаются. Когда рекомендация для препарата Презиста[®] идентична как при совместном применении с низкой дозой ритонавира так и при совместном применении с кобицистатом, используется термин «усиленная Презиста[®]»

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВКАМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ		
Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Взаимодействие Геометрическое среднее изменение (%)	Рекомендации в отношении совместного применения
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВ ВИЧ		
<i>Ингибиторы переноса цепи интегразы</i>		
Долутегравир	долутегравир AUC \downarrow 22% долутегравир C _{24ч} \downarrow 38% долутегравир C _{max} \downarrow 11% дарунавир \leftrightarrow * * с использованием сравнений между исследованиями к историческим фармакокинетическим данным	Усиленная Презиста [®] 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} \downarrow 17% дарунавир C _{max} \leftrightarrow	При комбинированном применении препарата Презиста [®] с низкой дозой ритонавира (600/100 мг 2 р/д) с элвитегравиром, доза элвитегравира должна составлять 150 мг 1 р/д. Применение препарата Презиста [®] с кобицистатом не следует комбинировать с антиретровирусными средствами, требующими улучшения

		<p>фармакокинетических свойств, поскольку рекомендации по дозированию для таких комбинаций отсутствуют.</p> <p>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.</p>
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. Усиленную Презиста® с 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} ↔	Усиленная Презиста® и диданозин могут применяться без корректировки дозы. Диданозин следует принимать натощак, следовательно, его следует принимать за час до или через два часа после приема усиленной Презиста®.
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)	<p>Может быть показан мониторинг почечной функции, при назначении усиленной Презиста® в комбинации с тенофовиром пациентам с сопутствующим общим или почечным заболеванием или пациентам, принимающим нефротоксические препараты.</p> <p>Применение препарата Презиста® с кобицистатом понижает клиренс креатинина. См. раздел «Особые указания» если клиренс креатинина используется для коррекции дозы тенофовира.</p>
Абакавир	Не исследовались. Ввиду	Усиленная Презиста® может

<p>Эмтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин</p>	<p>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 лекарственных препаратов и усиленной Презиста®.</p>	<p>применяться с этими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы без корректировки дозы.</p> <p>Применение препарата Презиста® с кобицистатом понижает клиренс креатинина. См. раздел «Особые указания» если клиренс креатинина используется для коррекции дозы эмтрицитабина и ламивудина.</p>
<p>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы(ННИОТ)</p>		
<p>Эфавиренз 600 мг один раз в сутки</p>	<p>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 CYP3A) (↓ эфавиренз от ингибирования CYP3A)</p>	<p>Клинический мониторинг на предмет токсичности со стороны центральной нервной системы, связанной с повышением воздействия эфавиренза, может быть показан, когда препарат Презиста®, одновременно применяемый с низкой дозой ритонавира, применяется в комбинации с эфавирензом.</p> <p>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.</p> <p>Не рекомендуется совместное применение с комбинацией Презиста®/кобицистат.</p>
<p>Этравирин 100 мг два раза в сутки</p>	<p>этравирин AUC ↓ 37% этравирин C_{min} ↓49% этравирин C_{max} ↓32% дарунавир AUC ↑ 15% дарунавир C_{min} ↔ дарунавир C_{max} ↔</p>	<p>Препарат Презиста®, принимаемый одновременно с низкой дозой ритонавира и этравиринном в дозировке 200 мг два раза в сутки, может приниматься без корректировки дозы.</p> <p>Не рекомендуется совместное</p>

		применение с комбинацией Презиста [®] /кобицистат.
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 одновременно с низкой дозой ритонавира и невирапином, может приниматься без корректировки дозы. Не рекомендуется совместное применение с комбинацией Презиста [®] /кобицистат.
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} ↔	Усиленная Презиста [®] с рилпивиринотом может приниматься без корректировки дозы.
Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ – без дополнительного совместного применения низкой дозы ритонавира †		
Атазанавир 300 мг один раз в сутки	атазанавир AUC ↔ атазанавир C _{min} ↑ 52% атазанавир C _{max} ↓ 1 % # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C _{min} ↔ # дарунавир C _{max} ↔ Атазанавир: сравнение атазанавира/ ритонавира в дозировке 300/100 мг один раз в сутки с атазанавиром 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 с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг два раза в сутки в комбинации с атазанавиром в дозировке 300 мг один раз в сутки.	Препарат Презиста [®] , принимаемый одновременно с низкой дозой ритонавира и атазанавиром, может приниматься без корректировки дозы. Презиста [®] при совместном применении с кобицистатом не должна использоваться в сочетании с другим антиретровирусным агентом, требующим усиления фармакокинетических свойств посредством совместного применения с ингибитором СУР3А4.
Индинавир 800 мг два раза в сутки	индинавир AUC ↑ 23% индинавир C _{min} ↑ 125% индинавир C _{max} ↔ # дарунавир AUC ↑ 124% # дарунавир C _{min} ↑ 44% # дарунавир C _{max} ↑ 11%	При применении в комбинации с препаратом Презиста [®] , одновременно принимаемым с низкой дозой ритонавира, корректировка дозы индинавира с 800 мг два раза в сутки на 600 мг два раза в сутки может оправдать

	<p>Индинавир: сравнение индинавира/ ритонавира в дозировке 800/100 мг два раза в сутки с ндинавиром/ дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 800/400/100 мг два раза в сутки.</p> <p>Дуранавир: сравнение дуранавира/ ритонавира в дозировке 400/100 мг два раза в сутки с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг в комбинации с индинавиром в дозировке 800 мг два раза в сутки.</p>	<p>себя в случае непереносимости.</p> <p>Презиста® при совместном применении с кобицистатом не должна использоваться в сочетании с другим антиретровирусным агентом, требующим усиления фармакокинетических свойств посредством совместного применения с ингибитором СУРЗА4.</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% саквинавир C_{min} ↓ 18% саквинавир C_{max} ↓ 6%</p> <p>Саквинавир: сравнение саквинавира/ ритонавира в дозировке 1000/100 мг два раза в сутки 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 с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг в комбинации с саквинавиром в дозировке 1 000 мг два раза в сутки.</p>	<p>Не рекомендуется комбинировать препарат Презиста®, одновременно принимаемый с низкой дозой ритонавира, с саквинавиром.</p> <p>Презиста® при совместном применении с кобицистатом не должна использоваться в сочетании с другим антиретровирусным агентом, требующим усиления фармакокинетических свойств посредством совместного применения с ингибитором СУРЗА4.</p>
<p><i>Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ – при совместном применении с низкой дозой ритонавира</i></p>		
<p>Лопинавир/ ритонавир 400/100 мг два раза в сутки</p>	<p>лопинавир AUC ↑ 9% лопинавир C_{min} ↑ 23 % лопинавир C_{max} ↓ 2% дарунавир AUC ↓ 38% ‡ дарунавир C_{min} ↓ 51% ‡ дарунавир C_{max} ↓ 21% ‡ лопинавир AUC ↔ лопинавир C_{min} ↑ 13% лопинавир C_{max} ↑ 11% дарунавир AUC ↓ 41%</p>	<p>Ввиду повышения концентрации (AUC) дарунавира на 40%, соответствующие дозы комбинации не были установлены. Следовательно, одновременное применение усиленной Презиста® с комбинированным препаратом лопинавир/ритонавир противопоказано.</p>
<p>Лопинавир/</p>		

ритонавир 533/133.3 мг два раза в сутки	дарунавир C_{\min} ↓ 55% дарунавир C_{\max} ↓ 21% ‡ основываясь на ненормализованных значениях дозы	
АНТАГОНИСТЫ CCR5		
Маравирик 150 мг два раза в сутки	маравирик AUC ↑ 305% маравирик C_{\min} ND маравирик C_{\max} ↑ 129% Концентрации дарунавира, ритонавира соответствовали историческим данным	Доза маравирока должна составлять 150 мг два раза в сутки при одновременном применении с усиленной Презиста®.
АНЕСТЕТИКИ		
Алфентанил	Не изучено. Метаболизм алфентанила опосредуется CYP3A, и может таким образом ингибироваться усиленной Презист®.	Совместное применение с усиленной Презиста® может потребовать снижения дозы алфентанила и мониторинг рисков продолжительного или отсроченного угнетения дыхания.
АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ/ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон Амиодарон Бепридил Дронедарон Лидокаин (системный) Хинидин Ранолазин	Не исследовано. Предполагается, что усиленная Презиста® будет повышать плазменные концентрации антиаритмических средств. (ингибция CYP3A)	Рекомендуется соблюдать осторожность и проводить контроль терапевтических концентраций данных противоаритмических средств, при наличии, при совместном применении с усиленной Презиста®. Противопоказано совместное применение усиленной Презиста® с амиодароном, бепридилом, дронедароном, системным лидокаином, хинидином или ранолазином.
Дигоксин однократная доза 0.4 мг	дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C_{\min} ND дигоксин C_{\max} ↑ 29% (↑дигоксин от предполагаемого ингибирования P-gp)	При условии, что дигоксин имеет узкий терапевтический индекс, рекомендуется, чтобы минимально возможная доза дигоксина изначально назначалась при его назначении пациентам, принимающим усиленную Презиста®. Дозу дигоксина следует титровать с осторожностью для получения необходимого клинического эффекта при оценке общего клинического состояния пациента.
АНТИБИОТИКИ		
Кларитромицин 500 мг два раза в	кларитромицин AUC ↑ 57 %	Следует проявлять осторожность при комбинировании

сутки	<p>кларитромицин C_{min} ↑ 174%</p> <p>кларитромицин C_{max} ↑ 26%</p> <p>#дарунавир AUC ↓ 13%</p> <p>#дарунавир C_{min} ↑ 1%</p> <p>#дарунавир C_{max} ↓ 17%</p> <p>Концентрации 14-ОН-кларитромицина не обнаруживались при комбинировании с препаратами Презиста®/ритонавир. (↑кларитромицин от ингибирования CYP3A и возможного ингибирования P-gp)</p>	<p>кларитромицина с усиленной Презиста®.</p> <p>При терапии у пациентов с почечной недостаточностью следует изучить инструкцию по медицинскому применению кларитромицина относительно рекомендованной дозы.</p>
ПРОТИВОКОАГУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА		
Апиксабан Дабигатрана этексилат Ривароксабан	<p>Не изучено. Совместное применение усиленной Презиста® с данными антикоагулянтами может привести к увеличению концентрации антикоагулянта. (ингибция CYP3A и/или P-gp)</p>	<p>Совместное применение усиленной Презиста® и данных антикоагулянтов не рекомендуется.</p>
Варфарин	<p>Не исследовался. Концентрации варфарина могут измениться при одновременном применении с дарунавиром с низкой дозой ритонавира.</p>	<p>Рекомендуется, чтобы международный нормализационный индекс (INR) контролировался при комбинировании варфарина с усиленной Презиста®.</p>
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Фенобарбитал Фенитоин	<p>Не исследовались. Фенобарбитал и фенитоин понижают концентрацию дарунавир в плазме (индукция ферментов CYP450)</p>	<p>Препарат Презиста®, одновременно принимаемый с низкой дозой ритонавира, не должен применяться в комбинации с этими препаратами.</p> <p>Применение данных средств с комбинацией Презиста®/кобицистат противопоказано.</p>
Карбамазепин 200 мг два раза в сутки	<p>карбамазепин AUC ↑ 45%</p> <p>карбамазепин C_{min} ↑ 54%</p> <p>карбамазепин C_{max} ↑ 43%</p> <p>дарунавир AUC ↔</p> <p>дарунавир C_{min} ↓ 15%</p> <p>дарунавир C_{max} ↔</p>	<p>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</p>

		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		
Пароксетин 20 мг 1 р/д Сетралин 50 мг 1 р/д	<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>В отличие от этих данных для Презиста®/ритонавир, комбинация Презиста®/кобицистат может увеличивать концентрации в плазме этих антидепрессантов (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).</p>	При совместном применении антидепрессантов с усиленной Презиста®, рекомендуется титрование дозы антидепрессанта на основе клинической оценки терапевтического ответа антидепрессанта. Кроме того, пациенты на стабилизированной дозе этих антидепрессантов, которые начинают лечение усиленной Презиста® должны наблюдаться на изменение терапевтического ответа антидепрессанта.
Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	Совместное применение усиленной Презиста® и этих антидепрессантов может привести к повышению концентрации антидепрессантов. (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).	Рекомендуется проведение клинического мониторинга при совместном применении усиленной Презиста® с данными антидепрессантами, а также может потребоваться коррекция дозы антидепрессанта.
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Метформин	Не изучено. На основании теоретических предположений Презиста® при совместном применении с кобицистатом может увеличивать концентрации метформина в плазме крови. (ингибирование MATE1)	Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом и коррекция дозы метформина у пациентов, которые принимают Презиста® совместно с кобицистатом. (не применимо при применении Презиста® с ритонавиром).
ФУНГИЦИДЫ		

Вориконазол	Исследования не проводились. Ритонавир может снижать концентрацию вориконазола в плазме (индукция фермента CYP450). Концентрация вориконазола может повышаться или понижаться при применении Презиста® совместно с кобицистатом. (ингибция фермента CYP450).	Вориконазол не следует комбинировать с усиленной Презиста®, 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 при комбинированном применении с усиленной Презиста®. Если требуется одновременное применение, суточная доза кетокконазола не должна превышать 200 мг.
Флуконазол Позаконазол	Не изучено. Усиленная Презиста® может увеличить концентрации противогрибковых средств в плазме (ингибирование P-gp), а также, позаконазол или флуконазол могут повысить концентрации дарунавира. (ингибирование CYP3A)	Рекомендуется соблюдать меры предосторожности и осуществлять клинический контроль.
Итраконазол	Исследования не проводились. Одновременное систематическое применение итраконазола и усиленной Презиста®, может повысить концентрацию дарунавира и итраконазола. (ингибирование CYP3A)	Рекомендуется проявлять осторожность и проводить клинический мониторинг. Если требуется одновременное применение, суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг.
Клотримазол	Исследования не проводились. Одновременное систематическое применение клотримазола с усиленной Презиста® может повысить концентрацию дарунавира и/или	Рекомендуется проявлять осторожность и проводить клинический мониторинг, когда требуется одновременное применение с клотримазолом.

	клотримазола в плазме. Дарунавир AUC _{24h} ↑ 33% (основываясь на фармакокинетической модели популяции)	
СРЕДСТВА ПРОТИВ ПОДАГРЫ		
Колхицин	Исследования не проводились. Одновременное применение колхицина с усиленной Презиста® может повысить концентрацию колхицина.	Рекомендуется снизить дозировку колхицина или прекратить лечение колхицином у пациентов с нормальной функцией печени и почек, если требуется лечение усиленной Презиста®. Противопоказано применение у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью колхицина с усиленной Презиста®.
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% люмефантрин C _{min} ↑ 126% люмефантрин C _{max} ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 13% дарунавир C _{max} ↔	Комбинация усиленной Презиста® и артемизинина/люмефантрина может применяться без корректировки дозы; однако, ввиду повышения концентрации люмефантрина, такая концентрация должна применяться с осторожностью.
ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА		
Рифампицин Рифапентин	Исследования не проводились. Рифампицин и рифапентин являются сильными индукторами СУР3Аи показали себя как вызывающие существенное понижение концентрации других ингибиторов протеазы, что приводит к вирусологической неудаче и развитию устойчивости (индукция фермента СУР450). Во время попыток превзойти понижение концентрации путем повышения дозы других ингибиторов протеазы с низкой дозой ритонавира, была отмечена	Комбинированное применение рифапентина и усиленной Презиста® не рекомендуется. Комбинированное применение рифампицина и усиленной Презиста® противопоказано.

	<p>высокая частота появления реакций со стороны печени при применении рифампицина.</p>	
<p>Рифабутин 150 мг через день</p>	<p>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-десацетил метаболит)</p> <p>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 сутки) примерно с 10-и кратным повышением суточной концентрации активного метаболита «25-О-десацетилрифабутин». Помимо этого, показатель AUC у суммы активных частей рифабутина (исходное лекарственное вещество + 25-О-десацетил метаболит) увеличился в 1.6 раза, в то время как показатель C_{max} остался сопоставимым. Данные по сравнению с эталонной дозой 150 мг один раз в сутки отсутствуют.</p> <p>(Рифабутин является индуктором и субстратом CYP3A). Повышение общей концентрации дарунавира отмечалось,</p>	<p>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, 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>

	когда препарат Презиста [®] , принимаемый совместно с 100 мг ритонавира, применялся одновременно с рифабутином (150 мг через день).	
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкристин Эверолимус	Не изучено. Ожидается что усиленная Презиста [®] вызовет повышение концентрации в плазме данных противоопухолевых средств. (ингибирование CYP3A)	Концентрации данных лекарственных средств могут увеличиться при совместном применении с усиленной Презиста [®] в результате привести к увеличению потенциала для провления побочных эффектов, обычно связанных с этими средствами. Следует соблюдать осторожность при комбинировании одного из данных противоопухолевых средств с усиленной Презиста [®] Совместное применение эверолимуса и усиленной Презиста [®] не рекомендуется.
АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА		
Тикагрелор	Не изучено. Совместное применение с усиленной Презиста [®] может привести к существенному увеличению воздействия на тикагрелор.	Совместное применение усиленной Презиста [®] с тикагрелором не рекомендуется. Рекомендуется использовать другие антиромбоцитарные средства, которые не зависят от ингибирования или индуцирования CYP (например, празугрел).
АНТИПСИХОТИКИ/НЕЙРОЛЕПТИКИ		
Кветиапин	Не изучено. Ожидается что усиленная Презиста [®] вызовет повышение концентрации в плазме данных антипсихотических средств. (ингибирование CYP3A)	Совместное применение усиленной Презиста [®] и кветиапина противопоказано, поскольку это может увеличить тоскичность, связанную с приемом кветиапина. Повышенные концентрации кветиапина в плазме крови могут привести к коме.
Перфеназин Рisperидон Тиоридазин Пимозид Сертиндол	Не изучено. Ожидается что усиленная Презиста [®] вызовет повышение концентрации в плазме данных антипсихотических средств. (ингибирование CYP2D6 и/или Р-гликопротеина)	Может потребоваться снижение дозы данных лекарственных средств при совместном применении с усиленной Презиста [®] . Совместное применение усиленной Презиста [®] и пимозиды или

		сертиндола противопоказано.
β-БЛОКАТОРЫ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не изучено. Ожидается что усиленная Презиста® вызовет повышение концентрации в плазме данных β-блокаторов. (ингибирование CYP2D6)	Рекомендуется осуществлять клинический мониторинг при совместном применении β-блокаторов с усиленной Презиста®. Следует рассмотреть возможность снижения дозы β-блокаторов.
БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛЬЦЕВ		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Исследования не проводились. Усиленная Презиста® 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 усиленной Презиста®.
КОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Флутиказон Будесонид	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 здоровыми участниками 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 ожидать при ингаляции флутиказоном. Общие кортикостероидные эффекты, в том числе гипердренокортицизм и подавлении функции надпочечника, сообщались пациентами, принимающими ритонавир одновременно с ингаляцией или интраназальным применением флутиказона; это может происходить также с другими	Не рекомендуется одновременно применять эти кортикостероиды с усиленной Презиста® только если потенциальная польза от лечения не превосходит риск общего действия кортикостероидов. Следует рассмотреть снижение дозы кортикостероидов с тщательным мониторингом локальных и общих эффектов или переход на кортикостероид, который не является субстратом CYP3A (к примеру, беклометазон). Помимо этого, в случае отмены кортикостероидов, может потребоваться постепенное снижение дозы в течение длительного времени.

	кортикостероидами, метаболизируемыми через путь P4503A, к примеру, будесонид. Действие высокой общей концентрации флутиказона на уровне ритонавира в плазме остается неизвестным.	
Дексаметазон (с системным действием)	Исследования не проводились: дексаметазон может понижать концентрацию дарунавира в плазме. (индуцирование CYP3A)	Дексаметазон с общим действием следует применять с осторожностью при его комбинировании с усиленной Презиста®.
Преднизон	Исследования не проводились. Усиленная Презиста® может повысить концентрацию преднизона в плазме (ингибирование CYP3A)	Совместное применение усиленной Презиста® с низкой дозой ритонавира и преднизона может повышать риск развития системных эффектов кортикостероидов, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников. Рекомендуется осуществлять клинический мониторинг при совместном применении усиленной Презиста® с кортикостероидами.
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА		
Бозентан	Исследования не проводились. Одновременное применение бозентана и усиленной Презиста® может повысить концентрацию бозентана в плазме. Ожидается, что бозентан будет понижать плазменные концентрации дарунавира и/или его усилителя фармакокинетических свойств. (индуцирование CYP3A)	При одновременном применении с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира, следует следить за переносимостью бозентана пациентами. Совместное применение препарата Презиста® с кобициклатом и бозентаном не рекомендуется.
АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С		
Ингибиторы протеазы NS3-4A		
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%	Не рекомендуется одновременное применение усиленной Презиста® с теллапревиром.

	дарунавир C_{max} ↓ 40%	
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 одновременно применять с усиленной Презиста®.
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 симепревиrom с группой, принимавшей только симепревир в дозе 150 мг.	Не рекомендуется одновременное применение усиленной Презиста® с симепревиrom.
ПРЕПАРАТЫ НА ТРАВАХ		
Зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>)	Исследования не проводились. Ожидается, что зверобой понижает концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме. (индуцирование CYP450)	Не следует применять усиленную Презиста® одновременно с препаратами, содержащими зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>). Если пациент уже принимает зверобой, следует остановить прием зверобоя 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.
ИНГИБИТОРЫ РЕДУКТАЗЫ ГМГ-КОА		
Ловастатин Симвастатин	Исследования не проводились. Ожидается, что ловастатин и симвастатин имеют высокую концентрацию в плазме при одновременном применении с усиленной Презиста®. (Ингибирование CYP3A)	Повышенная концентрация ловастатина или симвастатина в плазме может вызвать миопатию, в том числе острый некроз скелетных мышц. Поэтому одновременное применение усиленной Презиста® с ловастатином и симвастатин противопоказано.
Аторвастатин	аторвастатин AUC ↑ 3-4	Если требуется одновременное

10 мг один раз в сутки	кратно аторвастатин $C_{\min} \uparrow = 5.5-10$ кратно аторвастатин $C_{\max} \uparrow = 2$ кратно # дарунавир	применение аторвастатина и усиленной Презиста® 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 $\uparrow 81\%*$ правастатин C_{\min} ND правастатин $C_{\max} \uparrow 63\%$ * пятикратное повышение отмечалось в ограниченной подгруппе участников исследования	В тех случаях, когда требуется одновременное применение правастатина и усиленной Презиста® рекомендуется начать с минимально возможной дозы правастатина и постепенно повышать ее до достижения клинического эффекта, одновременно контролируя безопасность.
Розувастатин 10 мг один раз в сутки	розувастатин AUC $\uparrow 48\%*$ розувастатин $C_{\max} \uparrow 144\%*$ * основываясь на опубликованных данных	В тех случаях, когда требуется одновременное применение розувастатина и усиленной Презиста® 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 \leftrightarrow # дарунавир $C_{\min} \leftrightarrow$ # дарунавир $C_{\max} \leftrightarrow$	Усиленная Презиста® может применяться одновременно с антагонистами рецептора H ₂ без корректировки дозы.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Эверолимус	Исследования не проводились. Концентрация циклоспорина, сиролимуса и такролимуса может повыситься при одновременном применении с усиленной Презиста®. (Ингибирование CYP3A)	Следует проводить терапевтический мониторинг иммунодепрессантов при одновременном применении с другими препаратами. Совместное применение эверолимуса и усиленной Презиста® не рекомендуется.
ИНГАЛИРУЕМЫЕ БЕТА-АГОНИСТЫ		
Сальметерол	Исследования не проводились. Одновременное применение сальметерола и	Не рекомендуется одновременное применение сальметерола и усиленной Презиста®. Комбинирование с сальметеролом

	усиленного дарунавира может повысить концентрацию сальметерола в плазме.	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% Презиста®/кобицистат может, наоборот, повысить плазменные концентрации метадона (см. инструкцию по медицинскому применению кобицистата).	Корректировка дозировки метадона не требуется при одновременном применении с усиленной Презиста®. Однако может потребоваться повышение дозы метадона при одновременном 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 одновременном применении с усиленной Презиста®, однако, рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг на предмет появления опиатной токсичности.
ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА НА БАЗЕ ЭСТРОГЕНОВ		
Этинилэстрадио л 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 одновременно с усиленной Презиста®. 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	В исследовании взаимодействия# была отмечена сопоставимая общая концентрация силденафила при однократном применении	Одновременное применение аванафила и усиленной Презиста® противопоказано. Одновременное применение ингибиторов PDE-5 в лечении эректильной дисфункции

Варденафил	100 мг силденафила в качестве монопрепарата и при однократном применении 25 мг силденафила совместно с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира.	одновременно с усиленной Презиста® должно выполняться с осторожностью. Если показано одновременное применение усиленной Презиста® 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. Одновременное применение силденафила или тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии и усиленной Презиста®, может привести к повышению концентрации силденафила или тадалафила в плазме. (ингибирование CYP3A).	Не была установлена безопасная и эффективная доза силденафила для лечения гипертензии легочной артерии, применяемая одновременно с усиленной Презиста®. Отмечается повышенный потенциал появления побочных реакций, связанных с приемом силденафила (включая нарушение зрения, гипотензию, длительную эрекцию и синкопу). Поэтому одновременное применение усиленной Презиста® и силденафила противопоказано при их применении в лечении гипертензии легочной артерии. Не рекомендуется одновременное применение тадалафила для лечения гипертензии легочной артерии с усиленной Презиста®.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОНОВОГО НАСОСА		
Омепразол 20 мг один раз в сутки	# дарунавир AUC ↔ # дарунавир C _{min} ↔ # дарунавир C _{max} ↔	Усиленная Презиста® может одновременно применяться с ингибиторами протонного насоса без корректировки дозы.
СЕДАТИВНЫЕ/СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА		
Буспирон Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам Мидазолам (парентеральный) Золдипем	Исследования не проводились. Седативные/снотворные средства метаболизируются существенным образом ферментом CYP3A. Одновременное применение с усиленной Презиста® может привести к значительному повышению концентрации этих лекарственных	Рекомендуется осуществлять клинический мониторинг при одновременном применении усиленной Презиста® седативными/снотворными средствами, также следует рассмотреть возможность снижения дозы седативного/снотворного средства.

<p>Мидазолам (пероральный) Триазолам</p>	<p>средств.</p> <p>Одновременное парентеральное применение мидазолама с усиленной Презиста® 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>Применение парентерального мидазолама и усиленной Презиста® 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> <p>Применение усиленной Презиста® с триазоламом и пероральным мидазоламом противопоказано.</p>
--	---	--

† Эффективность и безопасность применения препарата Презиста® с ритонавиром 100 мг 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. Должны быть приняты 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 кобицистатом или низкой дозой ритонавира для улучшения фармакокинетических свойств, и в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными средствами. До начала терапии препаратом Презиста® следует изучить инструкцию по медицинскому применению кобицистата или ритонавира, соответственно. Повышение дозы ритонавира в сравнении с рекомендованной в разделе «Способ применения и дозы» не оказывает значительного влияния на концентрации дарунавира. Не рекомендуется изменять дозу кобицистата или ритонавира. Дарунавир связывается преимущественно с $\alpha 1$ -кислым гликопротеидом. Данное связывание с белком зависит от концентрации, и является показателем насыщения связывания. Таким образом, нельзя исключить вероятность замещения 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, при РНК ВИЧ-1 100 000 копий/мл и более или количеством клеток CD4+ менее 100 клеток $\times 10^6$ /л. Комбинации с оптимизированным фоновым режимом, включающим ≥ 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® 800 мг не рекомендованы для применения у детей младше 12 лет с массой тела менее 40 кг.

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

В течение фазы клинической разработки (N=3 063), тяжелые кожные реакции, которые могут сопровождаться повышением температуры и/или повышением трансаминаз, отмечались у 0.4% пациентов. DRESS (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами) и синдром Стивенса-Джонсона отмечались редко (менее 0.1%), после выхода препарата на рынок 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 режимы терапии препаратом 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 сопутствующей противовирусной терапии гепатитов В или С, см. соответствующие инструкции по медицинскому применению данных лекарственных средств.

До начала терапии препаратом Презиста[®] в сочетании с кобицистатом или 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 кобицистатом или 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 кобицистатом или 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. Кобицистат не исследовался у пациентов, находящихся на диализе, в связи с этим,

рекомендации по применению комбинации дарунавир/кобицистат у данных пациентов отсутствуют.

Кобицистат снижает клиренс креатинина за счет ингибирования канальцевой секреции креатинина. Это необходимо учитывать при применении дарунавира с кобицистатом у пациентов, у которых предположительный клиренс креатинина используется для коррекции дозы совместно применяемых лекарственных средств (см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат).

В настоящее время недостаточно данных чтобы определить, связано ли совместное применение тенофовира дизопроксилфумарата и кобицистата с большим риском почечных побочных реакций по сравнению с режимами, которые включают тенофовира дизопроксилфумарат без кобицистата.

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.

Сахарный диабет/гипергликемия

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включая ингибиторы протеазы, отмечалось развитие или ухудшение состояния сахарного диабета или гипергликемии. У некоторых из данных пациентов гипергликемия была тяжелой и, в ряде случаев, также сопровождалась кетоацидозом. У многих пациентов отмечались сопутствующие клинические состояния, при некоторых из них требовалась терапия препаратами, связанными с развитием сахарного диабета или гипергликемии.

Перераспределение жировой ткани и метаболические нарушения

Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциировалась с перераспределением жировой ткани (липодистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Долгосрочные последствия данных явлений в настоящее время не установлены. Знания относительно механизмов развития являются неполными. Была высказана гипотеза о взаимосвязи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеаз и липоатрофией и НИОТ. Повышенный риск липодистрофии был связан с отдельными факторами, такими как более старший возраст, и факторами, связанными с препаратами, такими как большая длительность антиретровирусной терапии и сопутствующие метаболические нарушения. Клинический осмотр должен включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани. Следует учитывать необходимость

определения уровней липидов сыворотки и глюкозы крови натощак. Лечение липидных нарушений проводится по клиническим показаниям.

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 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 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*. Любые воспалительные симптомы должны оцениваться с проведением соответствующего лечения. Кроме этого, в клинических исследованиях препарата 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

Усилитель фармакокинетических свойств и совместно применяемые средства

Дарунавир имеет различные профили взаимодействия в зависимости от того, применяется ли он совместно с ритонавиром или кобицистатом:

- дарунавир, усиленный кобицистатом является более чувствительным к индукции CYP3A: одновременное применение комбинации дарунавир/кобицистат и сильных индукторов CYP3A противопоказано, и не рекомендуется одновременное применение со слабыми и умеренными индукторами CYP3A. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и дарунавир/кобицистат с препаратами лопинавир/ритонавир, рифампицин и растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный, *Hypericum perforatum*, противопоказано.

- в отличие от ритонавира, кобицистат не оказывает индуцирующих эффектов на ферменты или транспортные белки. При переводе с ритонавира на кобицистат, следует соблюдать осторожность в течение

первых двух недель лечения комбинацией дарунавир/кобицистат, особенно если дозы совместно принимаемых лекарственных средств титровались или корректировались во время применения ритонавира в качестве усилителя. В этих случаях может потребоваться снижение дозы совместно принимаемого лекарственного средства.

Препарат эфавиренз в комбинации с препаратом Презиста[®]/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки может приводить к субоптимальным концентрациям C_{min} дарунавира. При применении препарата эфавиренз совместно с комбинацией Презиста[®]/ритонавир, следует применять Презиста[®]/ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки (см. инструкцию по медицинскому применению препарата Презиста[®] 600 мг).

У пациентов, получавших колхицин и сильные ингибиторы изофермента СУР3А и Р-гликопротеида отмечались жизнеугрожающие и летальные лекарственные взаимодействия.

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 как данные, полученные из исследований у животных, так и клинический опыт применения у беременных женщин.

Адекватные контролируемые исследования относительно влияния дарунавира на исход беременности у беременных женщин не проводились. Исследования у животных не показали наличие прямых неблагоприятных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона и плода, родов или постнатального развития. Препарат Презиста[®] совместно с кобицистатом или 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. Исследования у крыс показали, что дарунавир выделяется с молоком в высоких концентрациях (1000 мг/кг/день), которые приводили к токсичности. 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 кобицистатом или 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 кобицистатом или 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 кобицистатом или 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 30 таблеток во флаконе из белого непрозрачного полиэтилена высокой плотности, запаянном алюминиевой пленкой, с полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.

По 1 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

2 года

Не использовать по истечении срока годности препарата.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Янссен-Орто ЛЛС, Пуэрто-Рико
Стейт Роуд, 933, км 01, Мейми Вард, Гурабо

Упаковщик

Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия
121614 Москва, ул. Крылатская, 17/2

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей 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