МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дарунавир Канон

Регистрационный номер: ЛП-005698
Торговое наименование: Дарунавир Канон
Международное непатентованное или группировочное наименование: дарунавир
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав:
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 75 мг содержит:
действующее вещество: дарунавир 75,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 1,60 мг, кроскармеллоза натрия 6,40 мг, магния стеарат 1,50 мг, просолв [целлюлоза микрокристаллическая 98 %, кремния диоксид коллоидный 2 %] 75,50 мг;
состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F 230087 оранжевый 5,00 мг, в том числе: поливиниловый спирт 2,000 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 1,010 мг, тальк 0,740 мг, титана диоксид 0,507 мг, краситель железа оксид желтый 0,046 мг, краситель солнечный закат желтый 0,695 мг, краситель индигокармин 0,002 мг.
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 150 мг содержит:
действующее вещество: дарунавир 150,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 3,20 мг, кроскармеллоза натрия 12,80 мг, магния стеарат 3,00 мг, просолв [целлюлоза микрокристаллическая 98 %, кремния диоксид коллоидный 2 %] 151,00 мг;
состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F 230087 оранжевый 10,00 мг, в том числе: поливиниловый спирт 4,000 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 2,020 мг, тальк 1,480 мг, титана диоксид 1,014 мг, краситель железа оксид желтый 0,091 мг, краситель солнечный закат желтый 1,391 мг, краситель индигокармин 0,004 мг.
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 400 мг содержит:
действующее вещество: дарунавир 400,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 6,50 мг, кроскармеллоза натрия 25,20 мг, магния стеарат 6,00 мг, просолв [целлюлоза микрокристаллическая 98 %, кремния диоксид коллоидный 2 %] 192,30 мг;
состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F 230087 оранжевый 20,00 мг, в том числе: поливиниловый спирт 8,000 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 4,040 мг, тальк 2,960 мг, титана диоксид 2,028 мг, краситель железа оксид желтый 0,182 мг, краситель солнечный закат желтый 2,782 мг, краситель индигокармин 0,008 мг.
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 600 мг содержит:
действующее вещество: дарунавир 600,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 9,75 мг, кроскармеллоза натрия 37,80 мг, магния стеарат 9,00 мг, просолв [целлюлоза микрокристаллическая 98 %, кремния диоксид коллоидный 2 %] 288,45 мг;
состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F 230087 оранжевый 30,00 мг, в том числе: поливиниловый спирт 12,000 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 6,060 мг, тальк 4,440 мг, титана диоксид 3,042 мг, краситель железа оксид желтый 0,273 мг, краситель солнечный закат желтый 4,173 мг, краситель индигокармин 0,012 мг.
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 800 мг содержит:
действующее вещество: дарунавир 800,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 13,00 мг, кроскармеллоза натрия 50,40 мг, магния стеарат 12,00 мг, просолв [целлюлоза микрокристаллическая 98 %, кремния диоксид коллоидный 2 %] 384,60 мг;
состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F 230087 оранжевый 40,00 мг, в том числе: поливиниловый спирт 16,000 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 8,080 мг, тальк 5,920 мг, титана диоксид 4,056 мг, краситель железа оксид желтый 0,364 мг, краситель солнечный закат желтый 5,564 мг, краситель индигокармин 0,016 мг.
Описание
Таблетки круглые двояковыпуклые (дозировки 75 мг, 150 мг и 400 мг); овальные двояковыпуклые (дозировки 600 мг и 800 мг), покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство.
Код АТХ: J05AE10
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Дарунавир является ингибитором димеризации и каталитической активности протеазы вируса иммунодефицита человека I-го типа (ВИЧ-1), сродство к протеазе ВИЧ (K_D) = 4,5*10^{-12}М. Препарат избирательно ингибирует расщепление полипротеинов Gag-Pol ВИЧ в инфицированных вирусами клетках, предотвращая образование полноценных вирусных частиц.
Противовирусная активность *in vitro*
Дарунавир проявляет активность против лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1, а также против лабораторных штаммов ВИЧ-2 в линиях остро инфицированных Т-лимфоцитов, мононуклеарных клетках периферической крови человека и моноцитах/макрофагах человека, с медианой значения 50 % эффективной концентрации (EC_{50}) от 1,2 до 8,5 нмоль/л (0,7-5,0 нг/мл). Дарунавир проявляет противовирусную активность *in vitro* по отношению к широкому спектру первичных изолятов ВИЧ-1 группы М (A, B, C, D, E, F, G) и группы О с EC_{50} от <0,1 до 4,3 нмоль/л. Эти значения EC_{50} намного ниже диапазона концентраций, вызывающих токсичность в 50 % клеток (от 87 до >100 мкмоль/л).
Резистентность
Селекция резистентных к дарунавиру ВИЧ-1 «дикого типа» *in vitro* была длительной (более 3 лет). Отобранные вирусы не могли расти в присутствии концентраций дарунавира выше 400 нмоль/л. Вирусы, отобранные в этих условиях и демонстрирующие сниженную восприимчивость к дарунавиру (в 23 - 50 раз), содержали 2-4 аминокислотных замены в гене протеазы. Сниженная восприимчивость к дарунавиру в появившихся в результате селекции вирусах в данном эксперименте не может быть объяснена появлением этих мутаций в гене протеазы.
По данным клинических исследований у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, вирусологический ответ на дарунавир в комбинации с ритонавиром в низкой дозе снижался, когда в начале исследования присутствовали или в ходе лечения развивались 3 и более мутации, связанных с резистентностью к дарунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V и L89V).
Кратность повышения EC_{50} дарунавира по сравнению с исходной (fold change, FC) была связана со снижением вирусологического ответа. Были определены верхний и нижний клинические пороги в 10 и 40 раз. Изоляты с исходной FC <10 раз восприимчивы; изоляты с FC > 10 до 40 раз обладали сниженной восприимчивостью; изоляты с FC >40 были резистентными.
Вирусы, выделенные от пациентов, получавших дарунавир/ритонавир по 600/100 мг 2 раза в сутки, у которых развилась вирусологическая неудача в виде рецидива, и которые были восприимчивы к типранавиру в начале исследования, остались восприимчивыми к типранавиру после лечения в подавляющем большинстве случаев.
Наиболее низкая частота развития резистентности наблюдалась у пациентов, ранее не получавших лечения средствами антиретровирусной терапии, которые впервые начали получать дарунавир в комбинации с другими препаратами антиретровирусной терапии.
Перекрестная резистентность
FC дарунавира была менее 10 для 90 % из 3309 клинических изолятов, резистентных к ампренавиру, атазанавиру, индинавиру, лопинавиру, нелфинавиру, ритонавиру, саквинавиру и/или типранавиру, что указывает, что вирусы, устойчивые к большинству ингибиторов протеазы, остаются восприимчивыми к дарунавиру.
Фармакокинетика
Фармакокинетические свойства дарунавира, применявшегося в комбинации с ритонавиром, изучались у здоровых добровольцев и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов. Концентрация дарунавира в плазме была выше у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, чем у здоровых людей. Это различие можно объяснить более высокими концентрациями альфа-1-кислого гликопротеина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, что приводит к увеличению количества дарунавира, связанного с альфа-1-кислым гликопротеином плазмы, и, следовательно, более высокой концентрации в плазме. Дарунавир метаболизируется в основном изоферментом CYP3A. Ритонавир ингибирует изофермент CYP3A и, тем самым, существенно повышается концентрация дарунавира в плазме.
Всасывание
После приема внутрь дарунавир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация дарунавира в плазме (C_{max}) в присутствии низкой дозы ритонавира достигается через 2,5 - 4,0 ч. Абсолютная биодоступность одной дозы дарунавира (600 мг) при приеме внутрь составляет около 37 % и увеличивается примерно до 82 % в присутствии ритонавира (100 мг два раза в сутки). Общее влияние ритонавира на фармакокинетику дарунавира состояло примерно в 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после однократного приема внутрь 600 мг дарунавира в комбинации с ритонавиром (100 мг два раза в сутки).
При приеме натощак относительная биодоступность дарунавира в присутствии низкой дозы ритонавира была на 30 % ниже, чем при приеме во время еды. Следовательно, дарунавир нужно принимать вместе с ритонавиром во время еды. Характер пищи не влияет на концентрацию дарунавира в плазме.
Распределение
Около 95% дарунавира связывается с белками плазмы, преимущественно с альфа-1-кислым гликопротеином.
При внутривенном введении объем распределения дарунавира был 88,1 ± 59,01 (среднее ± стандартное отклонение) и повышался до 131 ± 49,91 (среднее ± стандартное отклонение) при использовании в комбинации с низкой дозой ритонавира (100 мг 2 раза в сутки).
Метаболизм
В экспериментах *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир метаболизируется преимущественно в печени системой цитохрома P450, почти исключительно изоферментом CYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ^{14}C-дарунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после однократного приема 400 мг дарунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного дарунавира. У человека идентифицировано по меньшей мере 3 окислительных метаболита дарунавира; активность всех этих метаболитов в отношении дикого типа ВИЧ составляла менее 1/10 от активности самого дарунавира.
Выведение
После однократного приема 400 мг ^{14}C-дарунавира и 100 мг ритонавира около 79,5 % и 13,9 % радиоактивности обнаруживалось в кале и моче соответственно. На долю неизмененного дарунавира пришлось около 41,2 % и 7,7 % радиоактивности в кале и моче соответственно. Конечный период полувыведения дарунавира составил около 15 ч при его приеме в комбинации с ритонавиром. Клиренс дарунавира после внутривенного введения 150 мг составил 32,8 л/ч (без ритонавира) и 5,9 л/ч в присутствии низкой дозы ритонавира.
Особые группы пациентов
Дети
Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром была изучена у 74 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 6 до 17 лет, с массой тела не менее 20 кг. Установлено, что у таких детей при применении дозы, подобранной в зависимости от массы тела, параметры фармакокинетики сравнимы с таковыми у взрослых пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки.
Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром была изучена у 14 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 3 до 6 лет, с массой тела от 15 до 20 кг. Установлено, что у таких детей при применении дозы, подобранной в зависимости от массы тела, параметры фармакокинетики сравнимы с таковыми у взрослых пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки.
Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром при применении 1 раз в сутки изучалась у 12 детей, ранее не получавших лечения препаратами антиретровирусной терапии, в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела не менее 40 кг. При приеме у них комбинации дарунавир/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки концентрация дарунавира в плазме была сопоставима с таковой у взрослых, принимавших комбинацию дарунавир/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки. Таким образом, одна и та же дозировка, применяемая 1 раз в сутки, может быть использована у подростков, ранее получавших лечение, в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 40 кг, без мутаций, связанных с резистентностью к дарунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V), уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме <100000 копий/мл и числом клеток CD4+ ≥100 клеток x 10^6/л и у взрослых.
Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром при применении 1 раз в сутки изучалась у 10 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 3 до 6 лет, с массой тела от 14 до 20 кг. При использовании подобранной по массе тела дозировки наблюдалась концентрация дарунавира в плазме, сравнимая с таковой у взрослых, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки. Кроме того, при моделировании и симуляции фармакокинетики дарунавира у детей от 3 до 18 лет была подтверждена концентрация дарунавира в плазме, наблюдаемая в клинических исследованиях; были также установлены схемы дозирования комбинации дарунавир/ритонавир 1 раз в сутки на основе массы тела для детей с массой тела не менее 15 кг, которые получали или не получали препараты антиретровирусной терапии, без мутаций, связанных с резистентностью к дарунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V), с уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме <100,000 копий/мл и числом клеток CD4+≥100 клеток x 10^6/л.
Пожилые пациенты
Популяционный фармакокинетический анализ у ВИЧ-инфицированных пациентов показал отсутствие значимых различий фармакокинетических параметров дарунавира в возрастной группе 18-75 лет (в этот анализ были включены 12 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 65 лет и старше). Тем не менее, данные по применению дарунавира у пациентов старше 65 лет ограничены.
Половые различия
Популяционный фармакокинетический анализ выявил несколько более высокие (16,8 %) концентрации дарунавира у ВИЧ-инфицированных женщин, чем у ВИЧ-инфицированных мужчин. Данное различие не является клинически значимым.
Пациенты с нарушениями функции почек
Результаты исследования с использованием ^{14}C-дарунавира в комбинации с ритонавиром показали, что около 7,7 % принятой дозы дарунавира экскретировалось с мочой в неизмененном виде. Хотя фармакокинетика дарунавира не изучалась у пациентов с нарушениями функции почек, популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие значимого изменения фармакокинетических параметров дарунавира у ВИЧ-инфицированных пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек (клиренс сывороточного креатинина 30-60 мл/мин, n = 20).
Пациенты с нарушениями функции печени
Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с применением нескольких доз дарунавира в комбинации с ритонавиром (600/100 мг) два раза в день было показано, что общая концентрация дарунавира в плазме у пациентов с легким (класс А по шкале Чайлд-Пью, n=8) и умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью, n=8) были сравнимы с таковыми параметрами у здоровых лиц. Тем не менее, концентрации несвязанного дарунавира были примерно на 55 % (класс А по шкале Чайлд-Пью) и 100 % (класс В по шкале Чайлд-Пью) выше, соответственно. Клиническая значимость этого повышения неизвестна, и дарунавир следует применять у таких пациентов с осторожностью. Эффект тяжелого нарушения функции печени на фармакокинетику дарунавира не изучался.
Беременность и послеродовой период
При приеме комбинации дарунавир/ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки или 800/100 мг 1 раз в сутки в составе комбинированной антиретровирусной терапии, концентрации дарунавира и ритонавира в плазме крови были ниже при приеме во время беременности по сравнению с таковыми при приеме в послеродовой период. Однако, фармакокинетические параметры несвязанного (активного) дарунавира были снижены в меньшей степени, так как во время беременности наблюдается увеличение концентрации свободной фракции дарунавира по сравнению с таковой в послеродовом периоде.

Данные фармакокинетики общего дарунавира после приема комбинации дарунавир/ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки в рамках схемы антиретровирусной терапии во втором триместре беременности, третьем триместре беременности и послеродовом периоде

Фармакокинетика общего дарунавира (среднее ± стандартное отклонение)	Второй триместр беременности (n=12)[a]	Третий триместр беременности (n=12)	Послеродовой период (6-12 недель) (n=12)
C_{max}, нг/мл	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC_{12h}, нг×ч/мл	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min}, нг/мл	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

a. n=11 для AUC_{12h} (площадь под кривой «концентрация-время» через 12 ч после приема препарата).

Данные фармакокинетики общего дарунавира после приема комбинации дарунавир/ритонавир в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки в рамках схемы антиретровирусной терапии во втором триместре беременности, третьем триместре беременности и послеродовом периоде

Фармакокинетика общего дарунавира (среднее ± стандартное отклонение)	Второй триместр беременности (n=17)	Третий триместр беременности (n=15)	Послеродовой период (6-12 недель) (n=16)
C_{max}, нг/мл	4964± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{12h}, нг×ч/мл	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min}, нг/мл	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

У женщин, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки в течение 2-го триместра беременности, средние значения C_{max}, AUC_{12h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 28%, 26% и 26% ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период. Во время 3-го триместра беременности C_{max}, AUC_{12h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 18 % и 16 % ниже и на 2 % выше по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период.
У женщин, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки в течение 2-го триместра беременности, средние значения C_{max}, AUC_{24h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 33%, 31% и 30% ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период. Во время 3-го триместра беременности C_{max}, AUC_{24h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 29%, 32% и 50% ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период.
Показания к применению
Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов и детей в возрасте от 6 лет и с массой тела 20 кг и более, ранее получавших антиретровирусную терапию (в комбинации с низкой дозой ритонавира и другими антиретровирусными препаратами).
Противопоказания
- Гиперчувствительность к дарунавиру или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Одновременный прием дарунавира и ритонавира в низких дозах с препаратами, клиренс которых преимущественно определяется изоферментом цитохрома P450 CYP3A4, и повышение концентрации которых в плазме сопряжено с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных эффектов (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся астемизол, алфузозин, колхицин (у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью), силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), терфенадин, мидазолам (перорально), триазолам, цизаприд, пимозид, луразидон, ранолазин, сертиндол, кветиапин, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), комбинация лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, дронедарон, комбинация гразопревир/элбасвир, хинидин, симвастатин, ловастатин, дабигатран, тикагрелор, аванафил, ломитапид, рифампицин, препараты, содержащие экстракт Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью).
- Детский возраст до 6 лет.

С осторожностью
– У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по Чайлд-Пью).
– У пациентов с аллергией к сульфонамидам.
– У пациентов, которые во время беременности и в послеродовой период одновременно принимают препараты, которые могут уменьшать концентрацию дарунавира в плазме крови.
– У пациентов пожилого возраста (от 65 лет и старше).
– Совместное применение не рекомендуется со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): саквинавир; апиксабан, эдоксабан, ривароксабан; рифапентин; эверолимус; бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон; боцепревир, глекапревир/пибрентасвир, симепревир; эверолимус; салметерол, тадалафил (для лечения легочной артериальной гипертензии);
– Следует применять с осторожностью со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системно), мексилетин, пропафенон; кларитромицин; флуконазол, изавуконазол, итраконазол, позаконазол, клотримазол; артеметер/лумефантрин; дазатиниб, нилотиниб, винбластин, винкристин; дексаметазон (системно); силденафил, тадалафил, варденафил (для лечения эректильной дисфункции);
– Следует избегать совместного применения со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): фенобарбитал, фенитоин; вориконазол.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Полноценных исследований у беременных женщин по оценке влияния дарунавира на исход беременности не проводилось. Исследования на животных не выявили у дарунавира токсической активности или негативного влияния на репродуктивную функцию и фертильность. В исследованиях у крыс дарунавир не оказывал влияния на способность к размножению и фертильность.
Для наблюдения за влиянием на плод и организм матери создан Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности (www.apregistry.com). Данный регистр является добровольным проспективным наблюдательным исследованием с целью сбора и оценки данных о влиянии приема антиретровирусных препаратов на исход беременности. Данные о применении дарунавира в первом триместре беременности достаточны для оценки его влияния на увеличение риска появления врожденных дефектов плода. К настоящему времени показано, что дарунавир не увеличивает риск возникновения врожденных дефектов плода.
Комбинация дарунавир/ритонавир при совместном приеме с базовой терапией оценивалась в клиническом исследовании с участием 36 беременных женщин во время второго и третьего триместров беременности. Фармакокинетические данные показали, что концентрации дарунавира и ритонавира во время беременности были ниже, чем в послеродовом периоде (6-12 недель). Вирусологический ответ сохранялся в обеих группах на протяжении всего исследования. Отсутствовала вертикальная передача вируса от матери к младенцу у 31 пациентки, принимавших антиретровирусную терапию вплоть до родоразрешения. Комбинация дарунавир/ритонавир хорошо переносилась при приеме во время беременности и в послеродовой период. Профиль безопасности в данном исследовании был сопоставим с таковым у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ и принимающих комбинацию дарунавир/ритонавир.
Комбинацию дарунавир/ритонавир можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза ее применения для будущей матери перевешивает потенциальный риск для плода.
Период грудного вскармливания
Неизвестно, способен ли дарунавир проникать в грудное молоко. Исследования на крысах показали, что препарат проникает в молоко. Учитывая возможность передачи ВИЧ с грудным молоком, а также риск серьезных побочных эффектов у грудных детей, связанный с воздействием на них дарунавира, ВИЧ-инфицированные женщины, получающие дарунавир, должны воздерживаться от грудного вскармливания.
Фертильность
В исследованиях на крысах не было выявлено влияния на фертильность.
Способ применения и дозы
Внутрь. Препарат Дарунавир Канон всегда следует назначать в комбинации с низкой дозой ритонавира в качестве средства, улучшающего его фармакокинетические характеристики, а также в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Возможность назначения ритонавира должна быть рассмотрена до начала терапии комбинацией дарунавир/ритонавир.
Пациенты должны быть проинструктированы о приеме препарата Дарунавир Канон с низкой дозой ритонавира не позднее 30 минут после завершения еды.
После начала терапии препаратом Дарунавир Канон пациенты не должны изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом.
Взрослые пациенты:

Пациенты, ранее не получавшие ингибиторы протеазы	Пациенты, ранее получавшие ингибиторы протеазы	
	не имеющие мутаций, вызывающих резистентность к дарунавиру* (с плазменным уровнем РНК ВИЧ-1 < 100 000 копий/мл и количеством CD4+ клеток ≥ 100x10^6/л:	имеющие по крайней мере 1 мутацию, вызывающую резистентность к дарунавиру*
800 мг 1 раз в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира, во время еды	800 мг 1 раз в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира, во время еды	600 мг 2 раза в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира, во время еды

*Мутации, вызывающие резистентность к дарунавиру: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V.
Для пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы, рекомендуется проведение генотипических анализов.
При невозможности проведения генотипических анализов, пациентам, ранее не получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию дарунавир/ритонавир 1 раз в сутки 800 мг/100 мг, а пациентам, ранее получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию дарунавир/ритонавир 2 раза в сутки 600 мг/100 мг.
Тип пищи не влияет на абсорбцию дарунавира. Ритонавир (100 мг) используется в качестве усилителя фармакокинетики дарунавира.
Пожилые пациенты
Информация по применению у пожилых пациентов ограничена. Поэтому комбинация дарунавир/ритонавир должна применяться с осторожностью у пациентов данной возрастной группы.
Пациенты с нарушениями функции печени
У пациентов с легким или средней степени нарушением функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется, однако необходимо соблюдать осторожность при применении комбинации дарунавир/ритонавир у этих пациентов. Информация по применению комбинированной терапии дарунавир/ритонавир при тяжелых нарушениях функции печени отсутствует; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Прием комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) противопоказан.
Пациенты с нарушениями функции почек
У пациентов с нарушениями функции почек изменение доз в комбинации дарунавир/ритонавир не требуется.
Беременность и послеродовой период
Не требуется коррекции дозы комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов во время беременности и в послеродовой период. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов, одновременно принимающих препараты, которые могут уменьшать концентрацию дарунавира в плазме крови.
Дети:
Пациенты от 6 до 18 лет с массой тела не менее 20 кг
Рекомендуемая доза комбинации дарунавир/ритонавир для детей от 6 до 18 лет и массой тела не менее 20 кг зависит от массы тела (см. таблицу ниже) и не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых пациентов (600/100 мг 2 раза в сутки). Таблетки дарунавир должны приниматься с ритонавиром 2 раза в сутки во время еды. Тип пищи не влияет на абсорбцию дарунавира.

Рекомендуемая доза таблеток Дарунавир Канон и ритонавира для пациентов от 6 до 18 лет, ранее получавших антиретровирусную терапию

Масса тела (кг)	Доза
≥ 20 кг - < 30 кг	375 мг дарунавира / 50 мг ритонавира 2 раза в сутки
≥ 30 кг - < 40 кг	450 мг дарунавира / 60 мг ритонавира 2 раза в сутки
≥ 40 кг	600 мг дарунавира / 100 мг ритонавира 2 раза в сутки

Пропуск приема комбинации дарунавир/ритонавир
В случае если прием комбинации дарунавир/ритонавир назначен 1 раз в день и опоздание в приеме составило менее 12 часов, то пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей, и возобновить обычный режим дозирования; если опоздание составило более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, и следующая доза принимается в обычное время.
В случае если прием комбинации дарунавир/ритонавир назначен 2 раза в день и опоздание в приеме составило менее 6 часов, то пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей, и возобновить обычный режим дозирования; если опоздание в приеме составило более 6 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, и следующая доза принимается в обычное время.
Побочное действие
Наиболее частыми побочными действиями во время клинических исследований и в пострегистрационном периоде были: диарея, тошнота, сыпь, головная боль и рвота. Наиболее частыми серьезными побочными действиями были: острая почечная недостаточность, инфаркт миокарда, синдром восстановления иммунитета, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит и лихорадка.
Побочные действия приведены в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности.
Частота побочных эффектов определена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных).

Системно-органный класс Категория частоты	Побочные действия
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Нечасто	Герпетическая инфекция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения
Редко	Эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, (лекарственная) гиперчувствительность
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Нечасто	Гипотиреоз, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Часто	Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липодистрофия, липоатрофия), сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия
Нечасто	Подагра, анорексия, понижение аппетита, снижение массы тела, повышение массы тела, гипергликемия, инсулинорезистентность, понижение концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови
Нарушения психики	
Часто	Бессонница
Нечасто	Депрессия, дезориентация, тревога, нарушения сна, аномальные сновидения, ночные кошмары, снижение либидо
Редко	Спутанность сознания, смены настроения, беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, головокружение
Нечасто	Заторможенность, парестезия, гипестезия, дисгевзия, нарушения внимания, нарушения памяти, сонливость
Редко	Обморок, судороги, агевзия, нарушение ритма фаз сна
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто	Гиперемия конъюнктивы, сухость слизистой оболочки глаз
Редко	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	
Нечасто	Вестибулярное головокружение (вертиго)
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Инфаркт миокарда, стенокардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, тахикардия
Редко	Острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	Повышение артериального давления, «приливы»
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	Одышка, кашель, носовое кровотечение, першение в горле
Редко	Ринорея
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Диарея
Часто	Тошнота, рвота, боль в области живота, повышение активности амилазы в крови, диспепсия, вздутие живота, метеоризм
Нечасто	Панкреатит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, афтозный стоматит, позывы к рвоте, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в области живота, запор, повышение активности липазы, отрыжка, нарушение чувствительности в ротовой полости
Редко	Стоматит, рвота с кровью, хейлит, сухость слизистой оболочки губ, налет на языке
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы
Нечасто	Гепатит, цитолитический гепатит, стеатоз печени, гепатомегалия, повышение активности трансаминазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь (в том числе макулярная, макулопапулезная, папулезная, эритематозная и зудящая), зуд
Нечасто	Ангионевротический отек, генерализованная сыпь, аллергический дерматит, крапивница, экзема, эритема, гипергидроз, ночная потливость, алопеция, акне, сухость кожи, пигментация ногтей
Редко	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, дерматит, себорейный дерматит, повреждения кожи, ксеродермия
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзентематозный пустулез
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Нечасто	Миалгия, остеонекроз, мышечные спазмы, мышечная слабость, артралгия, боль в конечностях, остеопороз, повышение активности креатинфосфокиназы в крови
Редко	Скелетно-мышечная скованность, артрит, скованность в суставах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, почечнокаменная болезнь, повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, поллакиурия
Редко	Снижение почечного клиренса креатинина
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Часто	Астения, усталость
Нечасто	Лихорадка, боль в грудной клетке, периферический отек, недомогание, ощущение жара, раздражительность, боль
Редко	Озноб, плохое самочувствие, ксероз кожи

Описание некоторых побочных действий
Сыпь
В клинических исследованиях в основном наблюдалась сыпь легкой или средней степени. Сыпь чаще всего появлялась в течение первых четырех недель терапии и исчезала при продолжении приема препарата. При развитии кожных реакций тяжелой степени см. раздел «Особые указания».
В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших терапию, сыпь, независимо от ее причины, более часто возникала при приеме схем лечения, содержащих дарунавир и ралтегравир, чем при приеме дарунавира без ралтегравира или ралтегравира без дарунавира. Сыпь, обусловленная приемом препарата, появлялась со сходной частотой. Возникавшая в клинических исследованиях сыпь была легкой и средней степени и не приводила к прекращению терапии.
Нарушения со стороны обмена веществ
Комбинированная антиретровирусная терапия может привести к таким нарушениям, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперлактатемия, а также повышению массы тела и концентрации липидов в крови.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани
Повышение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миозит и рабдомиол

Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки Лопинавир/ритонавир 533/133,3 мг 2 раза в сутки	AUC лопинавира ↑ 9 % C_{min} лопинавира ↑ 23 % C_{max} лопинавира ↓ 2 % AUC дарунавира ↓ 38 %* C_{min} дарунавира ↓ 51 %* C_{max} дарунавира ↓ 21 %* AUC лопинавира ↔ C_{min} лопинавира ↑ 13 % C_{max} лопинавира ↑ 11 % AUC дарунавира ↓ 41 % C_{min} дарунавира ↓ 55 % C_{max} дарунавира ↓ 21 % * на основании не нормализованных по дозе значений	Вследствие снижения концентрации (AUC) дарунавира на 40% подходящие дозы этой комбинации не установлены. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с комбинированным препаратом, включающим лопинавир/ ритонавир, противопоказано.
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ CCR5		
Маравирок 150 мг 2 раза в сутки	AUC маравирока ↑ 305 % C_{min} маравирока Н/О C_{max} маравирока ↑ 129 % Концентрации дарунавира и ритонавира согласовывались с историческими данными.	При применении в сочетании с комбинацией дарунавир/ ритонавир доза маравирока должна составлять 150 мг 2 раза в сутки.
АНТАГОНИСТЫ α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ		
Алфузозин	На основании теоретических соображений, дарунавир должен повышать концентрацию алфузозина в плазме (за счет ингибирования CYP3A).	Одновременное применение комбинации дарунавира/ ритонавир и алфузозина противопоказано.
АНЕСТЕТИКИ		
Алфентанил	Не изучалось. В метаболизме алфентанила участвует изофермент CYP3A, который может ингибироваться комбинацией дарунавир/ ритонавир.	При совместном применении с комбинацией дарунавир/ ритонавир может потребоваться снижение дозы алфентанила, а также мониторинг рисков длительного или отсроченного угнетения дыхания.
АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ/АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Амиодарон Бепридил Дронедарон Хинидин Ранолазин	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир повысит концентрацию этих антиаритмических препаратов в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и/ или CYP2D6).	Необходимо соблюдение мер предосторожности, кроме того, рекомендуется мониторинг терапевтической концентрации (при наличии такой возможности) этих антиаритмических препаратов при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. Противопоказано применение Комбинации дарунавир/ритонавир с амиодароном, бепридилом, дронедароном, хинидином или ранолазином.
Дигоксин 0,4 мг однократно	AUC дигоксина ↑ 61 % C_{min} дигоксина Н/О C_{max} дигоксина ↑ 29 % (↑ концентрации дигоксина вследствие вероятного ингибирования Р-гликопротеина)	Поскольку дигоксин характеризуется узким терапевтическим диапазоном, в случае назначения дигоксина пациентам, получающим комбинацию дарунавир/ритонавир, первоначально рекомендуется использовать минимальную возможную дозу дигоксина. Далее следует проводить аккуратную титрацию дозы дигоксина с целью достижения желаемого клинического эффекта на фоне оценки общего клинического состояния пациента.
АНТИБИОТИКИ		
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	AUC кларитромицина ↑ 57 % C_{min} кларитромицина ↑ 174% C_{max} кларитромицина ↑ 26 % [#] AUC дарунавира ↓ 13 % [#] C_{min} дарунавира ↑ 1 % [#] C_{max} дарунавира ↓ 17 % Концентрации 14-OH-кларитромицина не выявлялись при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир (↑ концентрации кларитромицина вследствие ингибирования изофермента CYP3A и возможного ингибирования Р- гликопротеина).	Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир. У пациентов с нормальной функцией почек комбинация дарунавир/ритонавир в сочетании с кларитромицином может быть назначена без коррекции дозы. Рекомендованную дозу кларитромицина у пациентов с нарушением функции почек следует выбирать согласно Инструкции по медицинскому применению кларитромицина.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Апиксабан Эдоксабан Ривароксабан	Не изучалось. Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с антикоагулянтами может повысить их концентрацию, что может привести к увеличению риска развития кровотечений (ингибирование изофермента CYP3A и/или Р- гликопротеина).	Применение комбинации дарунавир/ритонавир с указанными антикоагулянтами не рекомендуется.
Дабигатран Тикагрелор	Не изучалось. Совместное применение с комбинацией дарунавир/ритонавир может приводить к существенному повышению концентрации дабигатрана или тикагрелора.	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с дабигатраном или тикагрелором противопоказано. Рекомендуется применение других антитромбоцитарных препаратов, на которые не влияет ингибирование или индукция CYP (например, прасугрел).
Варфарин	Не изучалось. При совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир возможно изменение концентрации варфарина.	При совместном применении варфарина с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуется мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не изучалось. Фенобарбитал и фенитоин предположительно вызовут снижение концентраций дарунавира и ритонавира в плазме (индукция ферментов CYP450).	Комбинацию дарунавир/ритонавир не следует применять в сочетании с этими лекарственными средствами.
Карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки	AUC карбамазепина ↑ 45 % C_{min} карбамазепина ↑ 54 % C_{max} карбамазепина ↑ 43 % AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира ↓ 15 % C_{max} дарунавира ↔	Коррекции дозы комбинации дарунавир/ ритонавир не рекомендуется. Если потребуется совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и карбамазепина, необходим мониторинг потенциальных связанных с карбамазепином нежелательных явлений. Следует контролировать концентрацию карбамазепина, кроме того, требуется титрация его дозы с целью обеспечения адекватного ответа. На основании полученных результатов дозу карбамазепина в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир может потребоваться снизить на 25%-50%.
Клоназепам	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и клоназепама может привести к повышению концентрации клоназепама в плазме (ингибирование CYP3A).	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир и клоназепама рекомендуется клинический мониторинг.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки Сертралин 50 мг 1 раз в сутки Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	AUC пароксетина ↓ 39 % C_{min} пароксетина ↓ 37 % C_{max} пароксетина ↓ 36 % [#] AUC дарунавира ↔ [#] C_{min} дарунавира ↔ [#] C_{max} дарунавира ↔ AUC сертралина ↓ 49 % C_{min} сертралина ↓ 49 % C_{max} сертралина ↓ 44 % [#] AUC дарунавира ↔ [#] C_{min} дарунавира ↓ 6 % [#] C_{max} дарунавира ↔ Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с этими антидепрессантами может повысить концентрацию антидепрессантов (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).	В случае совместного применения антидепрессантов с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуемым подходом является титрация дозы антидепрессанта на основании клинической оценки ответа на этот препарат. Кроме того, за пациентами, получающими стабильные дозы антидепрессантов, которые начинают терапию комбинацией дарунавир/ритонавир, следует наблюдать на предмет ответа на антидепрессанты. При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с этими антидепрессантами рекомендуется клинический мониторинг, кроме того, может потребоваться коррекция дозы этих антидепрессантов.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Вориконазол	Не изучалось. Ритонавир может снижать концентрацию вориконазола в плазме (индукция ферментов CYP450).	Вориконазол не следует применять в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир за исключением случаев, когда на основании оценки соотношения польза/риск необходимо применение вориконазола.
Флуконазол Изавуконазол Итраконазол Позаконазол	Не изучалось. Комбинация дарунавир/ ритонавир может повышать концентрацию противогрибковых препаратов в плазме, позаконазол, изавуконазол, итраконазол или флуконазол могут повышать концентрацию дарунавира (ингибирование изофермента CYP3A и Р-гликопротеина).	Необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг. При совместном применении суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг.
Клотримазол	Не изучалось. Совместное системное применение клотримазола и комбинации дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию дарунавира и /или клотримазола в плазме. AUC_{24}, дарунавира ↑ 33 % (на основании популяционной модели фармакокинетики).	Если требуется совместное применение с клотримазолом, необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг.
ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Колхицин	Не изучалось. Совместное применение колхицина и комбинации дарунавир/ ритонавир может повышать концентрацию колхицина. (Ингибирование изофермента CYP3A и/или Р-гликопротеина).	Если требуется терапия комбинацией дарунавир/ритонавир у пациентов с нормальной функцией печени или почек, рекомендуется снижение дозы колхицина или приостановление приема этого препарата. Пациентам с нарушением функции печени или почек противопоказано применять колхицин в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир.
ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Артеметер/Лумефантрин 80/480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов	AUC артеметера ↓ 16 % C_{min} артеметера ↔ C_{max} артеметера ↓ 18 % AUC дигидроартемизинина ↓ 18% C_{min} дигидроартемизинина ↔ C_{max} дигидроартемизинина ↓ 18% AUC лумефантрина↑175 % C_{min} лумефантрина ↑ 126 % C_{max} лумефантрина ↑ 65 % AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира ↓ 13 % C_{max} дарунавира ↔	Комбинация дарунавир/ритонавир может применяться в сочетании с артеметером/ лумефантрином без коррекции дозы; тем не менее, вследствие повышения концентрации лумефантрина данную комбинацию следует применять с осторожностью.
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин Рифапентин	Не изучалось. Рифапентин и рифампицин являются мощными индукторами изофермента CYP3A, они вызывали выраженное снижение концентраций других ингибиторов протеаз, что может приводить к вирусологической неэффективности и развитию резистентности (индукция ферментов CYP450). В ходе попыток преодолеть снижение концентрации посредством повышения дозы других ингибиторов протеаз в сочетании с низкими дозами ритонавира наблюдалась высокая частота реакций со стороны печени, связанных с рифампицином.	Применение рифапентина с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется. Противопоказана комбинированная терапия рифампицином с комбинацией дарунавир/ритонавир.
Рифабутин 150 мг 1 раз в 2 дня	AUC** рифабутина ↑ 55 % C_{min}** рифабутина ↑ Н/О C_{max} ** рифабутина ↔ AUC дарунавира ↑ 53 % C_{min} дарунавира ↑ 68 % C_{max} дарунавира ↑ 39 % **сумма активных производных рифабутина (исходный препарат + 25-О-дезацетильный метаболит) В исследовании взаимодействия наблюдались сравнимые суточные системные концентрации рифабутина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в виде монотерапии и 150 мг через день в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) с примерно десятикратным увеличением суточного уровня активного метаболита (25-О-дезацетилрифабутина). Кроме того, AUC суммы активных производных рифабутина (исходного препарата + 25-О-дезацетильного метаболита) повысилась в 1,6 раза, в то время как значение C_{max} оставалось сопоставимым. В настоящее время отсутствуют данные по сравнению со стандартной дозой 150 мг раз в сутки. (Рифабутин является индуктором и субстратом изофермента CYP3A) При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с рифабутином (150 мг через день) наблюдалось повышение системной концентрации <u>дарунавира</u>.	Пациентам, получающим комбинацию дарунавир/ритонавир, рекомендуется снижение дозы рифабутина на 75% от обычной дозы 300 мг/сут (например, 150 мг через день), а также более частый мониторинг по поводу связанных с рифабутином нежелательных явлений. В случае проблем со стороны безопасности необходимо рассмотреть дальнейшее увеличение интервала между приемами рифабутина и/или мониторинг концентрации рифабутина. Необходимо изучить официальные рекомендации по надлежащей терапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. На основании профиля безопасности комбинации дарунавир/ритонавир увеличение концентрации дарунавира на фоне терапии рифабутином не требует коррекции дозы комбинации дарунавир/ритонавир. На основании фармакокинетического моделирования это снижение дозы на 75% также касается пациентов, получающих рифабутин в дозе, отличающейся от 300 мг/сут.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
<u>Дазатиниб</u> <u>Нилотиниб</u> <u>Винбластин</u> <u>Винкристин</u> <u>Эверолимус</u>	Не изучалось. Предполагается, что Комбинация дарунавир/ритонавир будет повышать концентрацию этих противоопухолевых препаратов в плазме (ингибирование изофермента CYP3A).	При совместном применении этих лекарственных препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир возможно повышение их концентрации, таким образом, возможно увеличение нежелательных явлений, обычно наблюдаемых при применении данных лекарственных средств. Необходимо соблюдать осторожность при назначении какого-либо из этих противоопухолевых препаратов в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир. Совместное применение эверолимуса с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется.
АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ/НЕЙРОЛЕПТИКИ		
Кветиапин	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир повысит концентрацию этого антипсихотического препарата в плазме (ингибирование изофермента CYP3A).	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с кветиапином противопоказано, поскольку возможно увеличение связанной с кветиапином токсичности. Повышение концентрации кветиапина может приводить к коме.
Перфеназин Рисперидон Тиоридазин Луразидон Пимозид Сертиндол	Не изучалось. Предполагается, что Комбинация дарунавир/ритонавир повысит концентрацию этих антипсихотических препаратов в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A, CYP2D6 и/или Р-гликопротеина).	В случае совместного применения этих препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться снижение их дозы. Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с луразидоном, пимозидом или сертиндолом противопоказано.
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир повысит концентрацию этих бета-адреноблокаторов в плазме (ингибирование изофермента CYP2D6).	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с бета-адреноблокаторами рекомендуется клинический мониторинг. Следует решить вопрос о снижении дозы бета-адреноблокатора.
БЛОКАТОРЫ «МЕДЛЕННЫХ» КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Не изучалось. Можно предположить, что комбинация дарунавир/ритонавир может повысить концентрацию блокаторов «медленных» кальциевых каналов в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и/ или CYP2D6).	При совместном применении этих препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуется клинический мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Глюкокортикостероиды, метаболизируемые в первую очередь CYP3A (в том числе бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Флутиказон: в клиническом исследовании, в котором ритонавир в дозе 100 мг в капсулах 2 раза в сутки применяли в сочетании с 50 мкг флутиказона пропионата интраназально (4 раза в сутки) в течение 7 дней у здоровых добровольцев наблюдалось существенное повышение концентраций флутиказона пропионата в плазме, в то время как концентрации эндогенного кортизола снижались примерно на 86 % (90 % доверительный интервал 82-89 %). При ингаляционном применении флутиказона могут наблюдаться более выраженные эффекты. У пациентов, получающих ритонавир и флутиказон ингаляционно или интраназально отмечались системные глюкокортикостероидные эффекты, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников. Эффекты высокой концентрации флутиказона на концентрацию ритонавира в плазме неизвестны. Другие глюкокортикостероиды: лекарственные взаимодействия не изучались. Концентрации этих препаратов в плазме могут возрастать при одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир, приводя к снижению концентрации кортизола в сыворотке.	При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и глюкокортикостероидов, метаболизируемых CYP3A (например, флутиказона пропионата или других ингаляционных или назальных глюкокортикостероидов), может возрастать риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников. Применение одновременно с метаболизируемыми CYP3A глюкокортикостероидами не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск. В таких случаях следует наблюдать за пациентами на предмет системных эффектов глюкокортикостероидов. Следует рассмотреть, особенно в случае необходимости длительного применения, альтернативные глюкокортикостероиды, менее зависимые от метаболизма CYP3A, например, беклометазон для интраназального или ингаляционного применения.
Дексаметазон (системно)	Не изучалось. Дексаметазон может снижать концентрацию дарунавира в плазме (индукция изофермента CYP3A).	Дексаметазон в качестве системного препарата следует применять с осторожностью в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир.
АНТАГОНИСТЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Бозентан	Не изучалось. Совместное применение бозентана с комбинацией дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию бозентана в плазме. Бозентан может снижать концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме. (индукция CYP3A).	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется мониторинг переносимости бозентана.
АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С		
Ингибиторы протеазы NS3-4A		
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	AUC боцепревира ↓ 32 % C_{min} боцепревира ↓ 35 % C_{max} боцепревира ↓ 25 % AUC дарунавира ↓ 44 % C_{min} дарунавира ↓ 59 % C_{max} дарунавира ↓ 36 %	Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с боцепревиром.
Глекапревир/ пибрентасвир	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир в сочетании с комбинацией глекапревир/пибрентасвир может повысить концентрацию глекапревира и пибрентасвира в плазме (ингибирование Р-гликопротеина, белка резистентности рака молочной железы и/или OATP1B1/3)	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с комбинацией глекапревир/пибрентасвир не рекомендуется.
Симепревир	AUC симепревира ↑ 159 % C_{min} симепревира ↑ 358 % C_{max} симепревира ↑ 79 % AUC дарунавира ↑ 18 % C_{min} дарунавира ↑ 31 % C_{max} дарунавира ↔ Доза симепревира в этом исследовании взаимодействия составляла 50 мг при совместном применении с дарунавиром/ритонавиром и 150 мг в группе монотерапии симепревиром.	Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с симепревиром.
Элбасвир/ гразопревир	Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир повысит концентрацию гразопревира в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и OATP1B).	Комбинацию дарунавир/ритонавир противопоказано применять в сочетании с комбинацией гразопревир/элбасвир.
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*	Не изучалось. Предполагается, что зверобой продырявленный будет снижать концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме (индукция CYP450).	Комбинация дарунавир/ритонавир не должна применяться в сочетании с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного *(Hypericum perforatum)*. Если пациент уже получает зверобой продырявленный, необходимо его отменить и, по возможности, провести анализ уровня вирусов. Концентрация дарунавира (а также ритонавира) может повыситься при отмене зверобоя продырявленного. Данный индуцирующий эффект может сохраняться в течение по крайней мере 2 недель после отмены зверобоя продырявленного.
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ		
Ловастатин Симвастатин	Не изучалось. Предполагается значительное повышение концентраций ловастатина и симвастатина в плазме при совместном применении с комбинацией дарунавир/ ритонавир (ингибирование изофермента CYP3A).	Повышение концентрации ловастатина или симвастатина в плазме может вызвать миопатию, в том числе рабдомиолиз. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с ловастатином или симвастатином противопоказано.
Аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки	AUC аторвастатина ↑ в 3-4 раза C_{min} аторвастатина ↑ в ≈5,5-10 раз C_{max} аторвастатина ↑ в ≈2 раза	В случае применения аторвастатина с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуемая начальная доза аторвастатина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Возможно постепенное повышение дозы аторвастатина в соответствии с клиническим ответом.
Правастатин 40 мг однократно	AUC правастатина ↑ 81 % * C_{min} правастатина Н/О C_{max} правастатина ↑ 63 % * в ограниченной субпопуляции пациентов наблюдалось увеличение до 5 раз	Если требуется совместное применение правастатина с комбинацией дарунавир/ ритонавир, рекомендуется начинать с минимальной возможной дозы правастатина с титрацией до желаемого клинического эффекта с мониторингом безопасности.
Розувастатин 10 мг 1 раз в сутки	AUC розувастатина ↑ 48 %* C_{max} розувастатина ↑ 144 %* * на основании опубликованных данных	Если требуется совместное применение розувастатина с комбинацией дарунавир/ ритонавир, рекомендуется начинать с минимальной возможной дозы розувастатина с титрацией до желаемого клинического эффекта с мониторингом безопасности.
ДРУГИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Ломитапид	Комбинация дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию ломитапида при совместном использовании (ингибирование изофермента CYP3A).	Совместное использование комбинации дарунавир/ритонавир и ломитапида противопоказано.
БЛОКАТОРЫ H_2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки	[#] AUC дарунавира ↔ [#] C_{min} дарунавира ↔ [#] C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию дарунавир/ритонавир можно применять в сочетании с блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов без коррекции дозы.
ИММУНОСУПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Эверолимус	Не изучалось. Концентрация этих иммунодепрессантов может повышаться при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир (ингибирование изофермента CYP3A). Совместное применение эверолимуса с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется.	В случае совместного применения рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации иммуносупрессантов.
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ		
Салметерол	Не изучалось. Совместное применение салметерола и дарунавира с низкими дозами ритонавира может привести к повышению концентрации салметерола в плазме.	Совместное применение салметерола с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется. В результате использования этой комбинации возможно повышение риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений, связанных с салметеролом, включая удлинение интервала QT, сильное сердцебиение и синусовую тахикардию.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ / ТЕРАПИЯ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ		
Метадон индивидуальные дозы в диапазоне от 55 до 150 мг 1 раз в сутки	AUC R(-) метадона ↓ 16 % C_{min} R(-) метадона ↓ 15 % C_{max} R(-) метадона ↓ 24 %	В начале совместного применения с комбинацией дарунавир/ритонавир коррекция дозы метадона не требуется. Тем не менее, в случае совместного применения на протяжении более длительного периода времени может потребоваться изменение дозы метадона. Таким образом, рекомендуется клинический мониторинг, поскольку у некоторых пациентов может потребоваться коррекция поддерживающей терапии.
Бупренорфин/налоксон 8/2 мг-16/4 мг 1 раз в сутки	AUC бупренорфина ↓ 11 % C_{min} бупренорфина ↔ C_{max} бупренорфина ↓ 8 % AUC норбупренорфина ↑ 46 % C_{min} норбупренорфина ↑ 71 % C_{max} норбупренорфина ↑ 36 % AUC налоксона ↔ C_{min} налоксона Н/О C_{max} налоксона ↔	Клиническая значимость увеличения параметров фармакокинетики норбупренорфина не установлена. При совместном применении с комбинацией дарунавир/ ритонавир коррекция дозы бупренорфина может не потребоваться, тем не менее, рекомендуется тщательный клинический мониторинг на предмет симптомов опиатной токсичности.
Фентанил, оксикодон, трамадол	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с фентанилом, оксикодоном или трамадолом может повысить концентрацию этих анальгетиков (ингибирование изоферментов CYP2D6 и/или CYP3A).	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с фентанилом, оксикодоном и трамадолом рекомендуется клинический мониторинг.
ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дроспиренон Этинилэстрадиол (3 мг/ 0,02 мг 1 раз в сутки) Этинилэстрадиол Норэтиндрон 35 мкг/1 мг 1 раз в сутки	Влияние комбинации дарунавир/ритонавир на концентрацию дроспиренона не изучено. AUC этинилэстрадиола ↓ 44% C_{min} этинилэстрадиола ↓ 62 % C_{max} этинилэстрадиола ↓ 32% AUC норэтиндрона ↓ 14 % C_{min} норэтиндрона ↓ 30 % C_{max} норэтиндрона ↔	Если эстрогенсодержащие контрацептивы применяются в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуется использование альтернативных или дополнительных средств контрацепции. За пациентками, получающими эстрогены в качестве гормонозаместительной терапии, необходимо наблюдать на предмет симптомов эстрогеновой недостаточности. При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с дроспиренон-содержащими препаратами рекомендуется клинический мониторинг в связи с риском развития гиперкалиемии.
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА (ФДЭ-5)		
Для лечения эректильной дисфункции Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил	В исследовании взаимодействия сопоставимые системные концентрации силденафила наблюдались после однократного приема силденафила в дозе 100 мг в виде монотерапии и в дозе 25 мг в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир.	Применение аванафила в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир противопоказано. Другие ингибиторы ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир следует применять с осторожностью. Если показано совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с силденафилом, варденафилом или тадалафилом, рекомендуется прием силденафила в разовой дозе не выше 25 мг за 48 часов, варденафила в разовой дозе не выше 2,5 мг за 72 часа или тадалафила в разовой дозе не выше 10 мг за 72 часа.
Для лечения легочной артериальной гипертензии Силденафил Тадалафил	Не изучалось. Совместное применение силденафила или тадалафила в качестве препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии и комбинации дарунавир/ритонавир может приводить к повышению концентрации силденафила или тадалафила в плазме. (Ингибирование фермента CYP3A).	Безопасная и эффективная доза силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии при применении в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир не установлена. Потенциально возможно увеличение связанных с силденафилом нежелательных явлений (включая зрительные расстройства, гипотензию, длительную эрекцию и синкопальное состояние). Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано. Совместное применение тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол 20 мг 1 раз в сутки	[#] AUC дарунавира ↔ [#] C_{min} дарунавира ↔ [#] C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию дарунавир/ритонавир можно применять в сочетании с ингибиторами протонной помпы без коррекции дозы.
СЕДАТИВНЫЕ / СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Буспирон Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам Мидазолам (парентерально) Золпидем Мидазолам (перорально) Триазолам	Не изучалось. Седативные/снотворные препараты в значительном объеме метаболизируются изоферментом CYP3A. Совместное применение с комбинацией дарунавир/ритонавир может вызвать значительное повышение концентрации этих препаратов. При совместном применении мидазолама парентерально с комбинацией дарунавир/ритонавир возможно значительное повышение концентрации этого бензодиазепина. Данные по совместному применению мидазолама парентерально с другими ингибиторами протеазы указывают на возможность повышения концентрации мидазолама в плазме в 3-4 раза.	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с этими седативными/снотворными средствами рекомендуется клинический мониторинг, кроме того, следует решить вопрос о снижении дозы этих препаратов. Если мидазолам парентерально будет применяться в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир, лечение необходимо начинать в условиях отделения интенсивной терапии (ОПТ) или в аналогичных условиях, в которых может быть обеспечен тщательный клинический мониторинг и надлежащая терапия в случае угнетения дыхательного центра и /или длительной седации. Следует решить вопрос о коррекции дозы мидазолама, в особенности в случае применения этого препарата более чем однократно. Применение комбинации дарунавир/ритонавир с триазоламом или мидазоламом перорально противопоказано.

[#] Исследования проводились с дозами дарунавира ниже рекомендованных или с другим режимом дозирования
[†] Эффективность и безопасность дарунавира с ритонавиром 100 мг и любыми другими ингибиторами ВИЧ (например, (фос)ампренавиром, нелфинавиром и типранавиром) у ВИЧ-инфицированных пациентов не установлена. Согласно текущим рекомендациям по лечению, терапия, включающая 2 ингибитора протеазы, как правило, не рекомендуется.
[**] Исследование проводилось с использованием тенофовира дизопроксила фумарата 300 мг 1 раз в сутки.

Особые указания

Пациентов необходимо проинформировать о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ-инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ, в том числе половым путем. Пациентам следует разъяснить необходимость соблюдения соответствующих мер предосторожности.

Дарунавир преимущественно связывается с альфа-1-кислым гликопротеином плазмы. Степень связывания зависит от концентрации свободного альфа-1-кислого гликопротеина. Таким образом, нельзя исключать влияние препаратов с большим сродством к альфа-1- кислому гликопротеину плазмы на концентрацию свободного дарунавира.

<u>Пожилые пациенты</u>

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

Абсолютная биодоступность после разового приема 600 мг дарунавира составила примерно 37% и увеличилась примерно до 82 % после приема дарунавира в комбинации со 100 мг ритонавира два раза в сутки. Суммарный эффект улучшения фармакокинетики дарунавира ритонавиром выразился примерно в 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после приема одной дозы этого препарата (600 мг) в комбинации со 100 мг ритонавира два раза в сутки. Таким образом, препарат Дарунавир Канон необходимо принимать только в комбинации с низкой дозой ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя.

Повышение указанной дозы ритонавира не приводит к значимому увеличению концентрации дарунавира в плазме, и поэтому дозу ритонавира не рекомендуется повышать.

<u>Беременность</u>

Препарат Дарунавир Канон следует использовать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск. Следует с осторожностью применять препараты, которые могут привести к снижению концентрации дарунавира у беременных.

<u>Кожные реакции тяжелой степени</u>

У 0,4% пациентов при приеме дарунавира были зафиксированы кожные реакции тяжелой степени, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или увеличением активности печеночных трансаминаз. DRESS синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) и синдром Стивенса-Джонсона фиксировался редко (<0,1%). В пострегистрационном периоде сообщалось о развитии токсического эпидермального некролиза и острого генерализованного экзантематозного пустулеза. При возникновении признаков или симптомов кожных реакций тяжелой степени (сыпь тяжелого течения или сыпь, сопровождаемая лихорадкой, общ