Дарунавир



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до темно-желтого цвета, двояковыпуклые, овальные.

	1 таб.
дарунавир	800 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза низкозамещенная - 26.67 мг, полисорбат - 16 мг, кросповидон - 64 мг, кремния диоксид коллоидный - 16 мг, просолв ИзиТаб СП - 736 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза Е5 - 28.070 мг, краситель железа оксид желтый - 1.640 мг, макрогол 6000 - 5.410 мг, тальк - 0.859 мг, титана диоксид - 1.344 мг.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (6) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (10) - пачки картонные.
30 шт. - банки полимерные.
60 шт. - банки полимерные.
100 шт. - банки полимерные.
120 шт. - банки полимерные.
240 шт. - банки полимерные.
360 шт. - банки полимерные.
480 шт. - банки полимерные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противовирусное средство, ингибитор протеазы ВИЧ 1 типа (ВИЧ-1). Дарунавир является ингибитором димеризации и каталитической активности протеазы ВИЧ-1. Избирательно ингибирует расщепление полипротеинов Gag-Pol ВИЧ в инфицированных вирусами клетках, предотвращая образование полноценных вирусных частиц.

Дарунавир прочно связывается спротеазой ВИЧ-1 (K_D 4.5 x 10^{-12}М). Дарунавир устойчив к мутациям, вызывающим резистентность к ингибиторам протеазы.

Дарунавир не ингибирует ни одну из 13 исследованных клеточных протеаз человека.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства дарунавира, применявшегося в комбинации с ритонавиром, изучали у здоровых

добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Концентрации дарунавира в плазме были выше у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, чем у здоровых людей. Это различие можно объяснить более высокими концентрациями α_1-кислого гликопротеина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Вследствие этого большие количества дарунавира связываются с α_1-кислым гликопротеином плазмы.

Дарунавир интенсивно метаболизируется в печени в основном изоферментами CYP3A. Ритонавир ингибирует изоферменты CYP3A в печени и, тем самым, существенно повышает концентрацию дарунавира в плазме.

После приема внутрь дарунавир быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} дарунавира в плазме в присутствии низкой дозы ритонавира достигается через 2.5-4.0 ч. Абсолютная биодоступность дарунавира при приеме внутрь в однократной дозе 600 мг составила около 37% и увеличивалась примерно до 82% в присутствии ритонавира (100 мг 2 раза/сут). Общий фармакокинетический эффект ритонавира состоял в примерно 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после одного приема внутрь 600 мг дарунавира в комбинации с ритонавиром (100 мг 2 раза/сут). При приеме натощак относительная биодоступность дарунавира в присутствии низкой дозы ритонавира была на 30% ниже, чем при приеме во время еды. Характер пищи не влиял на концентрации дарунавира в плазме.

Связывание дарунавира с белками плазмы (преимущественно с α_1-кислым гликопротеином) составляет около 95%.

В экспериментах in vitro на микросомах печени человека было показано, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир интенсивно метаболизируется в печени ферментной системой P450, почти исключительно изоферментом CYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ^{14}C-дарунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после одного приема 400 мг дарунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного дарунавира. У человека идентифицировано, по меньшей мере, 3 окислительных метаболита дарунавира; активность которых в отношении дикого типа ВИЧ составляла менее 1/10 от активности самого дарунавира.

После одного приема ^{14}C-дарунавира в дозе 400 мг и ритонавира в дозе 100 мг 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 $T_{1/2}$ дарунавира составил около 15 ч при его приеме в комбинации с ритонавиром. Клиренс дарунавира после в/в введения в дозе 150 мг составил 32.8 л/ч без ритонавира и 5.91 л/ч в присутствии низкой дозы ритонавира.

Показания к применению:

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов (в комбинации с ритонавиром в низкой дозе и другими антиретровирусными препаратами).

Относится к болезням:

- ВИЧ-инфекция
- Инфекции

Противопоказания:

Одновременный прием с препаратами, клиренс которых преимущественно определяется изоферментом CYP3A4, и повышение концентрации которых в плазме сопряжено с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных эффектов (узкий терапевтический диапазон) - с астемизолом, терфенадином, мидазоламом, триазоламом, цизапридом, пимозидом, препаратами, содержащими алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к дарунавиру.

Способ применения и дозы:

Принимают внутрь. Даунавир всегда применяют в комбинации с ритонавиром в низкой дозе (100 мг) 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.

Для пациентов, ранее не получавших ингибиторы протеазы, рекомендуемая доза даунавира составляет 800 мг 1 раз/сут в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг 1 раз/сут.

Для пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы, рекомендуемая доза дарунавира составляет 600 мг 2 раза/сут в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза/сут; комбинацию принимают во время еды.

Комбинацию дарунавир/ритонавир необходимо с осторожностью применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

Побочное действие:

Со стороны нервной системы: головная боль.

Психические расстройства: необычные сновидения.

Со стороны пищеварительной системы: боли в области живота острый панкреатит, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, острый гепатит

Дерматологические реакции: липодистрофия (в т.ч. липогипертрофия и липоатрофия), зуд, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, у пациентов, получавших ингибиторы протеазы, особенно в комбинации с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, возможны повышение уровня КФК, миозит; редко - рабдомиолиз.

Со стороны обмена веществ: анорексия, сахарный диабет.

Со стороны иммунной системы: синдром иммунной реактивации.

Со стороны обмена веществ: повышение содержания ТГ, общего холестерина, холестерина ЛПНП, глюкозы, панкреатической липазы, панкреатической амилазы.

Инфекции: у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в период начальной комбинированной антиретровирусной терапии возможны воспалительные реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции.

Общие реакции: астения, усталость.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения дарунавира при беременности не проводилось. Комбинацию дарунавир/ритонавир можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли дарунавир с грудным молоком у человека. Учитывая возможность передачи ВИЧ с грудным молоком, а также риск серьезных побочных эффектов у грудных детей, связанный с воздействием дарунавира, ВИЧ-инфицированные женщины, получающие дарунавир, должны воздерживаться от грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изофермента CYP3A. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A, может вызывать повышение концентраций таких препаратов в плазме, что, в свою очередь, может быть причиной усиления или пролонгирования терапевтического эффекта, а также побочных эффектов.

Дарунавир метаболизируется изоферментами CYP3A. Одновременный прием препаратов, индуцирующих активность CYP3A может увеличить клиренс дарунавира, в результате чего уменьшится концентрация дарунавира в плазме. Одновременный прием дарунавира с ингибиторами CYP3A может уменьшить клиренс дарунавира, в результате чего увеличится концентрация дарунавира в плазме.

Комбинацию дарунавир /ритонавир не следует применять одновременно с препаратами, клиренс которых во многом определяется изоферментом CYP3A4 и повышенные концентрации которых в плазме могут вызывать серьезные и/или угрожающие жизни побочные эффекты (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся астемизол, терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид и алкалоиды спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин).

Рифампицин является сильным индуктором изоферментов CYP450. Комбинацию дарунавир/ритонавир нельзя применять одновременно с рифампицином, поскольку в таких случаях возможно заметное снижение концентрации дарунавира в плазме. Вследствие этого возможно исчезновение терапевтического эффекта дарунавира.

Комбинацию дарунавир/ритонавир нельзя применять одновременно с препаратами, содержащими экстракт зверобоя

продырявленного (Hypericum perforatum), т.к. это может сопровождаться заметным снижением концентрации дарунавира в плазме, вследствие этого возможно исчезновение терапевтического эффекта дарунавира.

В целом эффект оптимизации фармакокинетики дарунавира ритонавиром проявился в том, что концентрации дарунавира в плазме увеличились примерно в 14 раз после приема одной дозы дарунавира (600 мг) и 100 мг ритонавира 2 раза/сут. Поэтому дарунавир необходимо применять в комбинации со 100 мг ритонавира с целью улучшения фармакокинетических характеристик дарунавира.

Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (300 мг/100 мг 2 раза/сут) и комбинацией лопинавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) показали, что в присутствии комбинации лопинавир/ритонавир (с использованием или без использования дополнительной дозы ритонавира 100 мг) концентрация дарунавира в плазме увеличилась на 53%. В присутствии одного дарунавира концентрация лопинавира в плазме снизилась на 19%, а в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир увеличилась на 37%. Не рекомендуется применять комбинацию лопинавир/ритонавир одновременно с дарунавиром независимо от приема небольшой дополнительной дозы ритонавира.

Исследование взаимодействия дарунавира (400 мг 2 раза/сут), саквинавира (1000 мг 2 раза/сут) и ритонавира (100 мг 2 раза/сут) показало, что концентрация дарунавира в плазме увеличилась на 26% в присутствии саквинавира и ритонавира; с другой стороны, комбинация дарунавир/ритонавир не влияла на концентрацию саквинавира в плазме. Не рекомендуется применять саквинавир одновременно с дарунавиром независимо от использования небольшой дополнительной дозы ритонавира.

При исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) и атазанавиром (300 мг 1 раз/сут) показано отсутствие значимого изменения концентраций дарунавира и атазанавира в плазме при их одновременном применении. Атазанавир можно применять одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир.

При исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) и индинавиром (800 мг 2 раза/сут) концентрация дарунавира в плазме увеличилась на 24% в присутствии индинавира и ритонавира. В присутствии комбинации дарунавир/ритонавир концентрация в плазме индинавира повысилась на 23%. При применении в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир дозу индинавира у пациентов, которые плохо переносят его, можно снижать с 800 мг 2 раза/сут до 600 мг 2 раза/сут.

До настоящего времени не изучали взаимодействие между комбинацией дарунавир/ритонавир и ингибиторами протеазы помимо лопинавира, саквинавира, атазанавира и индинавира, и поэтому не перечисленные здесь ингибиторы протеазы не рекомендуется применять одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир.

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир маравирок следует назначать в дозе 150 мг 2 раза/сут. В исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг 2 раза/сут) и маравироком (150 мг 2 раза/сут) концентрация маравирока увеличивалась до 305%. Влияния маравирока на концентрацию дарунавира/ритонавира не отмечалось.

Комбинация дарунавир/ритонавир может увеличивать концентрации в плазме бепридила, лидокаина (при системном введении), хинидина и амиодарона, флекаинида и пропафенона. Поэтому при одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и перечисленных антиаритмиков требуется осторожность и, по возможности, мониторинг их концентраций в плазме крови.

Во всех исследованиях взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и дигоксина в однократной дозе (400 мкг) было показано увеличение конечной концентрации дигоксина в плазме на 77%. Рекомендуется первоначально назначать минимальную дозу дигоксина и определять его концентрацию в сыворотке крови для получения желаемого клинического эффекта при одновременном назначении с данной комбинацией.

Комбинация дарунавир/ритонавир может влиять на концентрации варфарина в плазме. При одновременном применении варфарина и этой комбинации рекомендуется проводить мониторинг МНО.

Фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин являются индукторами изоферментов CYP450. Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с указанными препаратами, поскольку это может вызывать клинически значимое снижение концентрации дарунавира в плазме и, следовательно, уменьшение его терапевтического эффекта.

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и карбамазепином (200 мг 2 раза/сут) показало, что концентрация дарунавира в таком случае не изменяется, в то время как концентрация ритонавира уменьшается на 49%. Концентрация карбамазепина увеличивается на 45%. Изменения дозы комбинации дарунавир/ритонавир не требуется. При необходимости одновременного применения комбинации дарунавир/ритонавир и карбамазепина следует контролировать состояние пациентов в связи с возможностью развития побочных эффектов карбамазепина. Следует контролировать концентрацию карбамазепина в плазме крови и корректировать его дозу в соответствии с клиническими проявлениями. Таким образом, дозы карбамазепина могут быть уменьшены на 25-50% при совместном назначении с комбинацией дарунавир/ритонавир.

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с тразодоном и дезипрамином возможно увеличение концентрации тразодона и дезипрамина в плазме. Это может вызвать такие побочные эффекты, как тошнота, головокружение, артериальная гипотензию, обморок. В случае необходимости совместного применения указанных препаратов и комбинации дарунавир/ритонавир требуется осторожность, следует рассмотреть возможность применения тразодона и дезипрамина в меньших дозах, особенно в случае длительной терапии.

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с парентерально вводимым мидазоламом может привести к увеличению концентрации мидазолама в плазме. При совместном применении следует проводить тщательный клинический мониторинг и принимать срочные меры в случае угнетения дыхания или длительного седативного действия. Следует рассмотреть возможность снижения дозы мидазолама, особенно в случае длительной терапии.

Применение комбинации дарунавир/ритонавир с пероральным мидазоламом противопоказано.

При совместном применении нейролептиков с комбинацией дарунавир/ритонавир их концентрации в плазме могут увеличиваться. Поэтому при одновременном применении следует снижать дозы антипсихотических препаратов (нейролептиков).

Концентрации в плазме блокаторов кальциевых каналов (например, фелодипина, нифедипина, никардипина) могут повышаться при их одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. В таких ситуациях необходимо внимательно следить за состоянием пациентов.

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) и кларитромицином (500 мг 2 раза/сут) показало, что концентрация кларитромицина в плазме увеличивалась на 57%, тогда как концентрация дарунавира оставалась без изменений. У пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется снижать дозу кларитромицина.

Дексаметазон при поступлении в кровоток индуцирует изофермент CYP3A4 в печени и, следовательно, уменьшает концентрации в плазме дарунавира. Это может приводить к снижению терапевтического эффекта дарунавира. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении дексаметазона и дарунавира.

При одновременном применении ингаляционного флутиказона пропионата и комбинации дарунавир/ритонавир возможно повышение концентрации флутиказона пропионата в плазме крови. Аналогичное взаимодействие может наблюдаться при применении других кортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, например будезонида. Целесообразно применять препараты, альтернативные флутиказона пропионату, не являющиеся субстратом CYP3A4 (например, беклометазон).

В метаболизме статинов, таких как симвастатин, розувастатин и ловастатин, большую роль играет изофермент CYP3A4, поэтому их концентрации в плазме могут существенно увеличиваться при применении одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир. Не рекомендуется применять комбинацию дарунавир/ритонавир одновременно с ловастатином, розувастатином или симвастатином из-за повышения риска развития миопатии, включая рабдомиолиз.

Исследование взаимодействия между аторвастатином (10 мг 1 раз/сут) и комбинацией дарунавир/ритонавир (300 мг/100 мг 2 раза/сут) показало, что в этой ситуации концентрация аторвастатина в плазме была лишь на 15% ниже, чем при монотерапии аторвастатином (40 мг 1 раз/сут). При необходимости одновременного применения аторвастатина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется начинать с дозы аторвастатина 10 мг 1 раз/сут. Далее можно постепенно повышать дозу аторвастатина, ориентируясь на клинический эффект терапии.

Комбинация дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг 2 раза/сут) повышала концентрацию правастатина в плазме после приема одной дозы этого препарата (40 мг) примерно на 80%, но только у части пациентов. При необходимости совместного назначения правастатина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется начинать прием правастатина с минимальных возможных доз и увеличивать дозы до появления клинического эффекта, контролируя проявление побочных эффектов препарата.

Применение омепразола (20 мг 1 раз/сут) или ранитидиниа (150 мг 2 раза/сут) одновременно с комбинацией дарунанир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/ сут) не оказывало влияния на концентрацию дарунавира в плазме. Учитывая это, комбинацию дарунавир/ритонавир можно применять одновременно с антагонистами гистаминовых H_2-рецепторов и ингибиторами протонового насоса без изменения дозы любого из указанных препаратов.

Концентрации в плазме циклоспорина, такролимуса и сиролимуса могут возрастать в случае применения этих препаратов одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир. В этих ситуациях рекомендуется контролировать концентрацию иммунодепрессанта в плазме.

Кетоконазол, итраконазол и вориконазол являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, а также его субстратами. Системное применение кетоконазола, итраконазола и вориконазола одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир может приводить к повышению концентраций дарунавира в плазме. С другой стороны, эта комбинация может повышать концентрации в плазме кетоконазола или итраконазола. Это было подтверждено исследованием взаимодействия между кетоконазолом (200 мг 2 раза/сут) и комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут), в котором концентрации кетоконазола и дарунавира повысились на 212% и 42% соответственно. При необходимости применения комбинации дарунавир/ритонавир одновременно с кетоконазолом или итраконазолом суточная доза последних не должна превышать 200 мг. Концентрации вориконазола в плазме могут снижаться при совместном применении с даруновиром/ритонавиром. Вориконазол не следует применять одновременно с даруновиром/ритонавиром, одновременное применение возможно только в том случае, если потенциальная польза от применения вориконазола превышает потенциальный риск.

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с бета-адреноблокаторами возможно увеличение концентрации бета-адреноблокаторов. При одновременном применении указанных препаратов и комбинации дарунавир/ритонавир следует соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг, также может потребоваться снижение дозы бета-адреноблокаторов.

В исследовании влияния комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) на стабильную поддерживающую терапию метадоном, было показано уменьшение на 16% концентрации R-метадона в плазме. На основании фармакокинетических и клинических результатов, коррекции дозы метадона во время начала терапии комбинацией дарунавир/ритонавир не требуется. Однако рекомендуется проводить клинический мониторинг, т.к. у некоторых пациентов поддерживающая терапия требует коррекции.

Результаты исследования взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир с бупренорфином/налоксоном показано отсутствие влияния комбинации дарунавир/ритонавир на концентрацию бупренорфина при их совместном применении. Концентрация активного метаболита бупренорфина – норбупренорфина увеличилась на 46%. Коррекция дозы бупренорфина не требовалась. При совместном приеме комбинации дарунавир/ритонавир и бупренорфина рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг.

Результаты исследования по взаимодействию между комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и этинилэстрадиолом и норэтистероном свидетельствуют о том, что C_{ss} в плазме этинилэстрадиола и норэтистерона снижается соответственно на 44% и 14%. При применении комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется использовать альтернативные негормональные методы контрацепции.

В одном из исследований изучали концентрации силденафила после его приема в однократной дозе 100 мг, а также после приема 25 мг силденафила одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут). Концентрации силденафила оказались сходными в обеих ситуациях. Требуется осторожность при одновременном применении ингибиторов ФДЭ5 и комбинации дарунавир/ритонавир. При необходимости применения комбинации дарунавир/ритонавира одновременно с силденафилом, варденафилом или тадалафилом разовая доза силденафила не должна превышать 25 мг в течение 48 ч, разовая доза варденафила не должна быть более 2.5 мг в течение 72 ч, а разовая доза тадалафила не должна превышать 10 мг в течение 72 ч.

Рифабутин является индуктором и субстратом изоферментов CYP450. При изучении взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и рифабутина (150 мг через день) наблюдалось увеличение концентрации дарунавира на 57%. Основываясь на профиле безопасности комбинации дарунавир/ритонавир, увеличение концентрации дарунавира в присутствии рифабутина не требует коррекции дозы для комбинации дарунавир/ритонавир. Изучение взаимодействия показало сопоставимые концентрации при применении рифабутина в дозе 300 мг 1 раз/сут и 150 мг через день в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут), а также увеличение концентрации активного метаболита 25-O-дезацетилрифабутина. При применении такой комбинации требуется уменьшение дозы рифабутина на 75% от обычной дозы 300 мг/сут и повышенный контроль побочных эффектов рифабутина.

Исследование взаимодействия между пароксетином (20 мг 1 раз/сут) или сертралином (50 мг 1 раз/сут) и комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) показало, что концентрации дарунавира в плазме не зависели от присутствия сертралина или пароксетина. С другой стороны, в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир концентрации в плазме сертралина и пароксетина снизились на 49% и 39% соответственно. При необходимости одновременного применения с комбинацией дарунавир/ритонавир, необходимо тщательно подбирать дозы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, на основании клинической оценки антидепрессивного действия. Помимо этого, у пациентов, получающих стабильную дозу сертралина или пароксетина, которых начинают лечить комбинацией дарунавир/ритонавир, необходимо внимательно контролировать выраженность основного эффекта антидепрессанта.

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени, при аллергии на сульфонамиды (т.к. дарунавир содержит сульфонамидную группу).

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

Информация о лечении комбинацией дарунавир/ритонавир пациентов в возрасте 65 лет и старше весьма ограничена. Необходима осторожность при лечении дарунавиром пациентов данной возрастной группы, поскольку у них чаще наблюдается дисфункция печени, они чаще страдают сопутствующими заболеваниями, либо получают сопутствующую терапию.

Абсолютная биодоступность после однократного приема дарунавира в дозе 600 мг составила примерно 37% и увеличилась примерно до 82% после приема дарунавира в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза/сут. Суммарный эффект улучшения фармакокинетических характеристик 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 2 раза/сут. Поэтому дарунавир следует применять только в комбинации со 100 мг ритонавира с целью оптимизации фармакокинетики.

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

У пациентов с заболеваниями печени, включающими хронический активный гепатит, во время комбинированной

антиретровирусной терапии может повышаться частота нарушений функции печени, и поэтому необходимо проводить мониторинг биохимических показателей в соответствии со стандартной практикой. При выявлении у таких пациентов признаков ухудшения функции печени лечение комбинацией дарунавир/ритонавир следует приостановить или полностью отменить.

Почки играют незначительную роль в клиренсе дарунавира, поэтому у пациентов с заболеваниями почек общий клиренс дарунавира практически не уменьшается. Дарунавир и ритонавир обладают высокой степенью связывания с белками плазмы, поэтому гемодиализ или перитонеальный диализ не играют существенной роли в выведении этих препаратов из организма.

Источник: http://drugs.thead.ru/Darunavir