

Презиста



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, овальные, с гравировкой на одной из сторон "400MG", а на другой - "TMC".

	1 таб.
дарунавир этанолат	433.64 мг,
что соответствует содержанию дарунавир	400 мг

Вспомогательные вещества: просолв (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный) - 369.53 мг, кросповидон - 16.67 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 7.59 мг, магния стеарат - 6.17 мг, краситель опадрай II светло-оранжевый 85F93377 (поливиниловый спирт частично гидролизованный, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк, алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (E110)) - 33.34 мг.

60 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, овальные, с гравировкой на одной из сторон "600MG", а на другой - "TMC".

	1 таб.
дарунавир этанолат	650.46 мг,
что соответствует содержанию дарунавир	600 мг

Вспомогательные вещества: просолв (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный) - 554.3 мг, кросповидон - 25.01 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 11.38 мг, магния стеарат - 9.25 мг, краситель опадрай II оранжевый 85F13962 (поливиниловый спирт частично гидролизованный, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк, алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (E110)) - 50.02 мг.

60 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

Дарунавир прочно связывается с протеазой ВИЧ-1 (K_D 4.5×10^{-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.

Всасывание

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. Следовательно, таблетки Презиста следует принимать вместе с ритонавиром во время еды. Характер пищи не влиял на концентрации дарунавира в плазме.

Распределение

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

Метаболизм

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.

Выведение

После однократного 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.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Популяционный фармакокинетический анализ у ВИЧ-инфицированных пациентов продемонстрировал 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.

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.

Результаты исследования с использованием ^{14}C -дарунавира в комбинации с ритонавиром показали, что около 7.7% принятой дозы дарунавира выделялось с мочой в неизмененном виде. У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетику дарунавира не изучали, но популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал отсутствие значимого изменения фармакокинетических параметров дарунавира у пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек (КК 30-60 мл/мин, n = 20).

Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. Исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились. В исследовании с применением препарата Презиста в нескольких дозах в комбинации с ритонавиром (600/100 мг) 2 раза/сут было показано, что стабильные фармакокинетические параметры дарунавира у пациентов с легким (класс А по Чайлд-Пью, n=8) и умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью, n=8) были сравнимы с таковыми параметрами у здоровых лиц. Влияние тяжелых нарушений функции печени на фармакокинетику дарунавира не изучено.

Показания к применению:

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

Относится к болезням:

- [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, алфузозином, силденафилом (применяющимся для терапии легочной гипертензии), терфенадином, мидазоламом, рифампицином, триазололом, цизапридом, пимозидом, препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэрготетрин);

— детский и подростковый возраст до 18 лет (для данной лекарственной формы);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени, при аллергии на сульфонамиды.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь. Препарат Презиста всегда следует назначать в комбинации с ритонавиром в низкой дозе 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 Презиста/ритонавир.

Пациенты не должны изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом.

Пациенты, ранее не получавшие ингибиторы протеазы	Пациенты, ранее получавшие ингибиторы протеазы	
	не имеющие мутаций, вызывающих резистентность к дарунавиру*	имеющие, по крайней мере, 1 мутацию, вызывающую резистентность к дарунавиру*
800 мг 1 раз/сут в комбинации с ритотнавиром 100 мг, во время еды	800 мг 1 раз/сут в комбинации с ритотнавиром 100 мг, во время еды	600 мг 2 раза/сут в комбинации с ритотнавиром 100 мг, 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.

Однако при невозможности проведения генотипических анализов, пациентам, ранее не получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию Презиста/ритонавир 800 мг/100 мг 1 раз/сут, а пациентам, ранее получавшим

ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию Презиста/ритонавир 600 мг/100 мг 2 раза/сут.

Тип пищи не влияет на абсорбцию дарунавира. Ритонавир (100 мг) используется в качестве усилителя фармакокинетики дарунавира.

У **пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени** коррекции дозы не требуется. Данные по применению комбинированной терапии препаратами Презиста/ритонавир при тяжелых нарушениях функции печени отсутствуют, поэтому дать специальные рекомендации по дозированию не представляется возможным. С осторожностью следует назначать комбинацию Презиста/ритонавир **пациентам с тяжелым нарушением функции печени.**

У пациентов с нарушениями функции почек изменение доз в комбинации Презиста/ритонавир не требуется.

Побочное действие:

Большинство побочных эффектов выражены в умеренной степени. Наиболее частыми побочными эффектами ($\geq 5\%$) средней или тяжелой степени (2-4 степени) являются диарея, головная боль и боль в животе. Наиболее частыми побочными эффектами ($\geq 1\%$) тяжелой степени (3-4 степени) является изменение лабораторных показателей крови.

Презиста

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

Другие побочные эффекты 3-4 степени тяжести наблюдались у менее 1% пациентов.

2.3% пациентов прекратили терапию в связи с возникновением побочных эффектов.

Данные о побочных эффектах 2-4 степени тяжести у взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, при применении комбинации Презиста/ритонавир 800/100 мг 1 раз/сут приведены в таблице 1, в сравнении с применением комбинации лопинавир/ритонавир 800/200 мг 1 раз/сут.

Таблица 1.

Побочные эффекты	Презиста/ритонавир 800/100 мг 1 раз/сут	лопинавир/ритонавир 800/200 мг 1 раз/сут
<i>Со стороны ЦНС:</i>		
головная боль	6.7%	5.5%
<i>Со стороны пищеварительной системы:</i>		
боли в области живота	5.8%	6.1%
острый панкреатит	0.6%	0.6%
диарея	8.7%	15.19%
диспепсия	0.3%	0.3%
метеоризм	0.9%	0.9%
тошнота	4.1%	3.8%
рвота	2%	3.5%
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки:</i>		
липодистрофия (в т.ч. липогипертрофия и липоатрофия)	0.9%	1.7%
зуд	1.2%	0.9%
сыпь	2.9%	4.6%
синдром Стивенса-Джонсона	0.3%	0%
токсический эпидермальный некролиз*	очень редко	0%
острый генерализованный экзантематозный пустулез*	очень редко	0%
<i>Аллергические реакции:</i>		
ангионевротический отек*	0.6%	0%
крапивница*	1.2%	0.6%
<i>Со стороны костно-мышечной системы:</i>		
миалгия	0.6%	1.4%
остеонекроз*	0.3%	0%
<i>Со стороны обмена веществ:</i>		
анорексия	1.5%	0.9%
сахарный диабет	0.6%	0.9%
<i>Нарушения общего характера:</i>		
астения	0.9%	0%
усталость	0.9%	2.9%
<i>Со стороны иммунной системы:</i>		
гиперчувствительность* (к лекарственным препаратам)	0.6%	1.4%
синдром иммунной реактивации	0.3%	0.3%
<i>Со стороны гепатобилиарного тракта:</i>		
острый гепатит	0.3%	0.9%
<i>Психические расстройства:</i>		
необычные сновидения	0.3%	0.3%

* Выявлено в постмаркетинговом периоде

Изменения лабораторных показателей 2-4 степени у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, при применении комбинации Презиста/ритонавир 800/100 мг 1 раз/сут приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Лабораторный показатель	Презиста/ритонавир 800/100 мг 1 раз/сут	лопинавир/ритонавир 800/200 мг 1 раз/сут
<i>АЛТ</i>		
в 2.5-5 раз выше ВГН (степень 2)	8.8%	9.4%
в 5-10 раз выше ВГН (степень 3)	2.9%	3.5%
в более 10 раз выше ВГН (степень 4)	0.9%	2.9%

Презиста

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

<i>АСТ</i>		
в 2.5-5 раз выше ВГН (степень 2)	7.3%	9.9%
в 5-10 раз выше ВГН (степень 3)	4.4%	2.3%
в более 10 раз ВГН (степень 4)	1.2%	2.6%
<i>ЩФ</i>		
в 2.5-5 раз выше ВГН (степень 2)	1.5%	1.5%
в 5-10 раз выше ВГН (степень 3)	0%	0.6%
в более 10 раз выше ВГН (степень 4)	0%	0%
<i>Триглицериды</i>		
500-750 мг/дл (степень 2)	2.6%	9.9%
751-1200 мг/дл (степень 3)	1.8%	5%
более 1200 мг/дл (степень 4)	1.5%	1.2%
<i>Общий холестерин</i>		
240-300 мг/дл (степень 2)	22.9%	27.1%
Более 300 мг/дл (степень 3)	1.5%	5.5%
<i>ЛПНП/холестерин</i>		
160-190 мг/дл (степень 2)	14.1%	12.3%
Более 190 мг/дл (степень 3)	8.8%	6.1%
<i>Глюкоза</i>		
126-250 мг/дл (степень 2)	10.8%	9.6%
251-500 мг/дл (степень 3)	1.2%	0.3%
Более 500 мг/дл (степень 4)	0%	0%
<i>Панкреатическая липаза</i>		
в 1.5-3 раза выше ВГН (степень 2)	2.6%	1.7%
в 3-5 раз выше ВГН (степень 3)	0.6%	1.2%
в более 5 раз выше ВГН (степень 4)	0%	0.9%
<i>Панкреатическая амилаза</i>		
в 1.5-2 раза выше ВГН (степень 2)	4.7%	1.7%
в 2-5 раз выше ВГН (степень 3)	2.6%	2.9%
в более 5 раз выше ВГН (степень 4)	0%	0.6%

Данные о побочных эффектах 2-4 степени у взрослых пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, при применении комбинации Презиста/ритонавир 600/100 мг 2 раза/сут приведены в таблице 3, в сравнении с применением комбинации лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза/сут.

Таблица 3.

Система органов	Презиста/ритонавир 600/100 мг 2 раза/сут	лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза/сут
<i>Со стороны ЦНС:</i>		
головная боль	2.7%	3%
<i>Со стороны пищеварительной системы:</i>		
тяжесть в животе	2%	0.3%
боли в области живота	5.7%	2.7%
острый панкреатит	0.3%	0.3%
диарея	14.4%	19.9%
диспепсия	2%	1%
метеоризм	0.3%	1%
тошнота	7%	6.4%
рвота	5.4%	2.7%
<i>Дерматологические реакции:</i>		
липодистрофия (в т.ч. липогипертрофия и липоатрофия)	5.4%	4.4%
зуд	1%	1%
сыпь	5%	2%
токсический эпидермальный некролиз*	очень редко	0%
острый генерализованный экзантематозный пустулез*	очень редко	0%
<i>Аллергические реакции:</i>		
крапивница*	0.3%	0%
<i>Со стороны костно-мышечной системы:</i>		
миалгия	1%	0.7%
остеонекроз*	0.4%	
<i>Со стороны обмена веществ:</i>		
анорексия	1.7%	2%
сахарный диабет	1.7%	0.3%
<i>Нарушения общего характера:</i>		
астения	3.4%	1%
усталость	2%	1.3%

Презиста

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

<i>Со стороны иммунной системы:</i>		
синдром иммунной реактивации	0.3%	0%
<i>Со стороны репродуктивной системы:</i>		
гинекомастия	0.3%	0.3%
<i>Психические расстройства:</i>		
необычные сновидения	0.7%	0%

* Выявлено в постмаркетинговом периоде

Изменения лабораторных показателей 2-4 степени у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, при применении комбинации Презиста/ритонавир 600/100 мг 1 раз/сут приведены в таблице 4.

Таблица 4.

Лабораторный показатель	Презиста/ритонавир 600/100 мг 2 раза/сут	лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза/сут
<i>АЛТ</i>		
в 2.5-5 раз выше ВГН (степень 2)	6.9%	4.8%
в 5-10 раз выше ВГН (степень 3)	2.4%	2.4%
в более 10 раз выше ВГН (степень 4)	1%	1.7%
<i>АСТ</i>		
в 2.5-5 раз выше ВГН (степень 2)	5.5%	6.2%
в 5-10 раз выше ВГН (степень 3)	2.4%	1.7%
в более 10 раз выше ВГН (степень 4)	0.7%	1.7%
<i>ЩФ</i>		
в 2.5-5 раз выше ВГН (степень 2)	0.3%	0%
в 5-10 раз выше ВГН (степень 3)	0.3%	0.3%
в более 10 раз выше ВГН (степень 4)	0%	0%
<i>Триглицериды</i>		
500-750 мг/дл (степень 2)	10.4%	11.4%
751-1200 мг/дл (степень 3)	6.9%	9.7%
более 1200 мг/дл (степень 4)	3.1%	6.2%
<i>Общий холестерин</i>		
240-300 мг/дл (степень 2)	24.9%	23.2%
Более 300 мг/дл (степень 3)	9.7%	13.5%
<i>ЛПНП холестерин</i>		
160-190 мг/дл (степень 2)	14.4%	13.5%
более 190 мг/дл (степень 3)	7.7%	9.3%
<i>Глюкоза</i>		
126-250 мг/дл (степень 2)	10%	11.4%
251-500 мг/дл (степень 3)	1.4%	0.3%
более 500 мг/дл (степень 4)	0.3%	0%
<i>Панкреатическая липаза</i>		
в 1.5-3 раза выше ВГН (степень 2)	2.8%	3.5%
в 3-5 раз выше ВГН (степень 3)	2.1%	0.3%
в более 5 раз выше ВГН (степень 4)	0.3%	0%
<i>Панкреатическая амилаза</i>		
в 1.5-2 раза выше ВГН (степень 2)	6.2%	7.3%
в 2-5 раз выше ВГН (степень 3)	6.6%	2.8%
в более 5 раз выше ВГН (степень 4)	0%	0%

Побочные эффекты при комбинированной антиретровирусной терапии

Дерматологические реакции: возможно перераспределение жировой ткани организма (липодистрофия). Это перераспределение включает утрату периферической и лицевой подкожно-жировой ткани, увеличение количества интраабдоминального и висцерального жира, гипертрофию молочных желез и скопление жира в дорсоцервикальной области (образование жирового горба).

Со стороны обмена веществ: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия, гиперлактатемия.

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

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

ВИЧ-инфицированные пациенты с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита В и/или вирусом гепатита С

У ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита В и/или гепатита С лечение комбинацией Презиста/ритонавир не сопровождается более высокой частотой побочных эффектов и изменений лабораторных показателей (по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без инфекции вирусом гепатита В и/или гепатита С). Фармакокинетика дарунавир и ритонавир у полиинфицированных пациентов была сходна с таковой у пациентов с моноинфекцией ВИЧ, за исключением повышения уровня ферментов печени.

Передозировка:

Данные об острой передозировке при приеме препарата Презиста в комбинации с ритонавиром у людей ограничены. Здоровые добровольцы принимали однократно до 3200 мг дарунавир в виде раствора и до 1600 мг в виде таблеток Презиста в комбинации с ритонавиром, при этом побочных эффектов не отмечено.

Лечение: специфический антидот неизвестен. При передозировке следует проводить общую поддерживающую терапию с мониторингом основных физиологических показателей. Для выведения невсосавшегося препарата показано промывание желудка или очистительная клизма. Можно применять активированный уголь. Дарунавир в большой степени связывается с белками плазмы, поэтому он не удаляется в значительных количествах методом диализа.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения дарунавир при беременности не проводилось.

Комбинацию препаратов Презиста/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 дарунавир, ВИЧ-инфицированные женщины, получающие препарат Презиста, должны воздерживаться от грудного вскармливания.

В экспериментальных исследованиях на животных не выявлено токсической активности дарунавир или его негативного влияния на репродуктивную функцию и фертильность. Показано, что дарунавир выделяется с грудным молоком у лактирующих крыс.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изофермента CYP3A. Одновременное применение комбинации Презиста/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.

Комбинацию Презиста/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, алфузозин, силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид и алкалоиды спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин).

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

Комбинацию Презиста/ритонавир нельзя применять одновременно с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), т.к. это может сопровождаться заметным снижением концентрации дарунавир в плазме, вследствие этого возможно исчезновение терапевтического эффекта препарата Презиста.

Одновременное применение с другими антиретровирусными препаратами

Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

Диданозин. Комбинацию Презиста/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) одновременно с диданозином можно применять без коррекции дозы. Т.к. диданозин рекомендуется применять натошак, его можно принимать за 1 ч до или через 2 ч после приема комбинации Презиста/ритонавир, которую принимают во время еды.

Тенофовир. Результаты исследования взаимодействия между тенофовиром (тенофовира дизопроксил фумарат - 300 мг/сут) и комбинацией дарунавир/ритонавир (300 мг/100 мг 2 раза/сут) показали, что концентрация тенофовира в плазме увеличилась на 22%. Это изменение не является клинически значимым. При одновременном применении тенофовира и дарунавира почечная экскреция обоих препаратов не изменялась. Тенофовир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию дарунавира в плазме. При одновременном применении комбинации Презиста/ритонавир и тенофовира коррекции доз не требуется.

Другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (зидовудин, залцитабин, эмтрицитабин, ставудин, ламивудин и абакавир) выводятся преимущественно почками, поэтому вероятность их взаимодействия с комбинацией дарунавир/ритонавир ничтожно мала.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Этравирин. При изучении взаимодействия комбинации Презиста/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и этравирин было обнаружено уменьшение концентрации этравирин на 37% и не обнаружено существенных изменений концентрации дарунавира. Однако комбинацию Презиста/ритонавир можно назначать одновременно с этравирин в дозе 200 мг 2 раза/сут без изменения дозы.

Эфавиренз. Было проведено исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (300 мг/100 мг 2 раза/сут) и эфавирензом (600 мг 1 раз/сут). В присутствии эфавиренза наблюдалось снижение концентрации дарунавира в плазме на 13%. С другой стороны, концентрация эфавиренза в плазме крови увеличилась на 21% при его одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. Это взаимодействие не является клинически значимым, поэтому Презиста/ритонавир и эфавиренз можно применять одновременно без коррекции доз препаратов.

Невирапин. Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) и невирапином (200 мг 2 раза/сут) показали, что концентрации в плазме дарунавира не зависели от присутствия невирапина. Вместе с тем, при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир концентрации невирапина в плазме увеличились на 27% (по сравнению с контролем). Это взаимодействие считается клинически незначимым, поэтому комбинацию дарунавир/ритонавир и невирапин можно применять одновременно без изменения их доз.

Рилпивирин. Результаты исследования взаимодействия между комбинацией Презиста/ритонавир (800 мг/100 мг 1 раз/сут) с рилпивирин (150 мг 1 раз/сут) не показали клинически значимого влияния на концентрацию дарунавира. Концентрация рилпивирин увеличилась на 130% при одновременном применении комбинации Презиста/ритонавир. Это взаимодействие считается клинически незначимым, и поэтому комбинацию Презиста/ритонавир и рилпивирин можно применять одновременно без изменения их доз.

Ингибиторы протеазы

Ритонавир. 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. Следовательно, препарат Презиста необходимо применять в комбинации со 100 мг ритонавира с целью улучшения фармакокинетических характеристик дарунавира.

Комбинация лопинавир/ритонавир. Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (1200 мг/100 мг 2 раза/сут) или 1200 мг дарунавира без ритонавира и комбинацией лопинавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут или 533/133.3 мг 2 раза/сут) показали, что в присутствии комбинации лопинавир/ритонавир концентрация дарунавира в плазме уменьшилась на 40%. Не рекомендуется применять комбинацию лопинавир/ритонавир одновременно с комбинацией Презиста/ритонавир.

Саквинавир. 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 препаратом Презиста независимо от использования небольшой дополнительной дозы ритонавира.

Атазанавир. 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.

Индинавир. 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 Презиста/ритонавир дозу индинавира у пациентов, которые плохо переносят его, можно снижать с 800 мг 2 раза/сут до 600 мг 2 раза/сут.

Другие ингибиторы протеазы

До настоящего времени не изучали взаимодействие между комбинацией Презиста/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.

Антагонисты рецепторов CCR5

При одновременном применении комбинации Презиста/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 дарунавир/ритонавира не отмечалось.

Одновременное применение с другими препаратами

Антиаритмические средства (бепридил, лидокаин для системного применения, хинидин, амиодарон, флекаинид, пропafenон)

Комбинация Презиста/ритонавир может увеличивать концентрации в плазме бепридила, лидокаина, хинидина и амиодарона, флекаинида и пропafenона. Поэтому при одновременном применении комбинации Презиста/ритонавир и перечисленных антиаритмиков требуется осторожность и, по возможности, мониторинг их концентраций в плазме крови.

Дигоксин

Во всех исследованиях взаимодействия комбинации Презиста/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 комбинацией Презиста/ритонавир.

Антикоагулянты

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

Противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин)

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

Исследование взаимодействия между комбинацией Презиста/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и карбамазепином (200 мг 2 раза/сут) показало, что концентрация дарунавир в таком случае не изменяется, в то время как концентрация ритонавира уменьшается на 49%. Концентрация карбамазепина увеличивается на 45%. Изменения дозы для Презиста/ритонавир не требуется. При необходимости одновременного назначения Презиста/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 Презиста/ритонавир.

Антидепрессанты (тразодон, дезипрамин)

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

Бензодиазепины (мидазолам парентерально)

При одновременном применении комбинации Презиста/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 Презиста/ритонавир с пероральным мидазоламом противопоказано.

Антипсихотические препараты (рисперидон, тиоридазин)

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

Противомалярийные препараты

При исследовании взаимодействия между комбинацией Презиста/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и комбинацией артемизинин/лумефантрин (80/480 мг, 6 доз, принимаемых в 0, 8, 24, 36, 48 и 60 ч) было показано увеличение

воздействия лумефантрина в 2.75 раза, в то время как воздействие дарунавир не менялось. Воздействие артемтера и его активного метаболита, дигидроартемизинина, уменьшалось на 16% и 18% соответственно. Комбинацию препарата Презиста и артемтер/лумефантрин можно применять без коррекции доз. Однако из-за увеличения воздействия лумефантрина, данную комбинацию следует применять с осторожностью.

Колхицин

При совместном применении колхицина с комбинацией Презиста/ритонавир возможно увеличение концентрации колхицина в плазме. Рекомендуется следующая схема изменения дозы колхицина. Для терапии обострений подагры для пациентов, получающих комбинацию Презиста/ритонавир, рекомендуемая доза колхицина составляет 0.6 мг, сопровождаемая 0.3 мг через 1 ч. Курс лечения следует повторить не раньше, чем через 3 дня. Для профилактики обострений для пациентов, получающих комбинацию Презиста/ритонавир, рекомендуемая доза колхицина составляет 0.3 мг каждый день или через день. Для терапии семейной средиземноморской лихорадки для пациентов, получающих комбинацию Презиста/ритонавир, максимальная доза колхицина должна составлять 0.6 мг 1 раз/сут (или 0.3 мг 2 раза/сут).

Пациентам со сниженной функцией почек или печени не следует назначать колхицин при совместном применении с комбинацией Презиста/ритонавир.

Блокаторы кальциевых каналов

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

Кларитромицин

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 дарунавир оставалась без изменений. У пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется снижать дозу кларитромицина.

Дексаметазон

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

Бозентан

При одновременном применении бозентана и комбинации Презиста/ритонавир может увеличиваться концентрация бозентана в плазме. Пациентам, получающим комбинацию Презиста/ритонавир в течение минимум 10 дней, рекомендуется начальная доза бозентана 62.5 мг ежедневно или через день в зависимости от индивидуальной переносимости. Для пациентов, получающих бозентан, при назначении комбинации Презиста/ритонавир, рекомендуется отменить бозентан по крайней мере за 36 ч до начала терапии комбинацией Презиста/ритонавир. Минимум через 10 дней после начала терапии комбинацией Презиста/ритонавир следует продолжить прием бозентана в дозе 62.5 мг ежедневно или через день в зависимости от индивидуальной переносимости.

Флутиказона пропионат, будезонид

При одновременном применении ингаляционного флутиказона пропионата и комбинации Презиста/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).

Противовирусные препараты прямого действия. Ингибиторы NS 3-4 А протеазы гепатита С

Боцепревир. В исследовании по взаимодействию между комбинацией Презиста/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и боцепревиrom (800 мг 3 раза в день), воздействие дарунавир уменьшалось на 44%, а воздействие боцепревиrom уменьшалось на 32%. Таким образом, не рекомендуется применять комбинацию Презиста/ритонавир совместно с боцепревиrom.

Телапревир. В исследованиях взаимодействия между комбинацией Презиста/ритонавир (600 мг/100 мг 2 раза/сут) с телепревиrom (750 мг каждые 8 ч), воздействие дарунавир было уменьшено на 40%, а воздействие телепревиrom было уменьшено на 35%. Не рекомендуется одновременный прием комбинации Презиста/ритонавир с телепревиrom.

Препараты из группы статинов

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 Презиста/ритонавир. Статины в повышенных концентрациях способны вызывать миопатию, включая рабдомиолиз. Поэтому не рекомендуется применять комбинацию Презиста/ритонавир одновременно с ловастатином, розувастатином или симвастатином.

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 Презиста/ритонавир рекомендуется начинать прием правастатина с минимальных возможных доз и увеличивать дозы до появления клинического эффекта, контролируя проявление побочных эффектов препарата.

Исследование взаимодействия между комбинацией Презиста/ритонавир (600 мг/100 мг) с розувастатином (10 мг) выявило увеличение концентрации розувастатина. При необходимости одновременного применения розувастатина и комбинации Презиста/ритонавир рекомендуется начинать с наименьшей дозы розувастатина, постепенно увеличивая дозу до получения клинического эффекта, постоянно контролируя безопасность терапии.

Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов и ингибиторы протонного насоса

Применение омепразола (20 мг 1 раз/сут) или ранитидина (150 мг 2 раза/сут) одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) не оказывало влияния на концентрацию дарунавир в плазме. Учитывая это, комбинацию Презиста/ритонавир можно применять одновременно с блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов и ингибиторами протонного насоса без изменения дозы любого из указанных препаратов.

Ингаляционные бета-адреномиметики (салметерол)

Одновременное применение салметерола и комбинации Презиста/ритонавир не рекомендуется, т.к. может увеличиваться риск возникновения побочных эффектов салметерола со стороны сердечно-сосудистой системы, в т.ч. удлинение интервала QT, учащенное сердцебиение и синусовая тахикардия.

Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, сиролимус)

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

Кетоконазол, итраконазол и вориконазол

Кетоконазол, итраконазол и вориконазол являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, а также его субстратами. Системное применение кетоконазола, итраконазола и вориконазола одновременно с комбинацией Презиста/ритонавир может приводить к повышению концентраций дарунавир 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 дарунавир 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 дарунавиром/ритонавиром. Вориконазол не следует применять одновременно с дарунавиром/ритонавиром, одновременное применение возможно только в том случае, если потенциальная польза от применения вориконазола превышает потенциальный риск.

Бета-адреноблокаторы (метопролол, тимолол)

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

Метадон

В исследовании влияния комбинации Презиста/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 Презиста/ритонавир не требуется. Однако рекомендуется проводить клинический мониторинг, т.к. у некоторых пациентов поддерживающая терапия требует коррекции.

Бупренорфин/наллоксон

Результаты исследования взаимодействия комбинации Презиста/ритонавир с бупренорфином/наллоксон продемонстрировали отсутствие влияния комбинации Презиста/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 Презиста/ритонавир и бупренорфина рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг.

Эстрогеносодержащие пероральные контрацептивные средства

Результаты исследования по взаимодействию между комбинацией Презиста/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 Презиста/ритонавир рекомендуется использовать альтернативные негормональные методы контрацепции.

Ингибиторы ФДЭ 5

При терапии эректильной дисфункции. В одном из исследований изучали концентрации силденафила после приема одной дозы этого препарата (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 ФДЭ 5 для терапии эректильной дисфункции и комбинации Презиста/ритонавир. При необходимости применения препарата Презиста и 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.

При терапии легочной артериальной гипертензии. Безопасная и эффективная доза силденафила для терапии легочной артериальной гипертензии не установлена. Существует повышенный риск развития побочных эффектов силденафила (включая нарушение зрения, артериальную гипотензию, пролонгированную эрекцию и обморок). Таким образом, одновременное применение комбинации Презиста/ритонавир и силденафила при терапии легочной артериальной гипертензии противопоказано. Для терапии легочной артериальной гипертензии тадалафилом при одновременном применении с комбинацией Презиста/ритонавир требуется изменение доз тадалафила. Для пациентов, получающих комбинацию Презиста/ритонавир в течение минимум 1 недели, начальная доза тадалафила должна составлять 20 мг 1 раз/сут с возможным увеличением до 40 мг 1 раз/сут на основании индивидуальной переносимости. Для пациентов, получающих тадалафил и начинающих терапию комбинацией Презиста/ритонавир, следует отменить тадалафил по крайней мере за 24 ч до начала терапии комбинацией Презиста/ритонавир и следует избегать одновременного применения тадалафила в течение начала терапии комбинацией Презиста/ритонавир. Через 1 неделю после начала терапии комбинацией Презиста/ритонавир следует возобновить прием тадалафила в дозе 20 мг 1 раз/сут с возможным увеличением до 40 мг 1 раз/сут на основании индивидуальной переносимости.

Рифабутин

Рифабутин является индуктором и субстратом изоферментов CYP450. При изучении взаимодействия комбинации Презиста/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и рифабутина (150 мг через день) наблюдалось увеличение концентрации дарунавир на 57%. Основываясь на профиле безопасности комбинации Презиста/ритонавир, увеличение концентрации дарунавир в присутствии рифабутина не требует коррекции дозы для комбинации комбинации Презиста/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 Презиста/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут), а также увеличение концентрации активного метаболита 25-О-дезацетилрифабутина. При назначении такой комбинации требуется уменьшение дозы рифабутина на 75% от обычной дозы 300 мг/сут и повышенный контроль побочных эффектов рифабутина.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Исследование взаимодействия между пароксетином (20 мг 1 раз/сут) или сертралином (50 мг 1 раз/сут) и комбинацией Презиста/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) показало, что концентрация дарунавир в плазме не зависела от присутствия сертралина или пароксетина. С другой стороны, в присутствии комбинации Презиста/ритонавир концентрации в плазме сертралина и пароксетина снизились на 49% и 39% соответственно. При необходимости одновременного применения с комбинацией Презиста/ритонавир, следует 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 Презиста/ритонавир, необходимо внимательно контролировать выраженность основного эффекта антидепрессанта.

Особые указания и меры предосторожности:

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 Презиста/ритонавир пациентов в возрасте 65 лет и старше весьма ограничена. Необходима осторожность при лечении препаратом Презиста 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 дарунавир в дозе 600 мг составила примерно 37% и увеличилась примерно до 82% после приема дарунавир в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза/сут. Суммарный эффект улучшения фармакокинетических характеристик дарунавир ритонавиром выразился примерно в 14-кратном увеличении концентрации дарунавир в плазме после приема одной дозы этого препарата (600 мг) в комбинации со

100 мг ритонавира 2 раза/сут. Таким образом, препарат Презиста необходимо принимать только в комбинации с низкой дозой ритонавира в качестве усилителя фармакокинетики.

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

Таблетки Презиста содержат желтый краситель "солнечный закат" (E110) и поэтому могут вызывать аллергические реакции.

У 0.4% пациентов при приеме препарата Презиста были зафиксированы кожные реакции тяжелой степени, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или увеличением уровня печеночных трансаминаз. Синдром Стивенса-Джонсона был зафиксирован редко (< 0.1%). В постмаркетинговом периоде токсический эпидермальный некролиз был зафиксирован очень редко (<0.01%). При возникновении признаков или симптомов кожных реакций тяжелой степени (сыпь тяжелого течения или сыпь, сопровождаемая лихорадкой, общим недомоганием, болями в мышцах или суставах, волдырями, поражениями ротовой полости, конъюнктивитом, гепатитом и/или эозинофилией) прием препарата Презиста необходимо немедленно прекратить.

Сыпь (всех видов) наблюдалась у 10.3% пациентов, получающих препарат Презиста. Сыпь в основном была легкой или умеренной и часто наблюдалась в течение первых 4 недель лечения и уменьшалась при продолжении терапии. В 0.5% случаев сыпь была причиной отмены комбинации Презиста/ритонавир.

Сыпь чаще наблюдалась у пациентов, принимающих одновременно ралтегравир и комбинацию Презиста/ритонавир по сравнению с пациентами, получавшими по отдельности ралтегравир и комбинацию Презиста/ритонавир. Сыпь, возникновение которой связывали с приемом препарата, наблюдалась с одинаковой частотой во всех 3 группах. Сыпь была легкой или умеренной степени тяжести и не ограничивала терапию. Сыпь не была причиной отмены терапии.

Дарунавир содержит сульфонамидную группу. У пациентов с аллергией на сульфонамиды препарат Презиста следует применять с осторожностью. В клинических исследованиях комбинации Презиста/ритонавир степень и частота возникновения сыпи были одинаковы у пациентов с и без аллергии на сульфонамиды в анамнезе.

Данные по применению комбинации Презиста/ритонавир у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Комбинацию Презиста/ритонавир необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелым нарушением функции печени. Основываясь на данных о том, что стабильные фармакокинетические параметры при применении дарунавира у лиц с легким и умеренным нарушением функции печени сравнимы с параметрами у здоровых лиц, коррекции дозы пациентам с легким и умеренным нарушением функции печени не требуется.

При применении комбинации Презиста/ритонавир наблюдается гепатит, вызванный применением лекарственных препаратов (например, острый гепатит, цитолитический гепатит). Гепатит наблюдался у 0.5% пациентов, получающих комбинированную терапию Презиста/ритонавир. У пациентов с нарушениями функции печени, в т.ч. с хроническим активным гепатитом В или С, имеется повышенный риск развития тяжелых побочных эффектов со стороны печени.

Необходимо проводить мониторинг соответствующих лабораторных показателей перед назначением комбинированной терапии Презиста/ритонавир и во время лечения. Следует рассмотреть возможность контроля увеличения активности АСТ/АЛТ у пациентов с хроническим гепатитом, циррозом или у пациентов, у которых наблюдалась повышенная активность трансаминаз перед началом терапии и, особенно, в течение первых нескольких месяцев комбинированной терапии Презиста/ритонавир. В случае обнаружения нарушений функции печени или ухудшения их тяжести (в т.ч. клинически значимое увеличение активности печеночных ферментов и/или таких симптомов, как усталость, анорексия, тошнота, желтуха, моча темного цвета, болезненность при пальпации печени, гепатомегалия) следует рассмотреть возможность прерывания или отмены терапии комбинацией Презиста/ритонавир.

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.

Имеются сообщения об усилении кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз, у пациентов с гемофилией типа А и В, леченных ингибиторами протеазы. Некоторые из этих пациентов получали фактор свертывания VIII. Более чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеазы продолжалось без перерыва или возобновлялось после приостановки на некоторое время. Было высказано предположение о причинной связи между лечением ингибиторами протеазы и усилением кровотечения у пациентов с гемофилией, однако механизм такой связи не установлен. Больных гемофилией, получающих комбинацию Презиста/ритонавир, следует проинформировать о возможности усиления кровотечений.

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включая ингибиторы протеазы, описаны впервые выявленные случаи сахарного диабета, гипергликемия или ухудшение течения уже имеющегося сахарного диабета. У некоторых из этих пациентов гипергликемия была тяжелой и в ряде случаев сопровождалась кетоацидозом. У многих пациентов имелись сопутствующие заболевания, некоторые из которых требовали лечения препаратами, способствующими развитию сахарного диабета или гипергликемии.

Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать у ВИЧ-инфицированных пациентов перераспределение жировой ткани (липодистрофию). В настоящее время нет данных об отдаленных последствиях

этого явления, а его механизм во многом не ясен. Высказана гипотеза о связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы, а также между липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Повышенный риск возникновения липодистрофии связан с такими факторами, как пожилой возраст, а также с длительной терапией антиретровирусными препаратами и сопутствующими ей метаболическими нарушениями. При клинических обследованиях ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные препараты, необходимо обращать внимание на физические признаки перераспределения жира. Рекомендуется определение содержания липидов и глюкозы крови натощак. Нарушения липидного метаболизма необходимо лечить соответствующими препаратами.

Синдром иммунной реактивации. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии может появляться воспалительный ответ организма на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, который вызывает серьезные клинические осложнения или ухудшение симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в первые недели или месяцы применения комбинированной антиретровирусной терапии. В качестве примеров можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*. Необходимо определять тяжесть любых симптомов воспаления и проводить соответствующую терапию.

При нарушениях функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек коррекции доз комбинации Презиста/ритонавир не требуется.

При нарушениях функции печени

В настоящее время нет данных о применении комбинации Презиста/ритонавир у пациентов с нарушениями функции печени, поэтому конкретные рекомендации по режиму дозирования для этой категории пациентов не определены. Данную комбинацию следует применять с осторожностью.

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан детям до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Prezista>