

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО

ПРЕПАРАТА

ЛП - 008771-070423

СОГЛАСОВАНО

АРПАКСЕЛ

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инструкция подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных. Применение препарата возможно только под наблюдением врача.

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: АРПАКСЕЛ

Международное непатентованное или группировочное наименование: нирматрелвир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: нирматрелвир – 150,0 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип 102, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат, кремния диоксид коллоидный

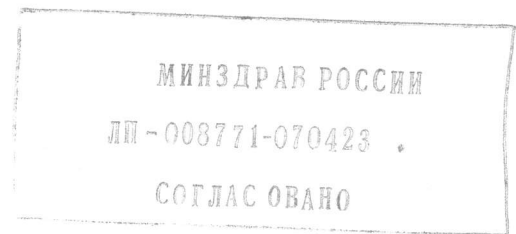
Пленочная оболочка: Опадрай II 85F220031 желтый [поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 4000, тальк, краситель железа оксид желтый]

Описание

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы протеаз.

Код АТХ: J05AE



Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Нирматрелвир является пептидомиметическим ингибитором основной протеазы SARS-CoV-2 (Mpro), также называемой 3C-подобной протеазой (3CLpro) или протеазой nsp5. Ингибирование Mpro SARS-CoV-2 делает его неспособным перерабатывать полипротеиновые предшественники, что приводит к предотвращению вирусной репликации.

Препарат АРПАКСЕЛ назначается совместно с ритонавиром, который действует в качестве фармакокинетического усилителя.

Действие ритонавира как фармакокинетического усилителя основано на активности ритонавира как мощного ингибитора метаболизма, опосредованного изоферментом цитохрома CYP3A.

Ритонавир ингибирует CYP3A-опосредованный метаболизм нирматрелвира, приводя, тем самым, к увеличению плазменных концентраций нирматрелвира.

Необходимо также ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ритонавира.

Противовирусная активность

Противовирусная активность in vitro

Нирматрелвир проявлял противовирусную активность в отношении вирусной инфекции SARS-CoV-2 на культуре клеток dNHBE, первичной линии альвеолярных эпителиальных клеток легких человека (со значениями EC₅₀ 61,8 нМ и EC₉₀ 181 нМ), после 3 дней воздействия препарата.

Противовирусная активность in vivo

Нирматрелвир обладал противовирусной активностью в культуре клеток (со значениями EC₅₀ в диапазоне низких наномолярных значений ≤ 3 раза по сравнению с изолятом USA-WA1/2020) в отношении изолятов SARS-CoV-2, принадлежащих к вариантам Альфа (B.1.1.7), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2), Лямбда (C.37), Мю (B.1.621) и Омикрон (B.1.1.529). Вариант Бета (B.1.351) был наименее восприимчивым тестируемым вариантом со снижением чувствительности приблизительно в 3,3 раза по сравнению с изолятом USA-WA1/2020.

Резистентность

В настоящее время нет информации о противовирусной резистентности нирматрелвира при лечении SARS-CoV-2. Исследования по оценке резистентности SARS-CoV-2 к

нирматрелвиру в культуре клеток и в клинических исследованиях не завершены. Доступны данные только из исследования резистентности *in vitro* с использованием вируса гепатита мыши (MHV)-Mpro. В исследовании было показано снижение чувствительности нирматрелвира к мутантным вирусам в 4,4–5 раз с 5 мутациями (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) в MHV-Mpro после 10 пассажей в культуре клеток. Значение этого для SARS-CoV-2 неизвестно.

Информацию о фармакодинамических свойствах ритонавира см. в инструкции по применению ритонавира.

Фармакокинетика

Фармакокинетика нирматрелвира/ритонавира была изучена у здоровых добровольцев. Ритонавир вводился с нирматрелвиром в качестве фармакокинетического усилителя, что приводило к повышению системных концентраций нирматрелвира.

При повторном введении нирматрелвира/ритонавира в дозах 75/100 мг, 250/100 мг и 500/100 мг, вводимых 2 раза в день, при достижении равновесного состояния наблюдалось усиление системного воздействия, которое, однако, не было пропорционально повышению дозы препарата. Равновесное состояние достигалось на 2-й день с примерно 2-кратным накоплением при многократном введении в течение 10 дней. Системное воздействие на 5-й день было таким же, как и на 10-й день, во всех дозах.

Информацию о фармакокинетических свойствах ритонавира см. в инструкции по применению ритонавира.

Всасывание

После однократного перорального приема нирматрелвира/ритонавира в дозе 300/100 мг среднегеометрические значения максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация–время» (AUC_{inf}) нирматрелвира в равновесном состоянии составили 2,21 мкг/мл и 23,01 мкг×ч/мл соответственно. Медиана времени достижения максимальной концентрации C_{max} (T_{max}) составила 3,00 часа. Среднее арифметическое значение терминального периода полувыведения составило 6,1 часа.

После однократного перорального приема нирматрелвира/ритонавира в дозе 300/100 мг среднегеометрические значения показателей C_{max} и AUC_{inf} ритонавира составили 0,36 мкг/мл и 3,60 мкг×ч/мл соответственно. Медиана времени достижения максимальной концентрации C_{max} (T_{max}) составила 3,98 часа. Среднеарифметическое значение терминального периода полувыведения составило 6,1 часа.

Влияние пищи на пероральное всасывание

При приеме суспензии нирматрелвира и таблеток ритонавира вместе с пищей с высоким содержанием жиров незначительно увеличивалась экспозиция нирматрелвира

(приблизительно на 15% от среднего значения $C_{\max}$ и на 1,6% от среднего значения AUC_{last}) по сравнению с приемом препарата натошак.

Распределение

Связывание нирматрелвира с белками в плазме крови человека составляет примерно 69%.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* по оценке метаболизма нирматрелвира без ритонавира позволяют предположить, что нирматрелвир преимущественно метаболизируется CYP3A4. В исследованиях *in vitro* было показано, что нирматрелвир в клинически значимых дозах необратимо ингибирует CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 или CYP1A2. Нирматрелвир не является индуктором или субстратом для других ферментов CYP, кроме CYP3A, для которых нирматрелвир/ритонавир является ингибитором. Введение нирматрелвира с ритонавиром подавляет метаболизм нирматрелвира. В плазме крови только нирматрелвир обнаруживается в неизмененном виде. Небольшое количество окислительных метаболитов обнаруживалось в кале и моче.

Выведение

При совместном приеме препаратов нирматрелвира и ритонавира основным путем выведения нирматрелвира была почечная экскреция нирматрелвира в неизмененном виде. Около 49,6 и 35,3% от принятой дозы нирматрелвира 300 мг выводится с мочой и калом соответственно. В экскрементах наряду с неметаболизированным нирматрелвиром обнаруживалось небольшое количество метаболитов, образующихся в результате реакций гидролиза. При этом в плазме крови единственным количественно определяемым веществом был неизмененный нирматрелвир.

Особые группы пациентов

Фармакокинетические свойства нирматрелвира/ритонавира не оценивались в группах по возрасту и полу.

Пациенты с нарушением функции почек

По сравнению со здоровыми добровольцами группы контроля у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности показатели фармакокинетики нирматрелвира ($C_{\max}$ и AUC) были выше на 30 и 24% соответственно. У пациентов со средней степенью почечной недостаточности $C_{\max}$ была выше на 38%, AUC – на 87%, а у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности – выше на 48 и 204% соответственно.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов со средней степенью печеночной недостаточности не наблюдалось существенного отличия фармакокинетических показателей нирматрелвира от аналогичных показателей в группе здоровых добровольцев. Уточненное среднее геометрическое

соотношение (90% доверительный интервал (ДИ)) AUC_{inf} и C_{max} нирматрелвира при сравнении у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (тест) с нормальной функцией печени (сравнение) составило 98,78 (ДИ 70,65%, 138,12%) и 101,96% (ДИ 74,20%, 140,11%) соответственно. Фармакокинетические свойства нирматрелвира/ритонавира у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучались.

Расовые и этнические группы

Системная экспозиция препарата у японских участников исследования была ниже по величине, но клинически значимо не отличалась от экспозиции у западноевропейских участников.

Фармакокинетическое взаимодействие

При тестировании нирматрелвира отдельно в микросомах печени человека было показано, что CYP3A4 вносит основной вклад в окислительный метаболизм нирматрелвира. Ритонавир является ингибитором CYP3A и повышает концентрацию нирматрелвира в плазме крови и других лекарственных средств, которые в основном метаболизируются CYP3A. Несмотря на одновременное применение с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя, существует потенциал для сильных ингибиторов и индукторов для изменения фармакокинетики нирматрелвира.

Нирматрелвир не вызывает обратимого ингибирования CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 или CYP1A2 *in vitro* в клинически значимых концентрациях. Результаты исследования *in vitro* показали, что нирматрелвир может быть индуктором CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Клиническая значимость неизвестна. По данным исследований *in vitro*, нирматрелвир обладает низким потенциалом ингибирования белка резистентности рака молочной железы (BCRP), белка экстружии лекарственных препаратов и токсинов (MATE) 2K, транспортных белков органических анионов (OAT1, OAT3, OATP1B3) и белка-транспортера органических катионов (OCT) 2. В клинически значимых концентрациях у нирматрелвира существует потенциал ингибировать белок, ассоциированный с лекарственной мультирезистентностью (MDR1), MATE1, OCT1 и OATP1B1.

Показания к применению

Применение препарата АРПАКСЕЛ возможно только под наблюдением врача.

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) легкого или среднетяжелого течения у взрослых, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжелого течения (см. раздел «Особые указания») и не требующих дополнительной

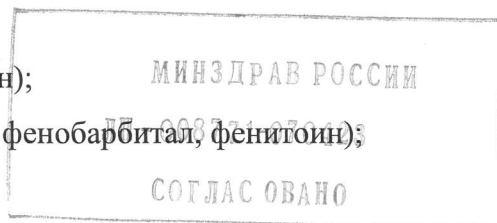
оксигенотерапии (в комбинации с низкой дозой ритонавира).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 008771-070423
СОГЛАСОВАНО

Противопоказания

- Гиперчувствительность к нирматрелвиру или любому другому компоненту лекарственного препарата АРПАКСЕЛ.
- Гиперчувствительность к ритонавиру или любому другому компоненту одновременно применяемого препарата ритонавира (см. инструкцию по медицинскому применению ритонавира).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд–Пью).
- Тяжелая степень почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин).
- Беременность или планирование беременности.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.
- Лекарственные средства, клиренс которых сильно зависит от СУРЗА и для которых повышенные концентрации связаны с серьезными и/или опасными для жизни реакциями.
- Лекарственные средства, являющиеся мощными индукторами СУРЗА, которые значительно снижают концентрации нирматрелвира/ритонавира в плазме крови, что может приводить к потере вирусологического ответа и возможному развитию резистентности.
- Прием препарата АРПАКСЕЛ нельзя начинать сразу после прекращения терапии любым из следующих индукторов СУРЗА из-за длительного периода полувыведения недавно отмененного препарата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Лекарственные средства, перечисленные ниже, строго противопоказаны для совместного приема с препаратом АРПАКСЕЛ. Данный перечень является обязательным, но не исчерпывающим:
 - альфа₁-адреноблокаторы (алфузозин);
 - анальгетики (петидин, пироксикам, пропоксифен);
 - антиангинальные средства (ранолазин);
 - противоопухолевые средства (венетоклакс, нератиниб);
 - антиаритмические средства (амиодарон, бепридил, дронедазон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин);

- антибиотики (фузидовая кислота, рифампицин);
- противосудорожные средства (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин);
- противоподагрические средства (колхицин);
- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин);
- антипсихотические средства/нейролептики (луразидон, пимозид, клозапин, кветиапин);
- производные алкалоидов спорыньи (дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин);
- стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта (цизаприд);
- растительные лекарственные средства на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*);
- агенты, модифицирующие липиды:
 - ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА)-редуктазы (ловастатин, симвастатин);
 - ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов (ломитапид);
- ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5): аванафил, силденафил, варденафил;
- седативные/снотворные средства (клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, пероральный мидазолам и триазолам).



С осторожностью

- Повышение печеночных трансаминаз.
- Гепатит.
- Печеночная недостаточность средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд–Пью).
- Почечная недостаточность средней степени тяжести (рСКФ от 30 до 60 мл/мин).
- У пациентов с органическими заболеваниями сердца и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир), при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя в течение 5-дневной терапии препаратом АРПАКСЕЛ в дозе 100 мг 2 раза в сутки.
- Не рекомендуется совместное применение с препаратами, перечисленными в разделах «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Противопоказания».

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом

Нет данных о применении нирматрелвира/ритонавира у беременных женщин, чтобы предоставить информацию о риске неблагоприятных исходов беременности, связанных с приемом препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

Женщинам с детородным потенциалом следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

Информацию о применении ритонавира при беременности и в период грудного вскармливания см. в инструкции по применению ритонавира.

При назначении лекарственного препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром женщинам с детородным потенциалом (в том числе в постменопаузе менее 2 лет) необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема лекарственного препарата. Применение ритонавира может снизить эффективность комбинированных гормональных контрацептивов. Пациенткам, использующим комбинированные гормональные контрацептивы, следует рекомендовать использовать эффективный альтернативный метод контрацепции или дополнительный барьерный метод контрацепции во время лечения и до окончания одного полного менструального цикла после прекращения приема препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

Беременность

Данные по применению комбинации нирматрелвира и ритонавира у беременных женщин отсутствуют.

Доклинические исследования нирматрелвира в комбинации с ритонавиром не проводились.

Нирматрелвир

При проведении доклинических исследований нирматрелвира не было выявлено влияния различных доз препарата на морфологию плода или жизнеспособность эмбриона/плода у крыс и кроликов, хотя у кроликов наблюдалась более низкая масса тела плода при отсутствии токсичности у самок. Системное воздействие (AUC_{24}) у кроликов в максимальной дозе препарата примерно в 3 раза превышало воздействие у людей в рекомендуемой терапевтической дозе нирматрелвира и ритонавира без неблагоприятного воздействия на массу тела плода.

Необходимо также ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ритонавира.

Период грудного вскармливания

Нет достоверных данных о применении комбинации нирматрелвира и ритонавира в период грудного вскармливания.

Неизвестно, выделяется ли нирматрелвир с грудным молоком у женщин или самок животных. Также нет данных о влиянии нирматрелвира на новорожденных/детей грудного возраста и влиянии на выработку молока.

Грудное вскармливание следует прекратить на время лечения препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и на 7 дней после приема последней дозы препарата и ритонавира.

Фертильность

Нет данных о влиянии ни комбинации нирматрелвира и ритонавира, ни каждого из препаратов в отдельности на фертильность у человека.

Ни нирматрелвир, ни ритонавир не оказывали влияния на фертильность у крыс (см. подраздел «Беременность» выше).

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

Таблетки нельзя разжевывать, разламывать и измельчать.

Нирматрелвир следует применять одновременно с ритонавиром 2 раза в сутки каждые 12 часов. Необходимо также ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ритонавира. Неправильный совместный прием нирматрелвира с ритонавиром может привести к тому, что уровни нирматрелвира в плазме крови будут недостаточными для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром возможно только по назначению врача.

Режим дозирования

Для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, у взрослых рекомендуется следующий режим дозирования:

- по 300 мг препарата АРПАКСЕЛ (2 таблетки) внутрь 2 раза в сутки (каждые 12 часов);
- по 100 мг ритонавира внутрь с каждым приемом препарата АРПАКСЕЛ, 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

Таким образом, разовая доза составляет 300 мг нирматрелвира (препарат АРПАКСЕЛ) + 100 мг ритонавира.

Суточная доза составляет 600 мг нирматрелвира (препарат АРПАКСЕЛ) + 200 мг ритонавира.

Продолжительность курса лечения – 5 суток.

Лечение препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром должно быть начато

как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

Рекомендуется завершение полного 5-дневного курса лечения, даже если после начала терапии пациенту требуется госпитализация в связи с прогрессированием заболевания COVID-19 до тяжелого течения.

Если после начала лечения пациенту требуется госпитализация, то ему необходимо проконсультироваться со своим лечащим врачом о необходимости завершения 5-дневного курса лечения.

Пропуск дозы

Если пациент пропустил прием дозы препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром в течение 8 часов после того, как она обычно принимается, то пропущенную дозу препарата в комбинации с ритонавиром следует принять как можно быстрее и вернуться к прежнему графику дозирования.

Если пациент пропустил прием дозы препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром более чем на 8 часов, то не следует принимать пропущенную дозу, вместо этого следует принять следующую дозу в запланированное время. Пациент не должен удваивать дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (рСКФ от ≥ 60 до < 90 мл/мин) не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от ≥ 30 до < 60 мл/мин) доза составляет 150 мг нирматрелвира и 100 мг ритонавира 2 раза в сутки в течение 5 дней (данная коррекция режима дозирования не изучалась в клинических исследованиях). Препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказан к применению у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд–Пью) или средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд–Пью) коррекции дозы не требуется. Препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказан к применению у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд–Пью) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетические свойства»).

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения лекарственного препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром у детей до 18 лет.

Сопутствующая терапия схемами, содержащими ритонавир или кобицистат

Коррекции дозы препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не требуется. Пациенты с диагнозом «вирус иммунодефицита человека» (ВИЧ) или вирусом гепатита С, которые получают препараты, содержащие ритонавир или кобицистат, должны продолжать лечение в соответствии с режимом.

Побочное действие

Краткое описание профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными во время лечения нирматрелвиром/ритонавиром в дозе 300/100 мг каждые 12 часов в течение 5 дней и на протяжении 34 дней после приема последней дозы препарата, были дисгевзия (5,6%), диарея (3,1%), головная боль (1,4%) и рвота (1,1%).

Сводная таблица по нежелательным реакциям

Нежелательные реакции ниже указаны по классам органов и систем и частоте развития. Частота определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных) (табл. 1).

Таблица 1. Нежелательные реакции на прием нирматрелвира/ритонавира

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Дисгевзия, головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея, рвота, тошнота*
	Нечасто	Боль в животе*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Редко	Недомогание

* Нежелательная лекарственная реакция, выявленная в пострегистрационном периоде.

Данные по нежелательным реакциям, выявленным в ходе первого этапа многоцентрового открытого рандомизированного двухэтапного исследования безопасности препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром при однократном и многократном (в течение 5 дней) приеме у здоровых добровольцев, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Нежелательные реакции при однократном и многократном (в течение 5 дней) приеме нирматрелвира/ритонавира здоровыми добровольцами

Нежелательная реакция	Однократный прием препарата АРПАКСЕЛ в дозе 300 мг в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг (N=12)	Многократный прием препарата АРПАКСЕЛ в дозе 300 мг в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг два раза в сутки (N=12)
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Диарея	—	1 (8,3%)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Нарушения восприятия вкуса (дисгевзия)	2 (16,7%)	12 (100,0%)
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
Повышение уровня глюкозы в крови	1 (8,3%)	—
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	1 (8,3%)	—

Нежелательные реакции при применении ритонавира

Информацию о нежелательных реакциях ритонавира см. в инструкции по применению ритонавира.

Перечисленные реакции, их тип, тяжесть и частота, соответствующие более высокой дозе ритонавира и более длительному применению у пациентов с данным заболеванием, могут не возникать при применении ритонавира в течение 5-дневной терапии совместно с препаратом АРПАКСЕЛ в дозировке 100 мг 2 раза в сутки.

Нежелательные реакции, полученные в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде у взрослых пациентов

Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными реакциями у пациентов, получающих монотерапию ритонавиром или ритонавир в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, были нарушения со стороны пищеварительной системы (включая диарею, тошноту, рвоту, боль в животе (в верхних и нижних отделах)), нарушения со стороны нервной системы (включая парестезии и парестезию слизистой оболочки полости рта), а также утомляемость/астенический синдром.

Сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций от средней до тяжелой степени тяжести, возможно или вероятно связанных с приемом ритонавира. В пределах каждой группы распределения по частоте встречаемости нежелательные эффекты расположены в порядке убывающей значимости: очень часто ($>1/10$); часто (от $>1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $>1/1000$ до $<1/100$); редко ($>1/10\,000$ до $<1/1000$); частота неизвестна (невозможно установить частоту по имеющимся данным) (табл. 3).

Таблица 3. Нежелательные реакции в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде у взрослых пациентов при применении ритонавира

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Снижение числа лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, снижение числа нейтрофилов, повышение числа эозинофилов, тромбоцитопения
	Нечасто	Повышение числа нейтрофилов
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности, включая крапивницу и ангионевротический отек
	Редко	Анафилактические реакции
Нарушения питания и обмена веществ	Часто	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, подагра, отеки, в том числе периферические, обезвоживание (обычно связано с симптомами со стороны пищеварительной системы)
	Нечасто	Сахарный диабет
	Редко	Гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Дисгевзия, парестезии слизистой оболочки полости рта и периферические парестезии, головная боль, головокружение, периферическая нейропатия
	Часто	Бессонница, возбуждение, спутанность сознания, нарушение внимания, синкопальные состояния, эпилептические припадки
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудистой системы	Часто	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, включая ортостатическую артериальную гипотензию, периферическая гипотермия
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	Очень часто	Фарингит, боль в ротоглотке, кашель
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто	Боль в животе (верхние и нижние отделы), тошнота, диарея (включая тяжелую форму с электролитными нарушениями), рвота, расстройства пищеварения
	Часто	Анорексия, метеоризм, язвы ротовой полости, кровотечение из органов желудочно-кишечного тракта,

		ЛП - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, панкреатит
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Часто	Гепатит (включая повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы), повышение концентрации билирубина в крови (включая желтуху)
Нарушения со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки	Очень часто	Зуд, сыпь (включая эритематозную и макулопапулезную сыпь)
	Часто	Акне
	Редко	Синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия, боли в спине
	Часто	Миозит, рабдомиолиз, миалгия, миопатия/повышенное содержание креатинфосфокиназы
Нарушения со стороны мочевыделительной системы	Часто	Учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек (например, олигурия, повышение концентрации креатинина)
	Нечасто	Острая почечная недостаточность
	Частота неизвестна	Нефролитиаз
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Меноррагия
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Очень часто	Слабость, включая астенический синдром, «приливы», чувство жара
	Часто	Лихорадка, потеря веса
Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных и инструментальных исследованиях	Часто	Повышение активности амилазы, снижение концентрации свободного и общего тироксина
	Нечасто	Повышение концентрации глюкозы, повышение концентрации магния, повышение активности щелочной фосфатазы

Реакции, отмеченные как имеющие неизвестную частоту встречаемости, были отмечены в пострегистрационном периоде.

Отдельные нежелательные реакции

Повышение активности печеночных трансаминаз, в 5 раз и более превышающее верхнюю границу нормальных значений, клиническая картина гепатита и желтухи развивались у пациентов, получающих ритонавир в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Показатели метаболизма

Увеличение массы тела, а также повышение концентрации липидов и глюкозы в крови могут наблюдаться во время проведения антиретровирусной терапии. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции на протекающие бессимптомно или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось о случаях развития аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса); тем не менее, время их развития сильно варьирует, и они могут развиваться через много месяцев после начала терапии.

У пациентов, получавших терапию ритонавиром, включая тех, у кого развивалась гипертриглицеридемия, наблюдались случаи развития панкреатита (некоторые со смертельным исходом). Пациенты с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии могут быть в группе риска повышенного содержания триглицеридов крови и развития панкреатита.

Также регистрировались случаи остеонекроза, в частности у пациентов с общеизвестными факторами риска, с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии или длительно получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Частота встречаемости неизвестна.

Дети

Профиль безопасности ритонавира у детей в возрасте 3 лет и старше сходен с таковым у взрослых.

Передозировка

Нет данных о случаях передозировки лекарственных препаратов с комбинацией нирматрелвира и ритонавира. Информацию о передозировке ритонавира см. в инструкции по применению ритонавира.

Лечение

Лечение передозировки препаратом АРПАКСЕЛ должно состоять из общих поддерживающих мер, включая мониторинг основных показателей жизнедеятельности и наблюдение за клиническим статусом пациента. Специфический антидот при передозировке препаратом АРПАКСЕЛ отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ритонавир является ингибитором CYP3A и может повышать концентрацию в плазме лекарственных средств, которые в основном метаболизируются CYP3A. Лекарственные средства, которые экстенсивно метаболизируются CYP3A и имеют высокий уровень метаболизма при первом прохождении, по-видимому, наиболее подвержены значительному увеличению экспозиции при совместном применении с нирматрелвиром/ритонавиром. Таким образом, противопоказано одновременное применение нирматрелвира/ритонавира с лекарственными средствами, клиренс которых сильно зависит от изофермента CYP3A и для которых повышенные концентрации в плазме крови связаны с серьезными и/или опасными для жизни явлениями (табл. 4).

Ритонавир обладает высоким сродством к нескольким изоформам цитохрома P450 (CYP) и может ингибировать окисление в следующем порядке: CYP3A4 → CYP2D6.

Ритонавир также имеет высокое сродство к Р-гликопротеину (P-gp) и может ингибировать этот переносчик.

Ритонавир может индуцировать глюкуронизацию и окисление с помощью CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, тем самым усиливая биотрансформацию некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся этими путями, что может привести к снижению системного воздействия таких лекарственных средств и снизить или сократить их терапевтический эффект.

Одновременное введение других субстратов CYP3A4, которое может привести к потенциально значимому взаимодействию (см. табл. 4), следует рассматривать только в том случае, если польза превышает риск.

Нирматрелвир и ритонавир являются субстратами CYP3A, поэтому лекарственные средства, индуцирующие CYP3A, могут снижать концентрации нирматрелвира и ритонавира в плазме и, таким образом, терапевтический эффект препарата АРПАКСЕЛ.

В качестве консервативной меры для препарата АРПАКСЕЛ следует применять лекарственные взаимодействия, относящиеся к ритонавиру, используемому при хронической ВИЧ-инфекции (600 мг 2 раза в день, когда он первоначально использовался в качестве антиретровирусного средства, и 100 мг 2 раза в день, который в настоящее время используется в качестве усилителя фармакокинетики с другими антиретровирусными средствами). Будущие исследования могут позволить скорректировать рекомендации, касающиеся лекарственного взаимодействия, с учетом 5-дневной продолжительности лечения препаратом АРПАКСЕЛ.

Список лекарственных препаратов, перечисленных в таблице 4, является ориентировочным и не считается исчерпывающим списком всех возможных лекарственных препаратов, которые противопоказаны или могут взаимодействовать с нирматрелвиром/ритонавиром.

Таблица 4. Взаимодействие нирматрелвира/ритонавира с другими лекарственными средствами

Класс лекарственного средства, представитель класса лекарственных средств и изменение AUC и C _{max}	Клинические комментарии
<i>Альфа₁-адреноблокаторы</i>	
↑ Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме крови может привести к выраженной гипотензии и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
<i>Производные амфетамина</i>	
↑ Амфетамин	Ритонавир, принимаемый в качестве антиретровирусного средства, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентрации амфетамина и его производных. При одновременном применении этих препаратов с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов
<i>Анальгетики</i>	
↑ Бупренорфин (57%, 77%) ↑ Норбупренорфин (33%, 108%)	Повышение уровня бупренорфина и его активного метаболита в плазме крови не приводило к клинически значимым фармакодинамическим изменениям в популяции пациентов, толерантных к опиоидам. Таким образом, коррекция дозы бупренорфина может не потребоваться при совместном применении
↑ Петидин ↑ Пироксикам ↑ Пропоксифен	Повышенные концентрации норпетидина, пироксикама и пропоксифена в плазме могут привести к серьезному угнетению дыхания или гематологическим нарушениям, и поэтому одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
↑ Фентанил	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации фентанила в плазме. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов (включая угнетение дыхания) при одновременном применении фентанила и ритонавира
↓ Метадон (36%, 38%)	При совместном применении с ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя, может потребоваться увеличение дозы метадона из-за индукции глюкуронизации. Коррекцию дозы следует рассматривать на основании клинического ответа пациента на терапию метадоном
↓ Морфин	Уровень морфина может снижаться из-за индукции глюкуронизации при совместном применении с ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя
<i>Антиангинальные средства</i>	

↑ Ранолазин	Из-за ингибирования ритонавиром CYP3A ожидается повышение концентрации ранолазина. Одновременный прием с ранолaziном противопоказан (см. раздел «Противопоказания»)
<i>Антиаритмические средства</i>	
↑ Амiodарон ↑ Бепридил ↑ Дронедарон ↑ Энкаинид ↑ Флекаинид ↑ Пропафенон ↑ Хинидин	Совместное применение с ритонавиром может привести к повышению плазменных концентраций амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаиnида, флекаинида, пропафенона и хинидина и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
↑ Дигоксин	Это взаимодействие может быть связано с модификацией P-гp-опосредованного выведения дигоксина ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя
<i>Противоастматические средства</i>	
↓ Теофиллин (43%, 32%)	При одновременном применении с ритонавиром может потребоваться повышенная доза теофиллина из-за индукции CYP1A2
<i>Противоопухолевые средства</i>	
↑ Афатиниб	Концентрация в сыворотке крови может быть увеличена из-за BCRP и острого ингибирования P-гp ритонавиром. Степень увеличения AUC и C _{max} зависит от времени приема ритонавира. Следует соблюдать осторожность при назначении афатиниба вместе с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром (см. инструкцию по медицинскому применению (ИМП) афатиниба). Контролируйте нежелательные реакции, связанные с афатинибом
↑ Абемациклиб	Концентрации в сыворотке крови могут повышаться из-за ингибирования CYP3A4 ритонавиром. Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Если такое совместное применение необходимо, обратитесь к ИМП абемациклиба для получения рекомендаций по коррекции дозы. Контролируйте нежелательные реакции, связанные с абемациклибом
↑ Апалутамид	Апалутамид является умеренным или сильным индуктором CYP3A4, что может привести к снижению экспозиции нирматрелвира/ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Кроме того, концентрации апалутамида в сыворотке крови могут повышаться при совместном применении с ритонавиром, что может привести к серьезным нежелательным явлениям, включая судороги. Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и апалутамида не рекомендуется
↑ Церитиниб	Концентрация церитиниба в сыворотке крови может повышаться из-за ингибирования CYP3A и P-гp ритонавиром. Следует соблюдать осторожность при назначении церитиниба вместе с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Рекомендации

	по корректировке дозы см. в ИМП церитиниба. Контролируйте нежелательные реакции, связанные с церитинибом
↑ Дазатиниб ↑ Нилотиниб ↑ Винкристин ↑ Винбластин	Концентрации в сыворотке крови могут повышаться при одновременном применении с ритонавиром, что может привести к увеличению частоты нежелательных реакций
↑ Энкорафениб	Концентрации энкорафениба в сыворотке крови могут повышаться при одновременном применении с ритонавиром, что может повышать риск токсичности, включая риск серьезных нежелательных явлений, таких как удлинение интервала QT. Следует избегать одновременного применения энкорафениба и ритонавира. Если считается, что польза превышает риск и ритонавир необходимо использовать, то пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет безопасности
↑ Фостаматиниб	Совместное применение фостаматиниба и ритонавира может увеличить экспозицию метаболита фостаматиниба R406, что может привести к дозозависимым нежелательным явлениям, таким как гепатотоксичность, нейтропения, артериальная гипертензия или диарея. Обратитесь к ИМП фостаматиниба для получения рекомендаций по снижению дозы в случае возникновения таких явлений
↑ Ибрутиниб	Концентрации ибрутиниба в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A ритонавиром, что приводит к повышенному риску токсичности, включая риск синдрома лизиса опухоли. Следует избегать одновременного применения ибрутиниба и ритонавира. Если считается, что польза превышает риск и необходимо использовать ритонавир, уменьшите дозу ибрутиниба до 140 мг и внимательно следите за состоянием пациента на предмет токсичности
↑ Нератиниб	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A4 ритонавиром. Одновременное применение нератиниба и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано из-за серьезных и/или опасных для жизни потенциальных реакций, включая гепатотоксичность (см. раздел «Противопоказания»)
↑ Венетоклакс	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A ритонавиром, что приводит к повышенному риску синдрома лизиса опухоли в начале введения дозы и во время фазы нарастания дозы, поэтому совместный прием противопоказан (см. раздел «Противопоказания» и ИМП венетоклакса). Для пациентов, которые завершили фазу наращивания и получают постоянную суточную дозу венетоклакса, уменьшите дозу венетоклакса как минимум на 75% при использовании с сильными ингибиторами CYP3A (см. ИМП венетоклакса)
<i>Антикоагулянты</i>	

↑ Ривароксабан (153%, 53%)	Ингибирование CYP3A и P-gp приводит к повышению уровня ривароксабана в плазме и фармакодинамических эффектов, что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому применение ритонавира не рекомендуется пациентам, получающим ривароксабан
↑ Ворапаксар	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A ритонавиром. Одновременное применение ворапаксара с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не рекомендуется (см. ИМП ворапаксара)
Варфарин: ↑↓ S-варфарин (9%, 9%) ↓↔ R-варфарин (33%)	Индукция CYP1A2 и CYP2C9 приводит к снижению уровня R-варфарина, в то время как при совместном применении с ритонавиром отмечается незначительный фармакокинетический эффект S-варфарина. Снижение уровня R-варфарина может привести к снижению антикоагулянтной активности, поэтому рекомендуется контролировать параметры антикоагуляции при приеме варфарина одновременно с ритонавиром
<i>Противосудорожные средства</i>	
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин являются сильными индукторами CYP3A4, и это может привести к уменьшению воздействия нирматрелвира и ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Одновременное применение карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
↓ Дивалпрокс ↓ Ламотриджин ↓ Фенитоин	Ритонавир, введенный в качестве фармакокинетического усилителя, индуцирует окисление с помощью CYP2C9 и глюкуронирование, в результате чего ожидается снижение концентрации противосудорожных препаратов в плазме. При одновременном применении этих препаратов и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг показателей сыворотки крови или терапевтических эффектов. Фенитоин может снижать уровень ритонавира в сыворотке крови
<i>Антидепрессанты</i>	
↑ Амитриптилин ↑ Флуоксетин ↑ Имипрамин ↑ Нортриптилин ↑ Пароксетин ↑ Сертралин	Ритонавир, применяемый в качестве антиретровирусного средства, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентрации имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, флуоксетина, пароксетина или сертралина. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира (см. раздел «Особые указания»)
↑ Дезипрамин (145%, 22%)	AUC и C _{max} 2-гидроксиметаболита снижались на 15 и 67% соответственно. При одновременном применении с ритонавиром рекомендуется снижение дозы дезипрамина
<i>Противоподагрические средства</i>	
↑ Колхицин	Ожидается, что концентрация колхицина увеличится при совместном применении с ритонавиром. У пациентов, получавших колхицин и ритонавир, сообщалось об

	опасных для жизни и смертельных лекарственных взаимодействиях (ингибирование CYP3A4 и P-gp). Одновременное применение колхицина с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
<i>Антигистаминные средства</i>	
↑ Астемизол ↑ Терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови. Таким образом, увеличивается риск серьезных аритмий от этих агентов, и, следовательно, одновременное применение с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
↑ Фексофенадин	Ритонавир может модифицировать опосредованный P-gp транспорт фексофенадина при применении в качестве фармакокинетического усилителя, что приводит к повышению концентрации фексофенадина
↑ Лоратадин	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A, в результате чего ожидается повышение концентрации лоратадина в плазме крови. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении лоратадина и ритонавира
<i>Противоинфекционные средства</i>	
↑ Рифабутин (4-кратный, 2,5-кратный) ↑ Метаболит 25-О-дезацетилрифабутин (38-кратный, 16-кратный)	Из-за значительного увеличения AUC рифабутин может быть показано снижение дозы рифабутин до 150 мг 3 раза в неделю при одновременном применении с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя
↓ Вориконазол (39%, 24%)	Следует избегать одновременного применения вориконазола и ритонавира, применяемого в качестве фармакокинетического усилителя, за исключением случаев, когда оценка соотношения польза/риск для пациента оправдывает применение вориконазола
↑ Кетоконазол (в 3,4 раза, 55%)	Ритонавир ингибирует CYP3A-опосредованный метаболизм кетоконазола. В связи с увеличением частоты нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и печени следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кетоконазола при совместном применении с ритонавиром
↑ Итраконазол ↑ Эритромицин	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации итраконазола и эритромицина в плазме крови. При одновременном применении эритромицина или итраконазола и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов
↓ Атовахон	Ритонавир, введенный в качестве фармакокинетического усилителя, индуцирует глюкуронизацию, в результате чего ожидается снижение концентрации в плазме крови атовахона. При одновременном применении атовахона и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг его уровней в сыворотке крови или терапевтических

	эффектов	СОГЛАСОВАНО
↑ Бедаквилин	Нет доступных исследований взаимодействия только с ритонавиром. Из-за риска нежелательных явлений, связанных с бедаквилином, следует избегать их совместного применения. Если польза превышает риск, совместное применение бедаквилина и ритонавира следует проводить с осторожностью. Рекомендуется более частый мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) и трансаминаз (см. ИМП бедаквилина)	
Деламанид	Нет доступных исследований взаимодействия только с ритонавиром. В исследовании лекарственного взаимодействия деламанида в дозе 100 мг 2 раза в сутки и лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней с участием здоровых добровольцев экспозиция метаболита деламанида DM-6705 увеличивалась на 30%. Из-за риска удлинения интервала QTc, связанного с DM-6705, при одновременном применении деламанида и ритонавира рекомендуется очень частый мониторинг ЭКГ в течение всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и ИМП деламанида)	
↑ Кларитромицин (77%, 31%) ↓ 14-ОН-метаболит кларитромицина (100%, 99%)	Из-за большого терапевтического диапазона кларитромицина нет необходимости в снижении дозы у пациентов с нормальной функцией почек. Кларитромицин в дозах более 1 г в сутки не следует назначать одновременно с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя. Для пациентов с почечной недостаточностью следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кларитромицина: для пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу следует уменьшить на 50%, для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин дозу следует снизить на 75%	
Сульфаметоксазол/триметоприм	Изменения дозы сульфаметоксазола/триметоприма во время сопутствующей терапии ритонавиром не требуется	
↑ Фузидовая кислота	Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации в плазме как фузидовой кислоты, так и ритонавира, поэтому оно противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)	
Рифампицин	Рифампицин является сильным индуктором CYP3A4, и это может привести к уменьшению воздействия нирматрелвира/ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Одновременное применение рифампицина с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)	
<i>Противовирусные (ВИЧ) средства</i>		
↑ Эфавиренз (21%)	При одновременном применении эфавиренза и ритонавира наблюдалась более высокая частота побочных реакций (головокружение, тошнота, парестезии) и отклонений лабораторных показателей (повышение активности печеночных ферментов)	
↑ Маравирок (161%, 28%)	Ритонавир повышает уровень маравирока в сыворотке крови в результате ингибирования CYP3A. Маравирок	

	можно назначать с ритонавиром для увеличения воздействия маравирока. Для получения дополнительной информации см. ИМП маравирока
↓ Ралтегравир (16%, 1%)	Одновременное применение ритонавира и ралтегравира приводит к незначительному снижению уровня ралтегравира
↓ Зидовудин (25%, ND)	Ритонавир может индуцировать глюкуронирование зидовудина, что приводит к незначительному снижению уровня зидовудина. Коррекции дозы не требуется
<i>Противовирусные средства для лечения инфекций, вызванных вирусом гепатита С</i>	
↑ Глекапревир/пибрентасвир	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования ритонавиром Р-gp, BCRP и OATP1B. Одновременное применение глекапревира/пибрентасвира и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не рекомендуется из-за увеличения риска повышения уровня АЛТ, связанного с увеличением воздействия глекапревира
<i>Антипсихотические средства</i>	
↑ Клозапин ↑ Пимозид	Совместное применение ритонавира может привести к повышению концентраций клозапина или пимозида в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
↑ Галоперидол ↑ Рисперидон ↑ Тиоридазин	Ритонавир, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается увеличение концентраций галоперидола, рисперидона и тиоридазина. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира
↑ Луразидон	Из-за ингибирования CYP3A ритонавиром ожидается увеличение концентрации луразидона. Одновременный прием с луразидоном противопоказан (см. раздел «Противопоказания»)
↑ Кветиапин	Ожидается, что из-за ингибирования CYP3A ритонавиром концентрация кветиапина возрастет. Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и кветиапина противопоказано, так как это может повысить токсичность кветиапина (см. раздел «Противопоказания»)
<i>Бета₂-адреномиметики (длительного действия)</i>	
↑ Салметерол	Ритонавир ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается выраженное повышение концентрации салметерола в плазме. Таким образом, одновременное применение не рекомендуется
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>	
↑ Амлодипин ↑ Дилтиазем ↑ Нифедипин	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации антагонистов кальциевых каналов в плазме. При одновременном применении этих препаратов с

	ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов
<i>Антагонисты эндотелина</i>	
↑ Бозентан	Одновременное применение бозентана и ритонавира может увеличить $C_{\max}$ и AUC бозентана
↑ Риоцигуат	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A и P-gp ритонавиром. Одновременное применение риоцигуата с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не рекомендуется (см. ИМП риоцигуата)
<i>Производные спорыньи</i>	
↑ Дигидроэрготамин ↑ Эргоновин ↑ Эрготамин ↑ Метилэргоновин	Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации производных спорыньи в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
<i>Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта</i>	
↑ Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. Таким образом, увеличивается риск серьезных аритмий, и, следовательно, одновременное применение с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
<i>Растительное лекарственное средство</i>	
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром с растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>), противопоказано из-за риска снижения концентрации в плазме и ослабления клинических эффектов нирматрелвира и ритонавира (см. раздел «Противопоказания»)
<i>Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)</i>	
↑ Аторвастатин ↑ Флувастатин ↑ Ловастатин ↑ Правастатин ↑ Розувастатин ↑ Симвастатин	Ожидается, что концентрации в плазме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые в значительной степени зависят от метаболизма CYP3A, таких как ловастатин и симвастатин, будут заметно увеличиваться при совместном введении с ритонавиром в качестве антиретровирусного агента или в качестве фармакокинетического усилителя. Поскольку повышенные концентрации ловастатина и симвастатина могут предрасполагать пациентов к развитию миопатий, включая рабдомиолиз, комбинация этих лекарственных средств с ритонавиром противопоказана (см. раздел «Противопоказания»). Метаболизм аторвастатина в меньшей степени зависит от CYP3A. Хотя элиминация розувастатина не зависит от CYP3A, сообщалось об увеличении экспозиции розувастатина при одновременном применении с ритонавиром. Механизм этого взаимодействия неясен, но может быть результатом ингибирования транспортера. При использовании ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства следует назначать минимальные дозы аторвастатина или розувастатина. Метаболизм правастатина и флувастатина

	не зависит от СYP3A, и взаимодействия с ритонавиром не ожидается. Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется правастатин или флувастатин
<i>Гормональные контрацептивы</i>	
↓ Этинилэстрадиол (40%, 32%)	Из-за снижения концентрации этинилэстрадиола следует рассмотреть возможность использования барьерных или других негормональных методов контрацепции при одновременном применении ритонавира, когда он применяется в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя. Ритонавир, вероятно, изменит профиль маточных кровотечений и снизит эффективность контрацептивов, содержащих эстрадиол
<i>Иммуносупрессанты</i>	
↑ Циклоспорин ↑ Такролимус ↑ Эверолимус	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует СYP3A4, в результате чего ожидается увеличение концентрации циклоспорина, такролимуса или эверолимуса в плазме крови. При одновременном применении этих препаратов с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов
<i>Гиполипидемические средства</i>	
↑ Ломитапид	Ингибиторы СYP3A4 увеличивают экспозицию ломитапида, а сильные ингибиторы увеличивают экспозицию примерно в 27 раз. В связи с ингибированием ритонавиром СYP3A4 ожидается повышение концентрации ломитапида. Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и ломитапида противопоказано (см. ИМП ломитапида) (см. раздел «Противопоказания»)
<i>Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)</i>	
↑ Аванафил (13-кратный, 2,4-кратный)	Одновременное применение аванафила с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
↑ Силденафил (11-кратный, 4-кратный)	Одновременное применение силденафила для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя следует проводить с осторожностью, и доза силденафила ни в коем случае не должна превышать 25 мг за 48 часов. Одновременное применение силденафила и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел «Противопоказания»)
↑ Тадалафил (124%, ↔)	Одновременное применение тадалафила для лечения эректильной дисфункции и ритонавира, применяемого в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя, следует осуществлять с осторожностью и в сниженных дозах (не более 10 мг тадалафила каждые 72 часа) при повышенном

	мониторинге нежелательных реакций
↑ Варденафил (49-кратный, 13-кратный)	Одновременное применение варденафила и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
<i>Седативные/снотворные</i>	
↑ Клоразепат ↑ Диазепам ↑ Эстазолам ↑ Флуразепам	Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации клоразепата, диазепама, эстазолама и флуразепама в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
↑ Пероральный и парентеральный мидазолам	Мидазолам интенсивно метаболизируется CYP3A4. Одновременное применение с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром может вызвать значительное повышение концентрации мидазолама. Ожидается, что концентрация мидазолама в плазме будет значительно выше при пероральном приеме мидазолама. Таким образом, препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует назначать одновременно с пероральным мидазоламом (см. раздел «Противопоказания»), в то же время следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и парентерального мидазолама. Данные по одновременному применению мидазолама для парентерального введения с другими ингибиторами протеазы свидетельствуют о возможном 3–4-кратном повышении уровня мидазолама в плазме крови. Если препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром назначается совместно с парентеральным мидазоламом, это следует делать в отделении интенсивной терапии или в аналогичном учреждении, которое обеспечивает тщательный клинический мониторинг и соответствующее медикаментозное лечение в случае угнетения дыхания и/или продолжительной седации. Следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы мидазолама, особенно если вводится более одной дозы мидазолама
↑ Триазолам (>20 раз, 87%)	Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации триазолама в плазме и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
↓ Петидин (62%, 59%) ↑ Метаболит норпетидина (47%, 87%)	Применение петидина и ритонавира противопоказано из-за повышенных концентраций метаболита норпетидина, обладающего как анальгетическим, так и стимулирующим центральную нервную систему (ЦНС) действием. Повышенные концентрации норпетидина могут увеличить риск воздействия на ЦНС (например, судороги) (см. раздел «Противопоказания»)
↑ Аллпрозолам (в 2,5 раза, ↔)	Метаболизм аллпрозолама угнетается после введения ритонавира. Следует соблюдать осторожность в течение первых нескольких дней при одновременном применении аллпрозолама и ритонавира в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя до того, как разовьется индукция метаболизма аллпрозолама

↑ Бупирон	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A, в результате чего ожидается повышение концентрации бупирона в плазме крови. При совместном применении бупирона и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов
<i>Снотворные средства</i>	
↑ Золпидем (28%, 22%)	Золпидем и ритонавир можно назначать одновременно с тщательным контролем чрезмерного седативного эффекта
<i>Препараты для лечения никотиновой зависимости</i>	
↓ Бупропион (22%, 21%)	Бупропион в основном метаболизируется CYP2B6. Ожидается, что одновременное применение бупропиона с повторными дозами ритонавира снизит уровень бупропиона. Считается, что эти эффекты представляют собой индукцию метаболизма бупропиона. Однако, поскольку <i>in vitro</i> также было показано, что ритонавир ингибирует CYP2B6, не следует превышать рекомендуемую дозу бупропиона. В отличие от длительного приема ритонавира, после кратковременного введения низких доз ритонавира (200 мг 2 раза в день в течение 2 дней) значимого взаимодействия с бупропионом не наблюдалось, что позволяет предположить, что снижение концентрации бупропиона могло начаться через несколько дней после начала назначения совместного приема с ритонавиром
<i>Стероиды</i>	
Ингаляционный, инъекционный или интраназальный флутиказона пропионат Будесонид Триамцинолон	У пациентов, получавших ритонавир и ингаляционный или интраназальный флутиказона пропионат, сообщалось о системных эффектах кортикостероидов, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников (уровень кортизола в плазме снизился на 86%); подобные эффекты могут возникать и при применении других кортикостероидов, метаболизируемых CYP3A, например будесонида и триамцинолона. Следовательно, одновременное введение ритонавира в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя и этих глюкокортикоидов не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза от лечения превышает риск системных эффектов кортикостероидов. Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы глюкокортикоида при тщательном мониторинге местных и системных эффектов или переходе на глюкокортикоид, который не является субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикоидов может потребоваться прогрессивное снижение дозы в течение более длительного периода
↑ Дексаметазон	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A, в результате чего ожидается повышение концентрации дексаметазона в плазме крови. При одновременном

	МИНЗДРАВ РОССИИ ИД № 000771070428 СОГЛАСОВАНО применении дексаметазона и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов
↑ Преднизолон (28%, 9%)	Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении преднизолона и ритонавира. AUC метаболита преднизолона увеличивалась на 37 и 28% после 4 и 14 дней приема ритонавира соответственно
<i>Заместительная терапия гормонами щитовидной железы</i>	
Левотироксин	Сообщалось о постмаркетинговых случаях, указывающих на потенциальное взаимодействие между препаратами, содержащими ритонавир, и левотироксином. Необходимо контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получающих левотироксин, по крайней мере в течение первого месяца после начала и/или окончания лечения ритонавиром

ND – не определен.

Влияние других лекарственных средств на нирматрелвир

Одновременный прием многократных пероральных доз итраконазола по 200 мг увеличивал AUC_{tau} и C_{max} нирматрелвира. Отношения скорректированных средних геометрических (90% ДИ) для AUC_{tau} и C_{max} нирматрелвира составили 138,82% (129,25%, 149,11%) и 118,57% (112,50%, 124,97%) соответственно при одновременном применении нирматрелвира/ритонавира с многократными дозами итраконазола по сравнению с монотерапией нирматрелвиром/ритонавиром.

Совместное введение многократных пероральных доз карбамазепина 300 мг снижало AUC_{inf} и C_{max} нирматрелвира. Отношения скорректированных средних геометрических для AUC_{inf} и C_{max} нирматрелвира (90% ДИ) составили 44,50% (90% ДИ 33,77%, 58,65%) и 56,82% (90% ДИ 47,04%, 68,62%) соответственно после совместного введения нирматрелвира/ритонавира 300/100 мг с многократными пероральными дозами карбамазепина по сравнению с нирматрелвиром/ритонавиром, вводимым отдельно.

Особые указания

Факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения

Ряд сопутствующих заболеваний увеличивают риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения, в том числе: возраст ≥ 60 лет, ожирение (индекс массы тела 30 кг/м^2), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.

Применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром возможно только под

наблюдением врача.

При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

При назначении лекарственного препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром женщинам с детородным потенциалом, в том числе в постменопаузе менее 2 лет, необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема лекарственного препарата.

Женщинам с детородным потенциалом следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя может снизить эффективность комбинированных гормональных контрацептивов. Пациенткам, использующим комбинированные гормональные контрацептивы, следует рекомендовать использовать эффективный альтернативный метод контрацепции или дополнительный барьерный метод контрацепции во время лечения и до окончания одного полного менструального цикла после прекращения приема препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Исходя из возможности развития побочных реакций у младенца грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и в течение 7 дней после приема последней дозы препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

Риск серьезных побочных реакций из-за взаимодействия с другими лекарственными средствами

Применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром, являющимся ингибитором CYP3A, у пациентов, получающих лекарственные средства, метаболизируемые CYP3A, или начало приема лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A, у пациентов, уже получающих препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром, может повысить концентрацию лекарственных средств в плазме крови, метаболизируемых CYP3A.

Начало приема лекарственных препаратов, которые ингибируют или индуцируют CYP3A, может увеличить или уменьшить концентрацию нирматрелвира/ритонавира соответственно.

Эти взаимодействия могут привести к:

- клинически значимым побочным реакциям, потенциально приводящим к тяжелым, опасным для жизни или смертельным исходам в результате повышенного воздействия сопутствующих лекарственных средств на фоне терапии препаратом АРПАКСЕЛ в

комбинации с ритонавиром;

- клинически значимым побочным реакциям, вызванным ритонавира и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром;
- потере терапевтического эффекта нирматрелвира/ритонавира и возможному развитию вирусной резистентности.

В таблице 4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» выше) приведены лекарственные средства, которые противопоказаны для одновременного применения с комбинацией нирматрелвир/ритонавир.

Взаимодействие нирматрелвир/ритонавир представлено в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». Следует учитывать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами до и во время терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Во время терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром следует пересмотреть сопутствующие лекарственные средства, и пациент должен находиться под наблюдением на предмет побочных реакций, связанных с сопутствующими лекарственными средствами.

Тяжелая почечная недостаточность

Клинические данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью (включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН)) отсутствуют. Основываясь на фармакокинетических данных (см. раздел «Фармакологические свойства»), применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью может привести к чрезмерному воздействию с потенциальной токсичностью. На данном этапе не удалось разработать никаких рекомендаций в отношении коррекции дозы до проведения специального расследования. Поэтому препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл/мин), включая пациентов с ТПН, находящихся на гемодиализе.

Тяжелая печеночная недостаточность

Фармакокинетические и клинические данные у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Поэтому препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших ритонавир, наблюдались повышение уровня печеночных трансаминаз, клинический гепатит и желтуха. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром пациентам с уже существующими заболеваниями печени, отклонениями от нормы показателей печеночных

ферментов или гепатитом.

Риск развития резистентности к ВИЧ-1

Поскольку нирматрелвир назначается одновременно с ритонавиром, может возникнуть риск развития устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы ВИЧ у лиц с неконтролируемой или недиагностированной инфекцией ВИЧ-1.

Вспомогательные вещества

Таблетки нирматрелвира содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Клинических исследований, оценивающих влияние комбинированного применения нирматрелвира и ритонавира на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами, не проводилось. Во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

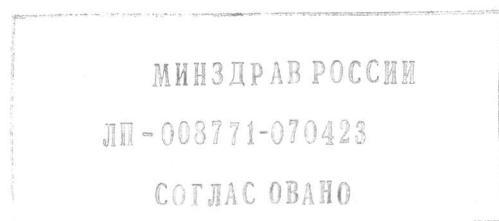
Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.



Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Технология лекарств», Российская Федерация

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Производитель

АО «Р-Фарм», Российская Федерация

Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

E-mail: info@rpharm.ru

Руководитель отдела регистрации

ООО «Технология лекарств»



Е.К. Кулаева