МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СКАЙВИРА

МИНЗДРАВ РОССИИ
210922
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: СКАЙВИРА

Международное непатентованное или группировочное наименование:

нирматрелвир+ритонавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

на одну таблетку:

Действующие вещества:

Нирматрелвир	300,0 мг
Ритонавир	100,0 мг

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат	143,0 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	100,0 мг
Кроскармеллоза натрия	54,0 мг
Повидон	40,0 мг
Коповидон	40,0 мг
Натрия лаурилсульфат	19,0 мг
Натрия стеарилфумарат	8,0 мг

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза	15,625 мг (62,50 %)

Титана диоксид (E171)	7,522 мг (30,09 %)
Макрогол (Полиэтиленгликоль)	1,563 мг (6,25 %)
Краситель железа оксид желтый (E172)	0,290 мг (1,16 %)

или аналогичное готовое пленочное покрытие

Опадрай® 03F220114 желтый	25,0 мг
[Гипромеллоза	62,50 %
Титана диоксид (E171)	30,09 %
Макрогол (Полиэтиленгликоль)	6,25 %
Краситель железа оксид желтый (E172)]	1,16 %

Описание

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

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

В комбинированном лекарственном препарате СКАЙВИРА ритонавир,

выступая в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A-опосредованный метаболизм нирматрелвира, приводя, тем самым, к увеличению плазменных концентраций нирматрелвира.

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 nM 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 ≤ в 3 раза по сравнению с изолятом USA-WA1/2020) против изолятов SARS-CoV-2, принадлежащих 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) вариантам. Бета (B.1.351) вариант 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.

Изоляты ВИЧ-1, резистентные к ритонавиру, были выделены у пациентов, получавших терапевтические дозы ритонавира. Снижение антиретровирусной

активности ритонавира связано, прежде всего, с мутациями протеазы V82A/F/T/S и I84V. Накопление других мутаций в гене протеазы (в том числе в положениях 20, 33, 36, 46, 54, 71 и 90) также может способствовать резистентности к ритонавиру. Поскольку накапливаются мутации, связанные с резистентностью к ритонавиру, то восприимчивость к другим ингибиторам протеазы может уменьшаться из-за перекрестной резистентности.

Фармакокинетика

Фармакокинетика нирматрелвира/ритонавира была изучена у здоровых добровольцев.

Ритонавир вводился с нирматрелвиром в качестве фармакокинетического усилителя, приводя к повышению системных концентраций нирматрелвира. При повторном введении нирматрелвира/ритонавира в дозах 75 мг/100 мг, 250 мг/100 мг и 500 мг/100 мг, вводимых два 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.

Всасывание

После однократного перорального приема нирматрелвира/ритонавира в дозе 300 мг/100 мг среднегеометрические значения показателей максимальная концентрация лекарственного вещества в крови (C_{max}) и площадь под кривой, начиная с нулевого значения времени до бесконечности (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} (время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови (T_{max})) составила 3,00 часа. Среднеарифметическое значение терминального периода полувыведения составило 6,1 часа.

После однократного перорального приема нирматрелвира/ритонавира в дозе 300 мг/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.

При многократном приеме ритонавира его кумуляция несколько меньше, чем рассчитанная на основании однократной дозы, и зависит от времени лечения и дозозависимого увеличения кажущегося клиренса (Cl/F). Было обнаружено, что остаточная концентрация ритонавира немного уменьшалась с течением времени, возможно, из-за индукции ферментов, однако стабилизировалась к окончанию двух недель. Время достижения максимальной концентрации C_{max} (T_{max}) при увеличении дозы оставалось постоянным на уровне, примерно равном 4 часам. Почечный клиренс составляет в среднем менее 0,1 л/ч и относительно постоянен при применении различных дозировок.

Величина максимальной концентрации (C_{max}) ритонавира после однократного приема в дозе 100 мг составляет 0,84 мкг/мл, при этом период полувыведения ($t½$) составляет 5 часов. При этом величина (C_{max}) ритонавира при приеме 100 мг 2 раза в день составляет 0,89 мкг/мл, при этом период полувыведения ($t½$) составляет 5 часов.

Влияние пищи на пероральное всасывание

При приеме суспензии нирматрелвира совместно с таблетками ритонавира вместе с пищей с высоким содержанием жира незначительно увеличивалась экспозиция нирматрелвира (приблизительно на 15 % от среднего значения показателя C_{max} и на 1,6 % от среднего значения показателя площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени 0 до момента последней определяемой концентрации (AUC_{last}) по сравнению с приемом препарата натощак.

При применении ритонавира во время приема пищи происходит небольшое снижение его биодоступности.

Распределение

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

Кажущийся объем распределения (Vs/F) ритонавира составляет примерно 20-40 л после однократной дозы 600 мг. Связывание ритонавира с белками плазмы крови у человека составляет около 98-99 % и является постоянным в диапазоне концентраций 1,0 - 100 мкг/мл. Ритонавир связывается как с альфа$_1$-кислым гликопротеидом человека (AAG), так и с альбумином сыворотки крови человека (HSA) со сравнительно одинаковым сродством.

Исследования распределения в тканях с ^{14}C-меченым ритонавиром у крыс показали, что в печени, надпочечниках, поджелудочной железе, почках и щитовидной железе содержатся наибольшие концентрации ритонавира. Соотношение распределения ткань/плазма, измеренное в лимфатических узлах крыс, составляет приблизительно 1 и предполагает, что ритонавир распространяется в ткани лимфатической системы. Ритонавир минимально проникает в мозг.

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 неизменном виде. Небольшое количество окисленных метаболитов обнаруживалось в кале и моче.

Ритонавир интенсивно метаболизируется с участием цитохрома Р450 печени, в основном с участием изофермента цитохрома CYP3A и, в меньшей степени,

CYP2D6. Исследования на животных, а также эксперименты *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что ритонавир в первую очередь подвергался окислительному метаболизму, при этом цитохром P450 3A (CYP3A) является основной изоформой, участвующей в метаболизме ритонавира, однако следует отметить, что CYP2D6 также способствует образованию окисленного метаболита M-2. У человека найдено 4 метаболита ритонавира. Основным является окислительный метаболит изопропилтиазол (M-2), противовирусная активность которого одинакова с исходным соединением. Однако AUC метаболита M-2 составляет всего 3 % от AUC самого исходного соединения. Низкие дозы ритонавира оказывают существенное влияние на фармакокинетику других ингибиторов протеаз (и других веществ, метаболизируемых CYP3A4), а другие ингибиторы протеаз также могут влиять на фармакокинетику ритонавира.

Выведение

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

В клинических исследованиях с применением меченного изотопом ритонавира было показано, что элиминация ритонавира происходит в основном через гепатобилиарную систему; приблизительно 86 % радиометок было обнаружено в кале, часть которых представляли собой неабсорбированный ритонавир. В этих исследованиях было показано, что выведение через почки не является основным путем выведения ритонавира.

Особые группы пациентов

Фармакокинетические свойства нирматрелвира/ритонавира не оценивались 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} был выше на 38 %, AUC на 87 %, а у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности - выше на 48 % и 204 % соответственно.

Фармакокинетические параметры ритонавира не изучены у пациентов с нарушениями функции почек. Однако, поскольку почечный клиренс ритонавира очень мал, никаких изменений общего клиренса тела не ожидается у пациентов с нарушениями функции почек.

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 % 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 не изучались у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности.

После многократного дозирования ритонавира здоровым добровольцам (500 мг 2 раза в сутки) и пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью, 400 мг 2 раза в сутки) ритонавир после нормализации дозы не был существенно различен между этими двумя группами.

Расовые и этнические группы

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

Фармакокинетическое взаимодействие

При исследовании нирматрелвира в микросомах печени человека было показано, что основным компонентом его окислительного метаболизма является CYP3A4. 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 оказывает 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. Основываясь на данных исследований *in vitro*, можно утверждать, что нирматрелвир обладает низким потенциалом ингибирования BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 и OCT2. Существует потенциал у нирматрелвира ингибировать MDR1, MATE1, OCT1 и OATP1B1 в клинически значимых концентрациях.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к нирматрелвиру, ритонавиру или любому другому компоненту лекарственного препарата СКАЙВИРА
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная

мальабсорбция

- Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью)
- Тяжелая степень почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин)
- Средняя степень почечной недостаточности (рСКФ от 30 до 60 мл/мин), в связи с невозможностью коррекции дозы нирматрелвира
- Беременность или планирование беременности
- Период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет
- Лекарственные средства, клиренс которых сильно зависит от CYP3A и для которых повышенные концентрации связаны с серьезными и/или опасными для жизни реакциями
- Лекарственные средства, являющиеся мощными индукторами CYP3A, которые значительно снижают концентрации нирматрелвира/ритонавира в плазме крови, что может приводить к потере вирусологического ответа и возможному развитию резистентности
- Прием препарата СКАЙВИРА нельзя начинать сразу после прекращения терапии любым из следующих индукторов CYP3A из-за длительного периода полувыведения недавно отмененного препарата (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
- Лекарственные средства, перечисленные ниже, строго противопоказаны для совместного приема с препаратом СКАЙВИРА. Данный перечень является обязательным, но не исчерпывающим:
  - альфа1-адреноблокаторы – алфузозин;
  - анальгетики – петидин, пироксикам, пропоксифен;
  - антиангинальные средства – ранолазин;
  - противоопухолевые средства – нератиниб, венетоклакс;
  - антиаритмические средства – амиодарон, бепридил, дронедарон, 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 – зверобой продырявленный (*Hypéricum perforátum*);
- агенты, модифицирующие липиды:
  - ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы - ловастатин, симвастатин;
  - ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов - ломитапид;
- ингибиторы ФДЭ5 – аванафил, силденафил, варденафил;
- седативные/снотворные средства – клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, пероральный мидазолам и триазолам, петидин.

С осторожностью

- Повышение печеночных трансаминаз
- Гепатит
- Печеночная недостаточность средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью)
- Пациенты с органическими заболеваниями сердца и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или пациенты, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир, при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя в течение 5-дневной терапии препаратом СКАЙВИРА и в дозировке 100 мг 2 раза в сутки)

- Совместное применение препарата не рекомендуется с препаратами, перечисленными в разделах «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Противопоказания»

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины детородного возраста

Нет данных о применении нирматрелвира/ритонавира у беременных женщин, чтобы представить информацию о риске неблагоприятных исходов беременности, связанных с приемом препарата СКАЙВИРА. Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения препаратом СКАЙВИРА.

При назначении лекарственного препарата СКАЙВИРА женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х 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 СКАЙВИРА.

Беременность

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

Доклинические исследования нирматрелвира в комбинации с ритонавиром не проводились.

<u>Нирматрелвир</u>

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.

Ритонавир

Большое количество данных по применению ритонавира у беременных женщин свидетельствует об отсутствии увеличения частоты врожденных пороков развития по сравнению с показателями, наблюдаемыми в общей популяции.

Данные исследований на животных, получавших ритонавир, показали репродуктивную токсичность. У крыс наблюдалось токсическое воздействие на развитие потомства (эмбриональная летальность, снижение массы тела плода, задержки окостенения и висцеральные изменения, включая задержку опущения яичек), в основном в дозировке, токсичной для самки. У кроликов наблюдалось токсическое воздействие на развитие потомства (летальность эмбрионов, уменьшение размера помета и снижение веса плода) в дозировке, токсичной для самки.

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 о влиянии на выработку молока.

В опубликованных данных сообщается, что ритонавир присутствует в грудном молоке. Нет информации о влиянии ритонавира на новорожденных/детей грудного возраста или о влиянии лекарственного средства на выработку молока. Нельзя исключать риск для новорожденных/детей грудного возраста.

Грудное вскармливание следует прекратить во время лечения препаратом СКАЙВИРА и в течение 7 дней после приема последней дозы препарата.

Фертильность

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

Нирматрелвир и ритонавир не оказывали влияния на фертильность у крыс (см. раздел «Беременность»).

Способ применения и дозы

Препарат СКАЙВИРА принимается внутрь независимо от приема пищи.

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не раздавливая, запивая достаточным количеством жидкости.

Применение препарата СКАЙВИРА возможно только после назначения врачом.

Режим дозирования

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

- по 1 таблетке перорально (внутрь) два раза в сутки (каждые 12 часов).

Разовая доза составляет 300 мг нирматрелвира + 100 мг ритонавира. Суточная доза составляет 600 мг нирматрелвира + 200 мг ритонавира. Продолжительность курса лечения - 5 суток.

Лечение лекарственным препаратом СКАЙВИРА 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.

Если пациент пропускает назначенное время приема очередной дозы лекарственного препарата, то пропущенную дозу препарата необходимо принять в течение 8 часов от назначенного времени приема. Если пациент не принял пропущенную дозу в течение 8 часов от назначенного времени приема, то пропущенную дозу принимать не нужно, вместо этого необходимо принять

следующую дозу в запланированное время. Пациент не должен удваивать дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Пациентам с легкой степенью почечной недостаточности (рСКФ от 60 до 90 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Пациентам со средней (см. раздел «Особые указания» и «Противопоказания») (рСКФ от 30 до 60 мл/мин) и тяжелой степенью почечной недостаточности (рСКФ <30 мл/мин, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе) прием препарата противопоказан.

Печеночная недостаточность

Не требуется корректировки дозы препарата СКАЙВИРА для пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности.

Препарат СКАЙВИРА противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. «Особые указания» и «Фармакокинетические свойства»).

Сопутствующая терапия схемами, содержащими ритонавир или кобицистат

Коррекции дозы препарата СКАЙВИРА 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.

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения лекарственного препарата СКАЙВИРА у детей до 18 лет.

Побочное действие

Краткое описание профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными во время лечения нирматрелвиром/ритонавиром в дозировке 300 мг/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. Частоты определялись следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100); редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000); очень редко (< 1/10 000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме нирматрелвира/ритонавира

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны нервной системы					
	Нарушение восприятия вкуса (дисгевзия)				
	Головная боль				
Желудочно-кишечные нарушения					
	Диарея				
	Рвота				

В рандомизированном клиническом исследовании лекарственного препарата СКАЙВИРА был показан его благоприятный профиль безопасности. Частыми нежелательными реакциями, возможно или вероятно связанными с применением препарата СКАЙВИРА, зарегистрированными во время лечения в дозе 300 мг + 100 мг каждые 12 часов в течение 5 дней и на протяжении

34 дней после приема последней дозы препарата, были повышение уровня аланинаминотрансферазы (2,3 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (2,3 %), дисгевзия (2,3 %). Также регистрировались диарея (0,8 %) и сухость во рту (0,8%). Выявленные нежелательные реакции носили транзиторный характер и не требовали отмены лекарственного препарата.

Нежелательные реакции при применении ритонавира

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя

Нежелательные реакции, связанные с применением ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя, зависят от вводимого совместно специфического ингибитора протеаз ВИЧ, что необходимо учитывать пациентам с ВИЧ при лечении препаратом СКАЙВИРА. Для получения информации о нежелательных реакциях обратитесь к инструкции по применению конкретного совместно применяемого ингибитора протеаз ВИЧ.

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

Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными реакциями среди 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 ротовой полости), а также утомляемость/астенический синдром.

Сообщалось о развитии перечисленных ниже нежелательных реакций от средней до тяжелой степени тяжести, возможно или вероятно связанных с приемом 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 препаратом СКАЙВИРА и в дозировке 100 мг 2 раза в сутки.

Таблица 2. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме ритонавира.

Класс систем органов	**Частота**	**Нежелательные реакции**
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
Эндокринные нарушения	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 ротовой полости 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 сосудов	Часто	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, включая ортостатическую артериальную гипотензию, периферическая гипотермия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Фарингит, боль в ротоглотке, кашель
Желудочно-кишечные нарушения	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, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, панкреатит

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гепатит (включая повышение активности АСТ, АЛТ, ГГТ), повышение концентрации билирубина в крови (включая желтуху)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Зуд, сыпь (включая эритематозную и макулопапулезную сыпь)
	Часто	Акне
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (TEN)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия, боли в спине
	Часто	Миозит, рабдомиолиз, миалгия, миопатия/повышенное содержание креатинфосфокиназы (КФК)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек (например, олигурия, повышение концентрации креатинина)
	Нечасто	Острая почечная недостаточность
	Неизвестно	Нефролитиаз
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Менорragия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Слабость, включая астенический синдром, «приливы», чувство жара
	Часто	Лихорадка, потеря веса
Лабораторные и инструментальные данные	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 пострегистрационный период.

Отдельные нежелательные реакции

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

Показатели метаболизма

У пациентов, получавших терапию ритонавиром, включая тех, у кого

развивалась гипертриглицеридемия, наблюдались случаи развития панкреатита (в некоторых случаях со смертельным исходом). Пациенты с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии могут быть в группе риска повышенного содержания триглицеридов крови и развития панкреатита, что необходимо учитывать при назначении препарата СКАЙВИРА.

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

Передозировка

Нет данных о случаях передозировки лекарственными препаратами с комбинацией действующих веществ нирматрелвир и ритонавир.

Лечение

В случае передозировки препаратом СКАЙВИРА лечение рекомендовано проводить на основе общих поддерживающих мер, включая мониторинг клинического состояния пациента. Специфического антидота при передозировке препаратом СКАЙВИРА не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат СКАЙВИРА является ингибитором фермента CYP3A и может повышать концентрации лекарственных препаратов, чей основной путь метаболизма зависит от цитохрома CYP3A.

Лекарственные препараты, которые экстенсивно метаболизируются цитохромом CYP3A и имеют высокий метаболизм при первом прохождении, являются наиболее чувствительными к значительному увеличению экспозиции при совместном применении с нирматрелвиром/ритонавиром.

Таким образом, одновременное применение нирматрелвира/ритонавира с лекарственными средствами, клиренс которых сильно зависит от цитохрома CYP3A, и повышенные концентрации в плазме связаны с серьезными и/или угрожающими жизни событиями, противопоказано (см. Таблица 3).

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 цитохромы CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, тем самым увеличивая биотрансформацию по средствам глюкуронизации и окисления некоторых лекарственных средств, которые метаболизируются этими путями, что может привести к снижению системного воздействия данных лекарственных средств и уменьшить или сократить их терапевтический эффект.

Одновременное введение других субстратов CYP3A4, которые могут привести к потенциально значимому взаимодействию с ним (см. Таблица 3), следует рассматривать только в том случае, если преимущества перевешивают риски.

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

Таблица 3. Взаимодействие лекарственного препарата СКАЙВИРА с другими лекарственными средствами.

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
Альфа1-адреноблокаторы	↑Алфузозин	Повышение плазменных концентраций алфузозина может привести к тяжелой гипотензии и поэтому противопоказано.
Производные амфетамина	↑Амфетамин	Ритонавир, принимаемый в качестве антиретровирусного средства, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентрации амфетамина и его производных. При совместном приеме этих

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
		препаратов с препаратом СКАЙВИРА рекомендуется проведение тщательного мониторинга побочных эффектов.
Анальгетики	↑Бупренорфин (57 %, 77 %), ↑Норбупренорфин (33 %, 108 %)	Повышение уровня бупренорфина и его активного метаболита в плазме крови не привело к клинически значимым фармакодинамическим изменениям в популяции пациентов с толерантностью к опиоидам. Поэтому корректировка дозы бупренорфина может не потребоваться при их совместном приеме.
	↑Петидин, ↑Пироксикам, ↑Пропоксифен	Повышение концентрации в плазме норпетидина, пироксикама и пропоксифена может привести к серьезному угнетению дыхания или гематологическим нарушениям и поэтому противопоказаны (см. раздел «Противопоказания»).
	↑Фентанил	Ритонавир, принимаемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение плазменных концентраций фентанила. При одновременном приеме фентанила с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов (включая угнетение дыхания).

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})	Клинические комментарии
	↓Метадон (36 %, 38 %)	При совместном приеме с ритонавиром, принимаемым в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира, может потребоваться увеличение дозы метадона из-за индукции глюкуронирования. Корректировку дозы следует рассматривать на основании клинического ответа пациента на терапию метадоном.
	↓Морфин	Уровень морфина может снижаться из-за индукции глюкуронирования при совместном приеме с ритонавиром, принимаемым в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира.
Антиангинальные средства	↑Ранолазин	Из-за ингибирования ритонавиром CYP3A ожидается увеличение концентрации ранолазина. Одновременный прием с ранолазином противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).
Антиаритмические средства	↑Амиодарон, ↑Бепридил, ↑Дронедарон, ↑Энкаинид, ↑Флекаинид, ↑Пропафенон, ↑Хинидин	Совместный прием с ритонавиром может привести к повышению плазменных концентраций амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина и поэтому противопоказан (см. раздел «Противопоказания).
	↑Дигоксин	Это взаимодействие может быть связано с модификацией P-gp-опосредованного выведения дигоксина ритонавиром, принимаемым в качестве фармакокинетического усилителя.
Противоастматические	↓Теофиллин (43 %, 32 %)	При совместном приеме с

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
средства		ритонавиром из-за индукции CYP1A2 может потребоваться повышенная доза теофиллина.
Противоопухолевые средства	↑Афатиниб	Концентрация препаратов в сыворотке крови может повышаться из-за наличия белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и острого ингибирования P-gp ритонавиром. Степень увеличения AUC и C_{max} препаратов зависит от времени приема ритонавира. Следует соблюдать осторожность при назначении афатиниба с препаратом СКАЙВИРА (см. ИМП афатиниба). Контролируйте нежелательные реакции, связанные с приемом афатиниба.
	↑Абемациклиб	Сывороточные концентрации могут повышаться из-за ингибирования CYP3A4 ритонавиром. Следует избегать совместного назначения абемациклиба и препарата СКАЙВИРА. Если совместное назначение считается неизбежным, обратитесь к ИМП абемациклиба для получения рекомендаций по корректировке дозы. Контролируйте нежелательные реакции, связанные с приемом абемациклиба.
	↑Апалутамид	Апалутамид является умеренным или сильным индуктором CYP3A4, что может привести к снижению воздействия препарата СКАЙВИРА и потенциальной потере противовирусного эффекта. Кроме того, концентрация апалутамида в сыворотке крови может повышаться при

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})	Клинические комментарии
		совместном применении с ритонавиром, что может привести к серьезным нежелательным явлениям, включая развитие судорог. Не рекомендуется одновременное применение препарата СКАЙВИРА с апалутамидом.
	↑Церитиниб	Сывороточные концентрации церитиниба могут повышаться из-за ингибирования CYP3A и P-gp ритонавиром. Следует соблюдать осторожность при назначении церитиниба с препаратом СКАЙВИРА. Рекомендации по корректировке дозировки церитиниба смотрите в ИМП церитиниба. Контролируйте нежелательные реакции, связанные с приемом церитиниба.
	↑Дазатиниб, ↑Нилотиниб, ↑Винкристин, ↑Винбластин	При совместном приеме с ритонавиром концентрация препарата в сыворотке крови может повышаться, что может привести к увеличению частоты нежелательных явлений.
	↑Энкорафениб	Сывороточные концентрации энкорафениба могут повышаться при совместном приеме с ритонавиром, что может увеличить риск токсичности, включая риск серьезных нежелательных явлений, таких как удлинение интервала QT. Совместного назначения энкорафениба и ритонавира следует избегать. Если считается, что польза перевешивает риск и ритонавир необходимо использовать, то пациенты должны находиться под тщательным наблюдением со стороны медперсонала с целью мониторинга возможного развития побочных

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})	Клинические комментарии
		эффектов.
	↑Фостаматиниб	Совместное назначение фостаматиниба с ритонавиром может увеличить воздействие метаболита фостаматиниба R406, приводя к дозозависимым нежелательным явлениям, таким как гепатотоксичность, нейтропения, гипертония или диарея. Рекомендации по снижению дозы при возникновении таких явлений см. ИМП на препараты, содержащие в качестве действующего вещества фостаматиниб.
	↑Ибрутиниб	Сывороточные концентрации ибрутиниба могут повышаться из-за ингибирования CYP3A ритонавиром, что приводит к повышению риска развития токсичности, включая риск развития синдрома лизиса опухоли. Следует избегать совместного назначения ибрутиниба и ритонавира. Если считается, что польза перевешивает риск и необходимо использовать ритонавир, уменьшите дозу ибрутиниба до 140 мг и внимательно наблюдайте за пациентом с целью мониторинга возможного развития побочных эффектов.
	↑Нератиниб	Сывороточные концентрации могут быть повышены из-за ингибирования ритонавиром CYP3A4. Одновременное применение нератиниба с препаратом СКАЙВИРА противопоказано из-за возможного развития серьезных и/или угрожающих жизни потенциальных реакций, включая гепатотоксичность (см. раздел

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
		«Противопоказания»).
	↑Венетоклакс	Сывороточные концентрации могут повышаться из-за ингибирования CYP3A ритонавиром, что приводит к повышению риска развития синдрома лизиса опухоли в начале приема и во время фазы наращивания дозы и поэтому совместный прием венетоклакса и препарата СКАЙВИРА противопоказан (см. раздел «Противопоказания» и в ИМП на препараты, содержащие в качестве действующего вещества венетоклакс). Для пациентов, которые завершили фазу наращивания и принимают постоянную суточную дозу венетоклакса, уменьшите дозу венетоклакса как минимум на 75 % при использовании с сильными ингибиторами CYP3A (инструкции по дозированию см. в ИМП венетоклакса).
Антикоагулянты	↑Ривароксабан (153 %, 53 %)	Ингибирование CYP3A и P-gp приводит к повышению уровня в плазме и фармакодинамических эффектов ривароксабана, что может привести к повышению риска развития кровотечений. Поэтому применение ритонавира не рекомендуется у пациентов, принимающих ривароксабан.
	↑Ворапаксар	Сывороточные концентрации могут быть увеличены из-за ингибирования CYP3A ритонавиром. Совместное назначение ворапаксара с препаратом СКАЙВИРА не рекомендуется (см. ИМП на препараты, содержащие в качестве действующего вещества ворапаксар).

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
	Варфарин ↑ ↓S-варфарин (9 %, 9 %), ↓ ↔R-варфарин (33 %)	Индукция CYP1A2 и CYP2C9 приводит к снижению уровня R-варфарина, в то время как фармакокинетический эффект на S-варфарин при совместном приеме с ритонавиром незначительный. Снижение уровня R-варфарина может привести к снижению антикоагуляции, поэтому рекомендуется контролировать параметры антикоагуляции при совместном приеме варфарина с ритонавиром.
Противосудорожные средства	Карбамазепин, Фенобарбитал, Фенитоин	Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин являются сильными индукторами CYP3A4, что может привести к снижению воздействия нирматрелвира и ритонавира и потенциальной потере вирусологического ответа. Совместное применение карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина с препаратом СКАЙВИРА противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
	↓Дивалпроекс натрия, Ламотриджин, Фенитоин	Ритонавир, принимаемый в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира, вызывает окисление CYP2C9 и глюкуронирование, в результате чего ожидается снижение плазменных концентраций противосудорожных препаратов. При совместном назначении этих препаратов с ритонавиром рекомендуется тщательный контроль показателей сыворотки крови или терапевтического эффекта. Фенитоин может снижать концентрацию ритонавира в сыворотке крови.
Антидепрессанты	↑Амитриптилин,	Ритонавир, принимаемый в

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
	Флуоксетин, Имипрамин, Нортриптилин, Пароксетин, Сертралин	качестве антиретровирусного средства, с большей долей вероятности ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентрации имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, флуоксетина, пароксетина или сертралина. При одновременном приеме этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов (см. раздел «Особые указания).
	↑Дезипрамин (145 %, 22 %)	AUC и C_{max} 2-гидроксиметаболита снизились на 15 % и 67 %, соответственно. При совместном приеме с ритонавиром рекомендуется снизить дозу дезипрамина.
Противоподагрические средства	↑Колхицин	Ожидается, что концентрация колхицина повысится при совместном приеме с ритонавиром. Сообщалось об опасных для жизни и смертельных лекарственных взаимодействиях у пациентов, получавших колхицин и ритонавир (ингибирование CYP3A4 и P-gp). Одновременное применение колхицина с препаратом СКАЙВИРА противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Антигистаминные средства	↑Астемизол ↑Терфенадин	Повышение концентрации в плазме астемизола и терфенадина. Совместное применение данных препаратов с препаратом СКАЙВИРА противопоказано в связи с повышением риска развития серьезных аритмий (см. раздел «Противопоказания»).

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
	↑Фексофенадин	Ритонавир может изменять P-gp транспорт фексофенадина опосредованно, при приеме в качестве фармакокинетического усилителя, приводя к повышению концентрации фексофенадина.
	↑Лоратадин	Ритонавир, принимаемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A, в результате чего ожидается повышение плазменных концентраций лоратадина. При совместном назначении лоратадина с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
Противоинфекционные средства	↑Фузидовая кислота	Совместное назначение ритонавира, вероятно, приведет к повышению концентрации в плазме крови как фузидовой кислоты, так и ритонавира, и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
	↑Рифабутин (4-кратный, 2,5-кратный) ↑25-О-метаболит дезацетилрифабутина (38-кратный, 16-кратный)	В связи со значительным увеличением AUC рифабутина при совместном приеме с ритонавиром, принимаемым в качестве фармакокинетического усилителя, может быть показано снижение дозы рифабутина до 150 мг 3 раза в неделю.
	Рифампицин	Рифампицин является сильным индуктором CYP3A4, что может привести к снижению концентрации нирматрелвира/ритонавира в плазме крови и потенциальной потере вирусологического ответа. Совместное применение рифампицина с препаратом СКАЙВИРА

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})	Клинические комментарии
		противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
	↑Кетоконазол (в 3,4 раза, 55 %)	Ритонавир ингибирует CYP3A-опосредованный метаболизм кетоконазола. В связи с повышенной частотой развития побочных реакций со стороны ЖКТ и печени при совместном применении с ритонавиром следует рассмотреть возможность снижения дозы кетоконазола.
	↑Итраконазол, ↑Эритромицин	Ритонавир, принимаемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение плазменных концентраций итраконазола и эритромицина. При совместном назначении эритромицина или итраконазола с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов.
	↓Вориконазол (39 %, 24 %)	Совместного применения вориконазола и ритонавира (в качестве фармакокинетического усилителя) следует избегать, если только оценка соотношения польза/риск для пациента не оправдывает применение вориконазола.
	↓Атовахон	Ритонавир, принимаемый в качестве фармакокинетического усилителя, вызывает глюкуронирование и, как следствие, снижает концентрацию атовахона в плазме крови. При совместном назначении атовахона с ритонавиром рекомендуется тщательный контроль его уровня в сыворотке крови или

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})	Клинические комментарии
		терапевтического эффекта.
	↑Бедаквилин	Исследования взаимодействия только с ритонавиром отсутствуют. В связи с риском развития побочных явлений, связанных с бедаквилином, следует избегать его совместного применения. Если польза перевешивает риск, совместное назначение бедаквилина с ритонавиром должно осуществляться с осторожностью. Рекомендуется более частый мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) и контроль уровня трансаминаз (см. ИМП бедаквилина).
	Деламанид	Исследования взаимодействия только с ритонавиром отсутствуют. В исследовании лекарственного взаимодействия деламанида, принимаемого по 100 мг дважды в день, и лопинавира/ритонавира 400/100 мг дважды в день в течение 14 дней на здоровых добровольцах концентрация метаболита деламанида DM-6705 в плазме крови увеличивалась на 30 %. В связи с риском удлинения QTc, связанным с повышением уровня DM-6705, если совместное назначение деламанида с ритонавиром считается необходимым, рекомендуется очень частый мониторинг ЭКГ в течение всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания»).
	↑Кларитромицин (77 %, 31 %), ↓Метаболит кларитромицина 14-OH (100 %, 99 %)	В связи с большим терапевтическим окном кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек снижение дозы не требуется. Дозы кларитромицина более 1 г

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})	Клинические комментарии
		в день не следует назначать совместно с ритонавиром, в качестве фармакокинетического усилителя. Для пациентов с нарушением функции почек следует рассмотреть возможность снижения дозы кларитромицина: для пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин доза должна быть снижена на 50 %, для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин доза должна быть снижена на 75 %.
	Сульфаметоксазол/ Триметоприм	Изменение дозы сульфаметоксазола/ триметоприма во время сопутствующей терапии ритонавиром не требуется.
Противовирусные [ВИЧ] средства	↑Эфавиренз (21 %)	При совместном приеме эфавиренза с ритонавиром наблюдалась более высокая частота побочных реакций (например, головокружение, тошнота, парестезия) и лабораторных отклонений (повышение уровня печеночных ферментов).
	↑Маравирок (161 %, 28 %)	Ритонавир повышает уровень маравирока в сыворотке крови в результате ингибирования CYP3A. Маравирок можно принимать вместе с ритонавиром для увеличения экспозиции маравирока. Для получения более подробной информации врачам следует обратиться к ИМП препарата маравирок.
	↓Ралтегравир (16 %, 1 %)	Совместное назначение ритонавира и ралтегравира приводит к незначительному снижению уровня ралтегравира.

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
	↓Зидовудин (25 %, ND)	Ритонавир может вызывать глюкуронирование зидовудина, что приводит к незначительному снижению уровня зидовудина. Изменения дозы не требуется.
Противовирусные средства для лечения инфекций, вызванных вирусом гепатита С	↑Глекапревир/ Пибрентасвир	Сывороточные концентрации могут повышаться из-за ингибирования P-gp, BCRP и OATP1B ритонавиром. Не рекомендуется одновременный прием глекапревира/ пибрентасвира с препаратом СКАЙВИРА из-за повышенного риска повышения АЛТ, связанного с увеличением воздействия глекапревира.
Антипсихотические средства	↑Клозапин, ↑Пимозид	Совместное назначение ритонавира может привести к повышению концентрации клозапина или пимозида в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
	↑Галоперидол, ↑Рисперидон, ↑Тиоридазин	Ритонавир, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентраций галоперидола, рисперидона и тиоридазина. При одновременном приеме этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
	↑Луразидон	Вследствие ингибирования CYP3A ритонавиром ожидается повышение концентрации луразидона. Одновременный прием с луразидоном противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
	↑Кветиапин	Вследствие ингибирования CYP3A ритонавиром ожидается повышение концентрации кветиапина. Сопутствующий прием препарата СКАЙВИРА и кветиапина противопоказан, так как это может усилить токсичность кветиапина (см. раздел «Противопоказания»).
β2-адреномиметики (длительного действия)	↑Салметерол	Ритонавир ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается выраженное повышение концентрации салметерола в плазме крови. Поэтому одновременное применение не рекомендуется.
Блокаторы кальциевых каналов	↑Амлодипин, ↑Дилтиазем, ↑Нифедипин	Ритонавир, принимаемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение плазменных концентраций антагонистов кальциевых каналов. При одновременном приеме этих препаратов с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
Антагонисты эндотелина	↑Бозентан	Совместное назначение бозентана и ритонавира может увеличить C_{max} и AUC бозентана.
Вазодилатирующие средства	↑Риоцигуат	Сывороточные концентрации могут повышаться из-за ингибирования CYP3A и P-gp ритонавиром. Совместное назначение риоцигуата с препаратом СКАЙВИРА не рекомендуется.
Производные спорыньи	↑Дигидроэрготамин, ↑Эргоновин, ↑Эрготамин, ↑Метилэргоновин	Совместное назначение ритонавира может привести к повышению концентрации производных спорыньи в

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})	Клинические комментарии
		плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)	↑Аторвастатин, Флувастатин, Ловастатин, Правастатин, Розувастатин, Симвастатин	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, которые сильно зависят от метаболизма CYP3A, такие как ловастатин и симвастатин, должны иметь заметно повышенные концентрации в плазме крови при совместном приеме с ритонавиром, принимаемым в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя. Поскольку повышенные концентрации ловастатина и симвастатина могут привести к развитию миопатий, включая рабдомиолиз, сочетание этих лекарственных средств с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Метаболизм аторвастатина в меньшей степени зависит от CYP3A. Хотя выведение розувастатина не зависит от CYP3A, сообщалось о повышении концентрации розувастатина в плазме крови при совместном приеме с ритонавиром. Механизм этого взаимодействия не ясен, но может быть результатом ингибирования транспортеров. При применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира или антиретровирусного средства следует назначать минимально возможные дозы аторвастатина или розувастатина. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от CYP3A, и взаимодействия с ритонавиром

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
		не ожидается. Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется правастатин или флувастатин.
Гормональные контрацептивы	↓Этинилэстрадиол (40 %, 32 %)	В связи со снижением концентрации этинилэстрадиола при одновременном применении ритонавира в качестве антиретровирусного средства или фармакокинетического усилителя следует рассмотреть возможность использования барьерных или других негормональных методов контрацепции. Ритонавир может изменить профиль маточных кровотечений и снизить эффективность эстрадиол-содержащих контрацептивов.
Иммуносупрессанты	↑Циклоспорин ↑Такролимус ↑Эверолимус	Ритонавир, принимаемый в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение плазменных концентраций циклоспорина, такролимуса или эверолимуса. При одновременном приеме этих препаратов с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
Гиполипидемические средства	↑Ломитапид	Ингибиторы CYP3A4 увеличивают экспозицию ломитапида, причем сильные ингибиторы увеличивают экспозицию примерно в 27 раз. Вследствие ингибирования CYP3A ритонавиром ожидается повышение концентрации ломитапида. Одновременное применение ломитапида с препаратом СКАЙВИРА противопоказано

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
		(см. ИМП на препараты, содержащие в качестве действующего вещества ломитапид, см. раздел «Противопоказания»).
Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ5)	↑Аванафил (13-кратный, 2,4-кратный)	Одновременное применение аванафила с препаратом СКАЙВИРА противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
	↑Силденафил (11-кратный, 4-кратный)	Одновременное применение силденафила для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром, принимаемым в качестве антиретровирусного средства или фармакокинетического усилителя нирматрелвира, должно быть осторожным, и ни в коем случае дозы силденафила не должны превышать 25 мг за 48 часов. Одновременное применение силденафила с препаратом СКАЙВИРА противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел «Противопоказания»).
	↑Тадалафил (124 %, ↔)	Одновременное применение тадалафила для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром, принимаемым в качестве антиретровирусного средства или фармакокинетического усилителя нирматрелвира, должно осуществляться с осторожностью, в уменьшенных дозах не более 10 мг тадалафила каждые 72 часа с повышенным контролем за развитием побочных реакций.
	↑Варденафил (49-кратный, 13-кратный)	Одновременное применение варденафила с препаратом СКАЙВИРА противопоказано

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
		(см. раздел «Противопоказания»).
Седативные/ Снотворные средства	↑Клоразепат, ↑Диазепам, ↑Эстазолам, ↑Флуразепам	Совместный прием с ритонавиром может привести к повышению концентрации в плазме крови клоразепата, диазепама, эстазолама и флуразепама и поэтому противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).
	↑Пероральный и парентеральный Мидазолам	Мидазолам интенсивно метаболизируется CYP3A4. Совместное назначение с препаратом СКАЙВИРА может вызвать значительное повышение концентрации мидазолама. Ожидается, что плазменные концентрации мидазолама будут значительно выше при пероральном приеме мидазолама. Поэтому препарат СКАЙВИРА не следует назначать совместно с перорально принимаемым мидазоламом (см. раздел «Противопоказания»), в то время как при совместном применении препарата СКАЙВИРА и парентерального мидазолама следует соблюдать осторожность. Данные по одновременному применению парентерального мидазолама с другими ингибиторами протеазы свидетельствуют о возможном увеличении уровня мидазолама в плазме в 3-4 раза. Если препарат СКАЙВИРА назначается совместно с парентеральным мидазоламом, это следует выполнять в отделении интенсивной терапии или аналогичных условиях, обеспечивающих тщательный клинический мониторинг и соответствующее медицинское лечение в случае

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})	Клинические комментарии
		угнетения дыхания и/или длительной седации. Следует рассмотреть возможность корректировки дозы мидазолама, особенно если вводится более чем однократная доза мидазолама.
	↑Триазолам (> 20 раз, 87 %)	Совместное назначение ритонавира может привести к повышению концентрации триазолама в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
	↓Петидин (62 %, 59 %), ↑Метаболит норпетидина (47 %, 87 %)	Применение петидина и ритонавира противопоказано из-за повышения концентрации метаболита норпетидина, который обладает как анальгетической, так и стимулирующей ЦНС активностью. Повышенные концентрации норпетидина могут увеличить риск развития эффектов со стороны ЦНС (например, судорог) (см. раздел «Противопоказания»).
	↑Алпразолам (2,5 раза, ↔)	Метаболизм алпразолама ингибируется после введения ритонавира. В первые несколько дней совместного приема алпразолама с ритонавиром, принимаемым в качестве антиретровирусного средства или фармакокинетического усилителя, следует соблюдать осторожность, пока не разовьется индукция метаболизма алпразолама.

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
	↑Буспирон	Ритонавир, принимаемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A, в результате чего ожидается повышение плазменных концентраций буспирона. При одновременном приеме буспирона с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
Снотворные средства	↑Золпидем (28 %, 22 %)	Золпидем и ритонавир могут применяться совместно при тщательном контроле степени развития седативного эффекта.
Препараты для лечения никотиновой зависимости	↓Бупропион (22 %, 21 %)	Бупропион в основном метаболизируется CYP2B6. Ожидается, что одновременный прием бупропиона с повторными дозами ритонавира приведет к снижению уровня бупропиона. Считается, что эти эффекты представляют собой индукцию метаболизма бупропиона. Однако, поскольку было показано, что ритонавир также ингибирует CYP2B6 *in vitro*, не следует превышать рекомендуемую дозу бупропиона. В отличие от длительного приема ритонавира, после кратковременного приема низких доз ритонавира (200 мг дважды в день в течение 2 дней) не наблюдалось значительного взаимодействия с бупропионом, что позволяет предположить, что снижение концентрации бупропиона может начаться через несколько дней после начала совместного приема ритонавира.

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})**	**Клинические комментарии**
Стероиды	Ингаляционный, инъекционный или интраназальный флутиказона пропионат, Будесонид, Триамцинолон	Системные эффекты кортикостероидов, включая синдром Кушинга и подавление надпочечников (отмечалось снижение уровня кортизола в плазме на 86 %), были зарегистрированы у пациентов, принимающих ритонавир и ингаляционный или интраназальный флутиказона пропионат; подобные эффекты могут возникать и при приеме других кортикостероидов, метаболизируемых CYP3A, например, будесонида и триамцинолона. Следовательно, одновременное назначение ритонавира в качестве антиретровирусного средства или фармакокинетического усилителя и этих глюкокортикоидов не рекомендуется, если только потенциальная польза от лечения не перевешивает риск системных кортикостероидных эффектов. Следует рассмотреть возможность снижения дозы глюкокортикоида при тщательном мониторинге местных и системных эффектов или перейти на глюкокортикоид, который не является субстратом для CYP3A4 (например, беклометазон). Кроме того, в случае отмены глюкокортикоидов может потребоваться постепенное снижение дозы в течение длительного периода.
	↑Дексаметазон	Ритонавир, принимаемый в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A, в

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})	Клинические комментарии
		результате чего ожидается повышение плазменных концентраций дексаметазона. При одновременном приеме дексаметазона с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
	↑Преднизолон (28 %, 9 %)	При одновременном приеме преднизолона с ритонавиром рекомендуется тщательный контроль терапевтических и побочных эффектов. AUC метаболита преднизолона увеличилась на 37 и 28 % после 4 и 14 дней приема ритонавира, соответственно.
Заместительная гормональная терапия гормонами щитовидной железы	Левотироксин	Сообщалось о постмаркетинговых случаях, указывающих на потенциальное взаимодействие между ритонавир-содержащими препаратами и левотироксином. Тиреотропный гормон следует контролировать у пациентов, получающих левотироксин, по крайней мере, в течение первого месяца после начала и/или окончания лечения ритонавиром.
Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышает концентрацию в плазме цизаприда. Совместное применение цизаприда и препарата СКАЙВИРА противопоказано в связи с увеличением риска возникновения серьезных аритмий (см. раздел «Противопоказания»).
Растительное лекарственное средство	Зверобой продырявленный	Травяные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) противопоказаны из-за риска снижения концентрации в плазме и снижения

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (Изменение AUC и C_{max})	Клинические комментарии
		клинических эффектов препарата СКАЙВИРА (см. раздел «Противопоказания»)

Особые указания

Факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения

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

Применение препарата СКАЙВИРА возможно только после назначения врачом.

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

При назначении лекарственного препарата СКАЙВИРА женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема лекарственного препарата.

Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения препаратом СКАЙВИРА.

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 СКАЙВИРА.

Исходя из возможности развития побочных реакций у младенца, грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения лекарственным препаратом СКАЙВИРА.

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

Прием препарата СКАЙВИРА, являющегося ингибитором CYP3A, у пациентов, получающих лекарственные средства, метаболизируемые CYP3A, или начало приема лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A, у пациентов, уже получающих препарат СКАЙВИРА, может повысить концентрацию лекарственных средств в плазме крови, метаболизируемых CYP3A.

Начало приема лекарственных препаратов, которые ингибируют или индуцируют CYP3A, может увеличить или уменьшить концентрацию препарата СКАЙВИРА 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;
- клинически значимым побочным реакциям, вызванным повышенным воздействием препарата СКАЙВИРА;
- потере терапевтического эффекта препарата СКАЙВИРА и возможному развитию вирусной резистентности.

В таблице 3 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 СКАЙВИРА. Во время терапии препаратом СКАЙВИРА следует пересмотреть сопутствующие лекарственные средства, и

пациент должен находиться под наблюдением на предмет побочных реакций, связанных с приемом сопутствующих лекарственных средств.

Тяжелая почечная недостаточность

Клинические данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью (включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН)) отсутствуют. Основываясь на фармакокинетических данных (см. «Фармакологические свойства»), применение препарата СКАЙВИРА у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью может привести к чрезмерному воздействию с потенциальной токсичностью. На данном этапе не удалось разработать никаких рекомендаций в отношении корректировки дозы до проведения специального расследования. Поэтому препарат СКАЙВИРА не следует применять пациентам 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 СКАЙВИРА не следует применять пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших ритонавир, наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз, клинический гепатит и желтуха. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата СКАЙВИРА пациентам с уже существующими заболеваниями печени, нарушениями ферментов печени или гепатитом.

Риск развития резистентности к ВИЧ-1

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами,

механизмами

Клинические исследования, оценивающие влияние комбинированного применения нирматрелвира и ритонавира на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами, не проводились.

Во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 100 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ или пленки ПВХ/ПВДХ, или пленки ОПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 40 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления для лекарственных средств вместе с пакетом осушителем (силикагель) или в банку с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, вместе с пакетом осушителем (силикагель).

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Производитель

АО «Биохимик», Россия

Юридический адрес:

430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Адрес места производства:

430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Тел.: +7 (8342) 38-03-68

E-mail: biohimic@biohimic.ru,

www.biohimik.ru

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

Главный менеджер отдела регистрации и
регуляторных отношений
ООО «ПРОМОМЕД РУС»



Т.А. Шварц