МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

РИТОНАВИР-100

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ритонавир-100

Международное непатентованное наименование: ритонавир

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

Одна капсула содержит:

действующее вещество: ритонавир – 100 мг;

вспомогательные вещества: этанол – 90 мг, макрогола глицерилрицинолеат (кремофор ELP) – 45 мг, олеиновая кислота – 664,9 мг, бутилгидрокситолуол – 0,1 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин (70,41%), глицерол (28,16%), метилпарагидроксибензоат (0,31%), пропилпарагидроксибензоат (0,08%), титана диоксид (1,03%).

Описание: мягкие желатиновые капсулы белого с кремоватым оттенком цвета продолговатой формы со швом.

Содержимое капсул – прозрачная жидкость желтого или желтого с коричневатым оттенком цвета с характерным запахом. При температуре 2-8 ºС содержимое капсул частично кристаллизуется.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: [J05AE03]

Фармакологические свойства

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя

Действие ритонавира как фармакокинетического усилителя основано на активности ритонавира как мощного ингибитора, опосредованного изоферментом цитохрома CYP3A. Степени усиления связаны совместно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ и влияния протеазы ВИЧ на метаболизм ритонавира. Максимальное ингибирование метаболизма при совместном применении ингибитора протеазы ВИЧ, как правило, достигается при дозе ритонавира от 100 мг один раз в сутки до 200 мг два раза в сутки, и зависит от совместно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ.

104972

Применение ритонавира в качестве антиретровирусного средства

Механизм действия

Ритонавир представляет собой ингибитор аспартил-протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2 для приема внутрь, активный пептидомиметик. Ингибитор протеазы ВИЧ препятствует разрыву gag-pol связи полипротеина, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир обладает селективным сродством к протеазе ВИЧ и проявляет незначительную активность в отношении аспартил-протеазы человека.

Противовирусная активность in vitro

Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что ритонавир является активным в отношении всех типов ВИЧ, протестированных на различных первичных и трансформированных человеческих клеточных линиях. Концентрация препарата, которая ингибирует 50% и 90% вирусной репликации *in vitro*, соответственно, составляет приблизительно 0,02 мкМ и 0,11 мкМ. Аналогичная активность была показана при использовании азидотимидиночувствительных (АЗТ-чувствительных) и АЗТ-резистентных штаммов ВИЧ. В исследованиях, в которых проводилось определение прямой клеточной токсичности ритонавира на некоторых клеточных линиях, не было выявлено прямой токсичности при использовании препарата в концентрациях до 35 мкМ; при этом терапевтический индекс *in vitro* составил минимум 1000.

Резистентность

Изоляты ВИЧ-1, резистентные к ритонавиру, были выделены *in vitro*. Генотипический анализ изолятов показал наличие мутаций в гене протеазы ВИЧ, которые привели к специфическим заменам аминокислот в кодонах 84 (Изолейцин на Валин), 82 (Валин на Фенилаланин), 71 (Аланин на Валин) и 46 (Метионин на Изолейцин). Генотипический и фенотипический анализ изолятов, полученных в клинических исследованиях (I/II фаза), показал, что мутации в гене протеазы ВИЧ появлялись постепенно и в определенном порядке. Исходные мутации, возникшие в положениях 82 (Валин на Аланин/Фенилаланин), 54 (Изолейцин на Валин), 71 (Аланин на Валин/Треонин) и 36 (Изолейцин на Лейцин), в последующем сопровождались комбинациями дополнительных в пяти аминокислотных позициях. Было обнаружено, что наличие мутации 82 необходимо, но недостаточно для формирования фенотипической резистентности. Фенотипическая резистентность вируса была определена как уменьшение чувствительности вируса в 5 или более раз по сравнению с исходным уровнем *in vitro*.

Клиническая значимость фенотипических и генотипических изменений, связанных с лечением ритонавиром, в настоящее время не установлена.

Перекрестная резистентность к другим антиретровирусным препаратам

Возможность перекрестной резистентности между ингибиторами протеазы ВИЧ не полностью исследована. Поэтому неизвестно, как лечение ритонавиром будет влиять на активность одновременно или впоследствии назначаемых ингибиторов протеазы ВИЧ. Серийные изоляты ВИЧ, полученные от шести пациентов во время лечения ритонавиром, показали *in vitro* уменьшение чувствительности к ритонавиру при отсутствии одновременного уменьшения чувствительности к саквинавиру по сравнению с соответствующими исходными изолятами, однако изоляты от двух их этих пациентов демонстрировали 8-кратное уменьшение чувствительности к индинавиру *in vitro*. Изоляты от двух из пяти пациентов, исследованных на наличие перекрестной резистентности к ампренавиру и нелфинавиру, демонстрировали уменьшение чувствительности к нелфинавиру (12–14-кратное), и ни в одном случае не было обнаружено уменьшения чувствительности к ампренавиру. Перекрестная резистентность между ритонавиром и ингибиторами обратной транскриптазы маловероятна, поскольку мишенями являются разные ферменты. *In vitro* один изолят, резистентный к зидовудину, оставался полностью чувствительным к ритонавиру.

Фармакокинетика

При однократном приеме натощак ритонавира в дозе 100, 200, 400, 800 и 1000 мг, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составила от 3,92 до 123 мкг×ч/мл, соответственно максимальная концентрация (C_{max}) была в пределах от 0,416 до 12,7 мкг/мл. Фармакокинетика ритонавира зависит от дозы – при увеличении дозы наблюдалось пропорциональное увеличение значений AUC и C_{max}. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) при увеличении дозы оставалось постоянным на уровне, примерно равном 3 часам. Почечный клиренс составляет менее 0,1 л/ч и относительно постоянен при применении разных дозировок. Абсолютная биодоступность ритонавира не установлена, поскольку отсутствует лекарственная форма для парентерального введения. Пламенные концентрации ритонавира после назначения однократной дозы 100 мг в капсулах примерно составляют 121,7±53,8 мкг×ч/мл.

При назначении препарата во время приема пищи происходит небольшое снижение биодоступности капсул ритонавира. При назначении однократной дозы капсул ритонавира 100 мг одновременно с приемом умеренно жирной пищи (857 ккал, 31% калорийности приходится на жир) или пищи с высоким содержанием жира (907 ккал, 52% калорийности приходится на жир) наблюдалось снижение значений AUC и C_{max} ритонавира в среднем на 20-23%.

104972

При многократном приеме аккумуляция ритонавира несколько меньше, чем рассчитанная на основании однократной дозы, и зависит от времени лечения и дозозависимого увеличения кажущегося клиренса (Cl/F). Было обнаружено, что остаточные концентрации ритонавира немного уменьшались с течением времени, возможно, из-за индукции ферментов, однако, стабилизировались к окончанию двух недель. Равновесная концентрация в плазме крови при приеме препарата в дозе 600 мг 2 раза в сутки достигается к концу 2-й недели, при этом максимальная концентрация (C_{max}) и остаточная концентрация в плазме (C_{trough}) составляют, соответственно, 11,2 мкг/мл и 3,7 мкг/мл. В равновесном состоянии кажущийся клиренс у пациентов, принимавших 600 мг два раза в сутки, в среднем составляет 8,8 ± 3,2 л/час. Период полувыведения ритонавира 3–5 час.

Клинически значимой разницы AUC и C_{max} у мужчин и женщин не было отмечено. Статистически достоверной взаимосвязи между параметрами фармакокинетики ритонавира и массой тела не выявлено.

Кажущийся объем распределения ритонавира составляет около 0,41 ±0,25 л/кг после однократной дозы 600 мг. Связывание ритонавира с белками плазмы у человека составляет около 98-99%. Ритонавир связывается как с альфа$_1$-кислым гликопротеидом человека (AAG), так и с альбумином сыворотки человека (HSA) со сравнительно одинаковым сродством. Связывание с белками плазмы постоянно в диапазоне концентраций 1–100 мкг/мл.

Ритонавир интенсивно метаболизируется с участием цитохрома P450 печени, в основном с участием изофермента цитохрома CYP3A и в меньшей степени CYP2D6. У человека найдено 5 метаболитов ритонавира. Основным является окислительный метаболит изопропилтиазол (M-2), противовирусная активность которого одинакова с ритонавиром. Однако AUC метаболита M-2 составляет всего 3% от AUC самого препарата.

Выведение ритонавира происходит в основном через кишечник (около 86%).

Особые группы пациентов

Дети

У детей в возрасте до 14 лет равновесный клиренс ритонавира при его приеме внутрь в дозе от 250 мг/м^2 до 400 мг/м^2 два раза в сутки был приблизительно в 1,5–1,7 раза выше, чем у взрослых. Концентрация ритонавира в крови после приема доз от 350 мг/м^2 до 400 мг/м^2 два раза в сутки у детей сравнима с концентрацией ритонавира у взрослых, принимавших 600 мг (около 330 мг/м^2) два раза в сутки.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика ритонавира пациентов 50–70 лет при применении в дозе 100 мг в сочетании с лопинавиром или в более высоких дозах, но без ингибиторов протеазы ВИЧ не отличается от таковых пациентов более молодого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

В настоящее время специальных данных относительно этой группы пациентов нет, однако, поскольку ритонавир активно связывается с белком, маловероятно, что он будет в значительной степени выводиться при гемодиализе или перитонеальном диализе.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой печеночной недостаточностью действие ритонавира в дозе 400 мг при приеме 2 раза в сутки соответствовало таковому действию у пациентов контрольной группы в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Таким образом, у пациентов с легкой печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Достаточных данных о применении ритонавира у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести нет. Печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести не оказывает влияния на связывание ритонавира с белками плазмы крови.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции (у взрослых и детей старше 3 лет) в составе комбинированной терапии.

Противопоказания

- Установленная повышенная чувствительность к ритонавиру или любому другому компоненту препарата.
- Декомпенсированное заболевание печени (при применении ритонавира в качестве антиретровирусного средства или фармакокинетического усилителя).
- Панкреатит.
- Детский возраст до 3 лет.

Одновременное применение со следующими препаратами: алфузозин, амиодарон, дронедарон, астемизол, бепридил, цизаприд, дигидроэрготамин, эргометрин, метилэргометрин, эрготамин, энкаинид, флекаинид, пимозид, пропафенон, хинидин, терфенадин, мидазолам (для приема внутрь), триазолам, вориконазол, симвастатин, ловастатин, препараты зверобоя продырявленного, силденафил (в

104972

случаях, когда он применяется для лечения легочной артериальной гипертензии), аванафил, фузидиевая кислота, кветиапин, петидин, пироксикам, пропоксифен, клозапин, варденафил, диазепам, эстазолам, флуразепам, клоразепат, колхицин.

- Одновременное применение с рифабутином при использовании в качестве антиретровирусного средства в дозе 600 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».
- Одновременное применение ритонавира/саквинавира и рифампицина.
- Если ритонавир применяется в качестве фармакокинетического усилителя других ингибиторов протеазы ВИЧ необходимо учитывать информацию, содержащуюся в инструкциях по применению соответствующих ингибиторов протеазы ВИЧ.

С осторожностью

- гепатит;
- другие сопутствующие заболевания печени;
- повышение активности «печеночных» ферментов;
- печеночная недостаточность средней степени тяжести;
- алкоголизм;
- дети с 3х лет;
- беременность;
- пациенты из группы высокого риска, в том числе с заболеваниями печени и эпилепсией;
- черепно-мозговая травма;
- заболевания головного мозга (так как в составе вспомогательных веществ содержится этанол);
- тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) без признаков декомпенсации (при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя);
- больные с органическими заболеваниями сердца, и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или больные, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир).
- одновременное применение с препаратами для лечения эректильной дисфункции, а именно с силденафилом (см. «Противопоказания»), тадалафилом;
- одновременное применение с аторвастатином, тразодоном, дигоксином, кетоконазолом, вдыхаемыми или вводимыми через нос глюкокортикостероидами

(например, флутиказон, будесонид; см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), мидазоламом (для парентерального применения);

• дозы ритонавира выше, чем 100 мг два раза в сутки с фосампренавиром не изучались, поэтому совместное применение не рекомендуется;

• совместное применение с бедаквилином;

• совместное применение ритонавира (100 мг два раза в сутки) и индинавира (800 мг два раза в сутки).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Поскольку в настоящее время нет достаточных данных по опыту применения ритонавира у беременных женщин, его назначение у данной категории пациентов возможно лишь в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Данные об экскреции этого препарата с грудным молоком у женщин отсутствуют. ВИЧ-инфицированным женщинам не следует кормить грудью своих детей, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

Способ применения и дозы

Внутрь во время еды.

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя

При назначении сниженных доз ритонавира в комбинации с другими ингибиторами протеаз ВИЧ (например, в случаях, когда ритонавир используется в качестве фармакокинетического усилителя других ингибиторов протеаз ВИЧ) следует, в том числе руководствоваться информацией, содержащейся в инструкциях по применению и результатами клинических исследований соответствующих ингибиторов протеаз ВИЧ. Перечисленные ниже ингибиторы протеазы ВИЧ-1 разрешены к применению в комбинации с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя.

Взрослые

Ампренавир 600 мг два раза в сутки с ритонавиром 100 мг два раза в сутки.

Атазанавир 300 мг один раз в сутки с ритонавиром 100 мг один раз в сутки.

Фосампренавир 700 мг два раза в сутки с ритонавиром 100 мг два раза в сутки.

Лопинавир/ритонавир (комбинированная форма) 400 мг/100 мг или 800 мг/200 мг.

Саквинавир (у пациентов, которые ранее получали антиретровирусную терапию): 1000 мг два раза в сутки с ритонавиром 100 мг два раза в сутки.

Саквинавир (у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусную терапию): саквинавир 500 мг два раза в сутки с ритонавиром 100 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней, затем саквинавир 1000 мг два раза в сутки с ритонавиром 100 мг два раза в сутки.

Типранавир 500 мг два раза в сутки с ритонавиром 200 мг два раза в сутки (типранавир в комбинации с ритонавиром не следует применять у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусную терапию).

Дарунавир (у пациентов, которые ранее получали антиретровирусную терапию): 600 мг два раза в сутки с ритонавиром 100 мг два раза в сутки. Также возможно назначение дарунавира 800 мг один раз в сутки с ритонавиром 100 мг один раз в сутки. Для получения более подробной информации, включая применение препарата один раз в сутки у пациентов, которые ранее применяли антиретровирусную терапию, следует внимательно изучить инструкцию по применению дарунавира.

Дарунавир (у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусную терапию): 800 мг один раз в сутки с ритонавиром 100 мг один раз в сутки.

Дети

Применение препарата у детей младше 3 лет противопоказано. Необходимо следовать инструкции по применению ингибиторов протеазы ВИЧ-1, которые разрешены к применению в комбинации с ритонавиром.

Почечная недостаточность

Ритонавир в основном метаболизируется в печени. Возможно применение (с осторожностью) ритонавира как фармакокинетического усилителя у пациентов с почечной недостаточностью в зависимости от конкретных ингибиторов протеаз ВИЧ, с которыми применяется ритонавир, однако, поскольку почечный клиренс ритонавира ничтожно мал, то уменьшение общего клиренса не ожидается у больных с почечной недостаточностью. Для получения подробной информации о режиме дозирования у пациентов с почечной недостаточностью следует обратиться к инструкции по применению совместно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ.

Печеночная недостаточность

Ритонавир противопоказан в качестве фармакокинетического усилителя у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени.

Отсутствуют данные о применении ритонавира у пациентов со стабильно тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью)

104972

без признаков декомпенсации, поэтому следует соблюдать осторожность при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя у данной группы пациентов в связи с риском повышения концентрации совместно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ. Для получения подробной информации о режиме дозирования у пациентов с печеночной недостаточностью следует обратиться к инструкции по применению совместно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ.

Применение ритонавира в качестве антиретровирусного средства

Взрослые

По 600 мг (6 капсул) два раза в сутки. Суточная доза составляет 1200 мг.

Постепенное увеличение дозы препарата Ритонавир в начальный период лечения может способствовать улучшению переносимости препарата. Начальная доза должна составлять не менее 300 мг два раза в сутки в течение первых 3 дней, далее дозу увеличивают (каждое увеличение дозы — на 100 мг 2 раза в сутки) до 600 мг 2 раза в сутки в течение периода, не превышающего 2 недель. Не следует продолжать лечение препаратом Ритонавир в дозе 300 мг 2 раза в сутки более 3 дней.

Комбинированные схемы лечения с двумя ингибиторами протеазы ВИЧ (ИП)

Клинический опыт комбинированной терапии, предусматривающей применение терапевтических доз ритонавира в сочетании с другим ингибитором протеазы ВИЧ, ограничен. Ритонавир в значительной степени снижает метаболизм большинства других ингибиторов вирусных протеаз. Следовательно, при назначении комбинированной терапии с применением ритонавира следует принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие и данные по безопасности применяемых лекарственных препаратов. Для этого класса препаратов характерна выраженная перекрестная резистентность. Предпочтительно следует использовать комбинацию двух ИП с наименьшей перекрестной резистентностью. При использовании ритонавира в составе данных схем следует учитывать все вышеприведенные факторы.

Дети (3 года и старше)

Следует назначать ритонавир в комбинации с другими противовирусными препаратами.

Рекомендованная доза препарата Ритонавир для детей составляет 350–400 мг/м^2 поверхности тела 2 раза в сутки, и она не должна превышать 600 мг 2 раза в сутки.

104972

Начальная доза составляет 250 мг/м^2 поверхности тела, ее следует увеличивать с интервалом 2-3 дня на 50 мг/м^2 поверхности тела 2 раза в сутки. Если пациенты не переносят максимальную суточную дозу в связи с побочными явлениями, назначают максимально переносимую дозу препарата Ритонавир в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Площадь поверхности тела (ППТ) может быть рассчитана по следующей формуле:

ППТ (м^2) = V([Рост (см) × Масса тела (кг)]/3600).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Данные о применении ритонавира у пациентов с почечной недостаточностью отсутствуют. Принимая во внимание, что почечный клиренс ритонавира ничтожно мал, следовательно, маловероятно уменьшение общего клиренса у пациентов с почечной недостаточностью. Ритонавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, маловероятно существенное снижение его концентрации в результате гемодиализа или перитонеального диализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Ритонавир в основном метаболизируется в печени. Фармакокинетические данные указывают на то, что коррекция дозы у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не требуется. Ритонавир противопоказан у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени.

Дети

Применение препарата Ритонавир у детей до 3 лет противопоказано.

Побочное действие

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя

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

Применение ритонавира в качестве антиретровирусного средства

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 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 (> 1/10000 до < 1/1000); частота неизвестна (невозможно установить частоту по имеющимся данным).

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 отек лица; *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 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.

Кардиологические нарушения: *нечасто* – инфаркт миокарда.

104972

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, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, панкреатит.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: *часто* - гепатит (включая повышение активности АСТ, АЛТ, ГГТ), повышение концентрации билирубина в крови (включая желтуху).

Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: *очень часто* – зуд, сыпь (включая эритематозную и макулопапулезную сыпь); *часто* – акне; *редко* - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (TEN).

Нарушения со стороны костно- мышечной системы и соединительной ткани: *очень часто* - артралгия и боли в спине; *часто* - миозит, рабдомиолиз, миалгия, миопатия/повышенное содержание КФК.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы: *часто* – учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек (например, олигурия, повышение концентрации креатинина); *нечасто* - острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: *часто* – меноррагия.

Системные нарушения: *очень часто* - слабость, включая астенический синдром, приливы, чувство жара; часто – лихорадка, потеря массы тела.

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 пострегистрационный период.

104972

Отдельные нежелательные реакции

Повышение активности печеночных трансаминаз, в пять раз и более превышающее верхнюю границу нормальных значений, клиническая картина гепатита и желтуха развивались у пациентов, получающих ритонавир в качестве монотерапии или ритонавир 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 варьируется, 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 (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.

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.

Дети

Профиль безопасности препарата Ритонавир у детей в возрасте от 3 лет и старше сходен с таковым у взрослых.

Передозировка

Данные об острой передозировке при применении ритонавира у человека ограничены. Один пациент, принимавший участие в клиническом исследовании, принял дозу ритонавира 1500 мг/сут в течение 2 дней, после чего наблюдались проявления парестезии, которые исчезли после снижения дозы. В пострегистрационном периоде было получено сообщение о почечной недостаточности и эозинофилии при передозировке ритонавира.

Ритонавир характеризуется низким потенциалом острой токсичности при пероральном назначении.

Лечение

Специфический антидот для ритонавира отсутствует. Лечение передозировки ритонавиром должно включать общие симптоматические меры, в том числе контроль основных показателей жизнедеятельности и клинического состояния пациента. Предлагается также включать в схему лечения передозировки промывание желудка и назначение активированного угля. Так как ритонавир интенсивно метаболизируется в печени и в высокой степени связывается с белками плазмы крови, диализ, вероятно, не позволит произвести выведение препарата из организма на достаточном уровне.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства

Ритонавир обладает высоким сродством к нескольким изоферментам системы цитохрома P450 (CYP) и может ингибировать окисление по степени убывания в ряду CYP3A4 > CYP2D6. Одновременное применение ритонавира и лекарственных средств, которые в основном метаболизируются с помощью изофермента цитохрома CYP3A, может привести к увеличению концентрации другого лекарственного средства в плазме крови, что может увеличить или продлить его терапевтические и нежелательные эффекты. Для некоторых лекарственных средств (например, алпразолама) ингибирующее действие ритонавира в отношении изофермента цитохрома CYP3A4 может уменьшаться с течением времени. Ритонавир также обладает высоким сродством к Р-гликопротеину и может ингибировать этот переносчик. Ингибирующее действие ритонавира (при одновременном применении с другими ингибиторами протеазы ВИЧ или без других ингибиторов протеазы ВИЧ) в отношении активности Р-гликопротеина может уменьшаться с течением времени (например, для дигоксина и фексофенадина – см. таблицу «Влияние ритонавира на одновременно применяемые лекарственные средства, не являющиеся антиретровирусными средствами» ниже). Ритонавир может индуцировать глюкуронирование и окисление под действием изоферментов цитохрома CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, тем самым увеличивая биотрансформацию некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся этими путями, и может привести к снижению системной экспозиции таких лекарственных средств, что может устранять или укорачивать их терапевтический эффект.

Важная информация о взаимодействиях лекарственного препарата при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя также содержится в инструкции по применению совместно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ.

Лекарственные средства, которые влияют на концентрацию ритонавира

Концентрация ритонавира в сыворотке крови может уменьшаться при одновременном применении растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum).* Это связано с индукцией зверобоем ферментов, метаболизирующих ритонавир. Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный, не должны использоваться в комбинации с ритонавиром. Если пациент уже принимает зверобой продырявленный, следует прекратить его прием и, если возможно, проверить уровень вирусной нагрузки. Концентрация ритонавира может увеличиваться после прекращения приема зверобоя продырявленного. Может потребоваться коррекция дозы ритонавира. Индуцирующий эффект может сохраняться в течение, по крайней мере, двух недель после прекращения приема зверобоя продырявленного.

Концентрация ритонавира в сыворотке крови может изменяться под действием одновременно применяемых лекарственных средств (например, делавирдина, эфавиренза, фенитоина и рифампицина). Эти взаимодействия отмечены в таблицах взаимодействия лекарственных средств ниже.

Лекарственные средства, концентрации которых изменяются под действием ритонавира

Взаимодействие между ритонавиром и ингибиторами протеазы ВИЧ, другими антиретровирусными препаратами, кроме ингибиторов протеазы ВИЧ, и другими лекарственными средствами, не являющимися антиретровирусными препаратами, перечислены в таблицах ниже.

Взаимодействие лекарственных средств — Ритонавир с ингибиторами протеазы ВИЧ					
Одновременно применяемый лекарственный препарат	Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)	Доза препарата Ритонавир-100 (мг)	Оцениваемый лекарственный препарат	AUC	C_{min}
Ампренавир	600 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Ампренавир[1]	↑ 64%	↑ 5 раз
	Ритонавир увеличивает концентрацию ампренавира в сыворотке крови в результате ингибирования изофермента цитохрома CYP3A4. Клинические исследования подтвердили				

104972

	безопасность и эффективность назначения 600 мг ампренавира два раза в сутки с ритонавиром в дозе 100 мг два раза в сутки.				
Атазанавир	300 каждые 24 ч	100 каждые 24 ч	Атазанавир	↑ 86%	↑ 11 раз
			Атазанавир[2]	↑2 раза	↑3-7 раз
	Ритонавир увеличивает концентрацию атазанавира в сыворотке крови в результате ингибирования изофермента цитохрома CYP3A4. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность назначения 300 мг атазанавира один раз в сутки с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки у ранее получавших лечение пациентов. Совместный прием атазанавира с ритонавиром в дозах, превышающих 100 мг один раз в день клинически не оценивались. Применение более высоких доз ритонавира может влиять на профиль безопасности атазанавира (кардиологические эффекты, гипербилирубинемия) и поэтому одновременное применение не рекомендуется. Только в случае совместного применения атазанавира, ритонавира и эфавиренза следует рассматривать необходимость увеличения дозы ритонавира до 200 мг один раз в день. В данном случае, необходимо проводить тщательный клинический мониторинг. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по применению на атазанавир.				
Дарунавир	600, однократно	100 каждые 12 ч	Дарунавир	↑ 14 раз	
	Ритонавир увеличивает концентрацию дарунавира в сыворотке крови в результате ингибирования изофермента цитохрома CYP3A4. Дарунавир необходимо назначать вместе с ритонавиром, чтобы обеспечить его терапевтический эффект. Ритонавир в дозах выше, чем 100 мг два раза в сутки, не				

	изучался при одновременном применении с дарунавиром. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по применению на дарунавир.				
Фосампренавир	700 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Ампренавир	↑ 2,4 раза	↑11 раз
	Ритонавир увеличивает концентрацию ампренавира (образующегося из фосампренавира) в сыворотке крови в результате ингибирования изофермента цитохрома CYP3A4. Фосампренавир необходимо назначать вместе с ритонавиром, чтобы обеспечить его терапевтический эффект. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность назначения фосампренавира в дозе 700 мг два раза в сутки с ритонавиром в дозе 100 мг два раза в сутки. Ритонавир в дозах выше, чем 100 мг два раза в сутки, не изучался при одновременном применении с фосампренавиром. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по применению на фосампренавир.				
Индинавир	800 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Индинавир[3]	↑ 178%	Н/О
			Ритонавир	↑ 72%	Н/О
	400 каждые 12 ч	400 каждые 12 ч	Индинавир[3]	↔	↑ 4 раза
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир увеличивает концентрацию индинавира в сыворотке крови в результате ингибирования изофермента цитохрома CYP3A4. Соответствующие дозы для этой комбинации в отношении эффективности и безопасности не установлены. Минимальное преимущество опосредованного ритонавиром фармакокинетического усиления достигается при дозах выше				

	100 мг два раза в сутки. В случаях одновременного применения ритонавира (100 мг два раза в сутки) и индинавира (800 мг два раза в сутки) следует соблюдать осторожность, так как может повышаться риск нефролитиаза.				
Нелфинавир	1250 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Нелфинавир	↑ от 20 до 39%	Н/О
	750 однократно	500 каждые 12 ч	Нелфинавир	↑ 152%	Н/О
			Ритонавир	↔	Ч—»
	Ритонавир увеличивает концентрацию нелфинавира в сыворотке крови в результате ингибирования изофермента цитохрома CYP3A4. Соответствующие дозы для этой комбинации в отношении эффективности и безопасности не установлены. Минимальное преимущество опосредованного ритонавиром фармакокинетического усиления достигается при дозах выше 100 мг два раза в сутки.				
Саквинавир	1000 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Саквинавир[4]	↑ 15 раз	↑ 5 раз
			Ритонавир	↔	↔
	400 каждые 12 ч	400 каждые 12 ч	Саквинавир[4]	↑ 17 раз	Н/О
			Ритонавир	↔	↔

104972

<table>
<tr><td></td><td colspan="5">Ритонавир увеличивает концентрацию саквинавира в сыворотке крови в результате ингибирования изофермента цитохрома CYP3A4. Саквинавир следует назначать только в комбинации с ритонавиром. При назначении ритонавира в дозе 100 мг два раза в сутки в комбинации с саквинавиром в дозе 1000 мг два раза в сутки системная экспозиция саквинавира в течение 24 ч аналогична или превышает системную экспозицию саквинавира при назначении в дозе 1200 мг три раза в сутки без ритонавира.
В клиническом исследовании, изучавшем взаимодействие рифампицина в дозе 600 мг один раз в сутки и саквинавира в дозе 1000 мг с ритонавиром в дозе 100 мг два раза в сутки у здоровых добровольцев, была отмечена тяжелая печеночно-клеточная токсичность с повышением активности трансаминаз до > 20 раз выше верхней границы нормы после 1-5 дней одновременного применения этих препаратов. Вследствие риска тяжелой гепатотоксичиости саквинавир/ритонавир не следует назначать вместе с рифампицином.
Для получения дополнительной информации см. инструкцию по применению на саквинавир.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Типранавир</td><td>500 каждые 12 ч</td><td>200 каждые 12 ч</td><td>Типранавир</td><td>↑11 раз</td><td>↑ 29 раз</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Ритонавир</td><td>↓ 40%</td><td>Н/О</td></tr>
<tr><td colspan="5">Ритонавир увеличивает концентрацию типранавира в сыворотке крови в результате ингибирования изофермента цитохрома CYP3A4. Типранавир необходимо назначать вместе с низкими дозами ритонавира, чтобы обеспечить его терапевтический эффект. Дозы ритонавира менее 200 мг два раза в сутки не следует использовать вместе с типранавиром, так как это может ухудшить эффективность комбинации. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по применению на типранавир.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">Н/О: Не определено.</td></tr>
</table>

104972

	1. На основании перекрестного сравнения с 1200 мг ампренавира два раза в сутки в виде монотерапии. 2. На основании перекрестного сравнения с 400 мг атазанавира один раз в сутки в виде монотерапии. 3. На основании перекрестного сравнения с 800 мг индинавира три раза в сутки в виде монотерапии. 4. На основании перекрестного сравнения с 600 мг саквинавира три раза в сутки в виде монотерапии.

Взаимодействие лекарственных средств – ритонавир с другими антиретровирусными средствами, кроме ингибиторов протеазы ВИЧ					
Одновременно применяемый лекарственный препарат	Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)	Доза препарата Ритонавир-100 (мг)	Оцениваемый лекарственный препарат	AUC	C_{min}
Диданозин	200 каждые 12 ч	600 каждые 12 ч через 2 ч после приема диданозина	Диданозин	↓ 13%	↔
	В связи с тем, что ритонавир рекомендуется принимать вместе с пищей, а диданозин следует принимать на пустой желудок, прием этих препаратов должен быть разделен на 2,5 ч. Изменения дозы не требуются.				
Делавирдин	400 каждые 8 ч	600 каждые 12 ч	Делавирдин[1]	↔	↔
			Ритонавир	↑ 50%	↑ 75%
	На основании сравнения с ретроспективными данными можно				

104972

	говорить, что фармакокинетика делавирдина, по-видимому, не будет изменяться под влиянием ритонавира. Может потребоваться снижение дозы ритонавира при его использовании в комбинации с делавирдином.				
Эфавиренз	600 каждые 24 ч	500 каждые 12 ч	Эфавиренз	↑ 21%	
			Ритонавир	↑ 17%	
	Наблюдалась более высокая частота нежелательных реакций (например, головокружения, тошноты, парестезии) и отклонений от нормы результатов лабораторных исследований (повышение активности печеночных ферментов), когда эфавиренз применяли одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного средства.				
Маравирок	100 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Маравирок	↑ 161%	↑ 28%
	Ритонавир увеличивает концентрацию маравирока в сыворотке крови в результате ингибирования изофермента цитохрома CYP3A4. Маравирок можно назначать вместе с ритонавиром с целью увеличения экспозиции маравирока. Для получения дополнительной информации ознакомьтесь с инструкцией по применению на маравирок.				
Невирапин	200 каждые 12 ч	600 каждые 12 ч	Невирапин	↔	↔
			Ритонавир	↔	↔
	Одновременное применение ритонавира с невирапином не приводит к клинически значимым изменениям в фармакокинетике невирапина или ритонавира.				
Ралтегравир	400 однократно	100 каждые 12	Ралтегравир	↓ 16%	↓ 1%

104972

		ч			
	Одновременное применение ритонавира и ралтегравира приводит к небольшому снижению концентрации ралтегравира.				
Зидовудин	200 каждые 8 ч	300 каждые 6 ч	Зидовудин	↓ 25%	Н/О
	Ритонавир может индуцировать глюкуронирование зидовудина, что приводит к незначительному снижению концентрации зидовудина. Изменения дозы не требуются				
	Н/О: Не определено 1. На основании сравнения параллельных групп.				

Влияние ритонавира на одновременно применяемые лекарственные средства, не являющиеся антиретровирусными средствами				
Одновременно применяемые лекарственные средства	Доза одновременно применяемых лекарственных средств (мг)	Доза препарата Ритонавир-100 (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных средств	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных средств
Антагонист альфа$_1$-адренорецепторов				
Алфузозин	Одновременное применение ритонавира может привести к увеличению концентрации алфузозина в плазме крови и поэтому **противопоказано.**			
Производные амфетаминов				
Амфетамин	При применении в качестве антиретровирусного средства ритонавир, вероятно, ингибирует изофермент цитохрома CYP2D6, и в результате ожидается увеличение концентрации амфетамина и его производных. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и нежелательных эффектов, когда эти лекарственные средства назначаются одновременно с антиретровирусными дозами ритонавира.			
Анальгетики				

104972

Бупренорфин	16 каждые 24 ч	100 каждые 12 ч	↑57%	↑ 77%
Норбупренорфин			↑ 33%	↑ 108%
Глюкуронидные метаболиты			↔	↔
	Увеличение концентрации бупренорфина и его активного метаболита в плазме крови не приводило к клинически значимым фармакодинамическим изменениям в популяции пациентов с толерантностью к опиоидам. Поэтому коррекция дозы бупренорфина или ритонавира при одновременном назначении этих препаратов может не потребоваться. Если ритонавир используется в комбинации с другим ингибитором протеазы ВИЧ и бупренорфином, следует ознакомиться с инструкцией по применению препарата для одновременно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ с целью получения информации о дозировке.			
Петидин, пироксикам, пропоксифен	Одновременное применение ритонавира может приводить к повышению концентрации петидина, пироксикама и пропоксифена в плазме крови и поэтому **противопоказано.**			
Фентанил	Ритонавир при применении в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства ингибирует изофермент цитохрома CYP3A4, и в результате ожидается увеличение концентрации фентанила в плазме крови. При одновременном применении ритонавира и фентанила необходимо внимательно контролировать терапевтические и побочные эффекты (включая угнетение дыхания).			
Метадон[1]	5, однократно	500 каждые 12 ч	↓ 36%	↓ 38%
	Может потребоваться увеличение дозы метадона при одновременном назначении с ритонавиром при применении последнего в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя вследствие индукции глюкуронирования. Вопрос о коррекции дозы следует рассматривать на основании клинической реакции пациента на терапию метадоном.			

104972

Морфин	Концентрация морфина может снижаться вследствие индукции глюкуронирования под влиянием одновременного назначения ритонавира при применении последнего в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя.			
Антиаритмические средства				
Амиодарон, бепридил, дронедарон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Одновременное применение ритонавира может приводить к повышению концентрации амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина в плазме крови и поэтому **противопоказано.**			
Дигоксин	0,5 однократно внутривенно	300 каждые 12 ч, 3 дня	↑ 86%	Н/О
	0,4 однократно внутрь	200 каждые 12 ч, 13 дней	↑ 22%	↔
	Это взаимодействие может быть связано с модификацией опосредованного Р-гликопротеином эффлюксного транспорта дигоксина под влиянием ритонавира при применении последнего в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя. Увеличение концентрации дигоксина, наблюдающееся у пациентов, получающих ритонавир, может уменьшаться с течением времени по мере развития индукции.			
Противоастматические средства				
Теофиллин[1]	3 мг/кг каждые 8 ч	500 каждые 12 ч	↓ 43%	↓ 32%
	Может потребоваться увеличение дозы теофиллина при одновременном назначении с ритонавиром вследствие индукции изофермента цитохрома CYP1A2.			
Противоопухолевые препараты				

104972

Афатиниб	20 мг, однократно	200 каждые 12 ч (за 1 час до приема афатиниба)	↑ 48%	↑ 39%
	40 мг. однократно	200 каждые 12 ч (одновременно с приемом афатиниба)	↑ 19%	↑ 4%
	40 мг, однократно	200 каждые 12 ч (через 6 ч после приема афатиниба)	↑ 11%	↑ 5%
	Концентрация в сыворотке крови может увеличиваться из-за ингибирования белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и Р-гликопротеина ритонавиром. Увеличение AUC и C_{max} зависит от времени приема ритонавира. Следует соблюдать осторожность при применении афатиниба с ритонавиром (см. инструкцию по применению афатиниба). Необходимо проводить мониторинг побочных реакций, связанных с афатинибом.			
Серитиниб	Концентрация в сыворотке крови может увеличиваться из-за ингибирования изофермента цитохрома CYP3A и Р-гликопротеина ритонавиром. Следует соблюдать осторожность при совместном применении серитиниба и ритонавира. Необходимо проводить мониторинг побочных реакций, связанных с серитинибом.			
Дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин	Концентрация в сыворотке крови может увеличиваться при одновременном назначении с ритонавиром, что приводит к возможному повышению частоты нежелательных реакций.			
Антикоагулянты				
Ривароксабан	10, однократно	600 каждые 12 ч	↑ 153%	↑ 55%

	Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A и Р-гликопротеина приводит к увеличению концентрации ривароксабана в плазме крови и его фармакодинамических эффектов, что может привести к увеличению риска кровотечения. Таким образом, применение ритонавира у пациентов, получающих ривароксабан, не рекомендуется.			
Ворапаксар	Концентрация в сыворотке крови может увеличиваться из-за ингибирования изофермента цитохрома CYP3A и Р-гликопротеина ритонавиром. Совместное применение ворапаксара и ритонавира не рекомендовано (см. инструкцию по применению ворапаксара).			
Варфарин S-Варфарин R-Варфарин	5, однократно	400 каждые 12 ч	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Индукция изоферментов цитохрома CYP1A2 и CYP2C9 приводит к увеличению концентрации R-варфарина, в то время как влияния на фармакокинетику S- варфарина при одновременном назначении с ритонавиром практически не отмечается. Снижение концентрации R- варфарина может привести к уменьшению степени антикоагуляции, поэтому рекомендуется контролировать антикоагулянтные параметры, если варфарин назначается одновременно с ритонавиром при применении последнего в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя.			
Противосудорожные препараты				
Карбамазепин	Ритонавир ингибирует изофермент цитохрома CYP3A4 при применении в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства, и в результате ожидается увеличение концентрации карбамазепина в плазме крови. При одновременном применении ритонавира и карбамазепина необходимо внимательно контролировать терапевтические и нежелательные эффекты.			
Дивальпроекс, ламотриджин,	Ритонавир индуцирует окисление под действием изофермента цитохрома CYP2C9 и глюкуронирование при применении в			

фенитоин	качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства, и в результате ожидается уменьшение концентрации противосудорожных препаратов в плазме крови. При одновременном применении ритонавира с этими препаратами рекомендуется внимательно контролировать их концентрацию в сыворотке крови или терапевтические эффекты. Фенитоин может снижать концентрацию ритонавира в сыворотке крови.			
Антидепрессанты				
Амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин	Ритонавир может ингибировать изофермент цитохрома CYP2D6 при применении в качестве антиретровирусного средства, и в результате ожидается увеличение концентрации дезипрамина, имипрамина, амитриптилина, нортриптилина. флуоксетина, пароксетина или сертралина. При одновременном применении антиретровирусных доз ритонавира с этими препаратами рекомендуется внимательно контролировать их терапевтические и нежелательные эффекты.			
Дезипрамин	100, однократный прием внутрь	500 каждые 12 ч	↑ 145%	↑ 22%
	AUC и C_{max} 2-гидроксиметаболита снижались на 15 и 67%, соответственно. Рекомендуется снижение дозы дезипрамина при одновременном назначении с ритонавиром при применении последнего в качестве антиретровирусного средства.			
Тразодон	50, однократно	200 каждые 12 ч	↑ 2,4 раза	↑ 34%
	Отмечалось увеличение частоты связанных с тразодоном нежелательных реакций при его одновременном назначении с ритонавиром при применении последнего в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя. Если тразодон назначается одновременно с ритонавиром, эту комбинацию следует			

104972

	применять с осторожностью, назначая вначале наименьшую эффективную дозу тразодона и контролируя терапевтическую эффективность и переносимость.
Средства для лечения подагры	
Колхицин	Ожидается увеличение концентрации колхицина при его одновременном назначении с ритонавиром. Были зарегистрированы жизнеугрожающие и смертельные случаи при одновременном применении колхицина и ритонавира (ингибитор изофермента цитохрома CYP3A4 и Р-гликопротеина) у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью. Совместное применение колхицина и ритонавира противопоказано. Для получения более подробной информации см. инструкцию по применению колхицина
Антигистаминные препараты	
Астемизол, терфенадин	Одновременное применение ритонавира может приводить к повышению концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови и поэтому **противопоказано.**
Фексофенадин	Ритонавир может изменять опосредованный Р-гликопротеином эффлюксный транспорт фексофенадина при применении в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя, что приводит к увеличению концентрации фексофенадина. Увеличение концентрации фексофенадина может уменьшаться с течением времени по мере развития индукции.
Лоратадин	Ритонавир ингибирует изофермент цитохрома CYP3A при применении в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства, и в результате ожидается увеличение концентрации лоратадина в плазме крови. При одновременном применении ритонавира и лоратадина необходимо внимательно контролировать терапевтические и нежелательные эффекты.
Антимикробные средства	
Фузидиевая кислота	Одновременное применение ритонавира может приводить к

104972

	повышению концентрации фузидиевой кислоты и ритонавира в плазме крови и поэтому **противопоказано.**			
Рифабутин[1] Метаболит 25-*O*-дезацетилрифабутин	150 в сутки	500 каждые 12 ч	↑ 4 раза ↑ 38 раз	↑ 2,5 раза ↑ 16 раз
	Вследствие выраженного увеличения AUC рифабутина, одновременное применение рифабутина с ритонавиром в качестве антиретровирусного средства **противопоказано.** Может быть показано снижение дозы рифабутина до 150 мг 3 раза в неделю для некоторых ингибиторов протеазы ВИЧ при одновременном назначении с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя. Следует ознакомиться с соответствующей инструкцией по применению для одновременно применяемого ингибитора протеазы **ВИЧ.** Следует ознакомиться с официальным руководством по лечению туберкулеза у **ВИЧ-** инфицированных пациентов.			
Рифампицин	Несмотря на то, что рифампицин может индуцировать метаболизм ритонавира, ограниченные данные указывают на то, что при одновременном применении высоких доз ритонавира (600 мг два раза в сутки) с рифампицином дополнительный индуцирующий эффект рифампицина (помимо собственного эффекта ритонавира) невелик и может не оказывать клинически значимого влияния на концентрацию ритонавира при терапии высокими дозами ритонавира. Влияние ритонавира на рифампицин неизвестно.			
Вориконазол	200 каждые 12 ч	400 каждые 12 ч	↓ 82%	↓ 66%
			↓ 39%	↓ 24%
	Одновременное использование ритонавира в качестве антиретровирусного средства и вориконазола **противопоказано** из-за уменьшения концентрации вориконазола. Одновременного применения вориконазола и			

104972

	ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя следует избегать, кроме случаев, когда оценка пользы / риска для пациента оправдывает применение вориконазола.			
Атовахон	Ритонавир при применении в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства индуцирует глюкуронирование, и в результате ожидается уменьшение концентрации атовахона в плазме крови. Рекомендуется внимательно контролировать концентрацию атовахона в сыворотке крови или его терапевтические эффекты при одновременном назначении с ритонавиром.			
Бедаквилин	Исследования взаимодействия с ритонавиром в отдельности не проводилось. В исследовании взаимодействия одной дозы бедаквилина и лопинавира / ритонавира при многократном применении AUC бедаквилина увеличивалась на 22%. Это увеличение, вероятно, связано с действием ритонавира, и может наблюдаться более выраженный эффект при их длительном одновременном применении. Вследствие риска развития связанных с бедаквилином нежелательных явлений одновременного применения следует избегать. Если польза перевешивает риск, одновременно назначать бедаквилин с ритонавиром необходимо с осторожностью. Рекомендуется более частый мониторинг электрокардиограммы и контроль активности трансаминаз (см. инструкцию по применению бедаквилина).			
Кларитромицин 14-ОН-метаболит кларитромицина	500 каждые 12 ч	200 каждые 8 ч	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
	Вследствие большого терапевтического диапазона кларитромицина нет необходимости в снижении его дозы у пациентов с нормальной функцией почек. Кларитромицин в дозах более 1 г в сутки не следует одновременно назначать с ритонавиром при применении последнего в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя. Для пациентов с почечной			

104972

<table>
<tr><td></td><td colspan="4">недостаточностью следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кларитромицина: при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 50%, при клиренсе креатинина <30 мл/мин доз) кларитромицина следует уменьшить на 75%.</td></tr>
<tr><td>Деламанид</td><td colspan="4">Исследования взаимодействия с ритонавиром в отдельности не проводилось. В исследовании взаимодействия на здоровых добровольцах, в котором применялся деламанид в дозе 100 мг два раза в сутки и лопинавир / ритонавир в дозе 400/100 мг два раза в сутки в течение 14 дней, наблюдалось увеличение экспозиции метаболита деламанида DM-6705 на 30%. Вследствие риска удлинения интервала QTc, связанного с метаболитом DM-6705, если применение одновременное деламанида и ритонавира признано необходимым, рекомендуется проводить очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. инструкцию по применению деламанида).</td></tr>
<tr><td>Эритромицин, итраконазол</td><td colspan="4">Ритонавир при применении в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства ингибирует изофермент цигохрома CYP3A4, и в результате ожидается увеличение концентрации эритромицина и итраконазола в плазме крови. Рекомендуется внимательно контролировать терапевтические и нежелательные эффекты эритромицина и итраконазола при их одновременном назначении с ритонавиром.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Кетоконазол</td><td>200 в сутки</td><td>500 каждые 12 ч</td><td>↑ 3,4 раза</td><td>↑ 55%</td></tr>
<tr><td colspan="4">Ритонавир ингибирует изофермент цитохрома CYP3A-опосредованный метаболизм кетоконазола. Вследствие повышения частоты желудочно-кишечных или печеночных нежелательных реакций следует рассмотреть необходимость снижения дозы кетоконазола при его одновременном назначении с ритонавиром при применении последнего в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя.</td></tr>
</table>

104972

Сульфаметоксазол / триметоприм[2]	800/160, однократно	500 каждые 12 ч	↓ 20% / 20%	↔
	Коррекции дозы сульфаметоксазола/триметоприма во время одновременной терапии с ритонавиром обычно не требуется.			
Антипсихотические препараты / Нейролептики				
Клозапин, пимозид	Одновременное применение ритонавира может приводить к повышению концентрации клозапина или пимозида в плазме крови и поэтому **противопоказано.**			
Галоперидол, рисперидон, тиоридазин	Ритонавир может ингибировать изофермент цитохрома CYP2D6 при применении в качестве антиретровирусного средства, и в результате ожидается повышение концентраций галоперидола, рисперидона и тиоридазина. Рекомендуется внимательно контролировать терапевтические и нежелательные эффекты, когда эти лекарственные средства назначаются одновременно с антиретровирусными дозами ритонавира.			
Кветиапин	Ожидается, что вследствие ингибирования изофермента цитохрома CYP3A ритонавиром будет возрастать концентрация кветиапина. Одновременное назначение препарата Ритонавир и кветиапина противопоказано, так как это может привести к усилению проявлений токсичности, связанной с применением кветиапина.			
β2-адреномиметик (длительного действия)				
Салметерол	Ритонавир ингибируег изофермент цитохрома CYP3A4, и в результате ожидается выраженное повышение концентрации салметерола в плазме крови. Одновременное применение ритонавира и салметерола не рекомендуется.			
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов				
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	Ритонавир при применении в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства ингибирует изофермент цитохрома CYP3A4, и в результате ожидается увеличение концентрации блокаторов кальциевых каналов в плазме крови. Рекомендуется внимательно			

104972

	контролировать терапевтические и нежелательные эффекты, когда данные лекарственные средства назначаются одновременно с ритонавиром.
Антагонисты эндотелина	
Бозентан	Одновременное применение бозентана и ритонавира может увеличивать максимальную концентрацию (C_{max}) в равновесном состоянии и AUC бозентана.
Риоцигуат	Концентрация в сыворотке крови может увеличиваться из-за ингибирования изофермента цитохрома CYP3A и Р-гликопротеина ритонавиром. Совместное применение риоцигуата и ритонавира не рекомендовано (см. инструкцию по применению риоцигуата).
Производные алкалоидов спорыньи	
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Одновременное применение ритонавира может приводить к повышению концентрации производных алкалоидов спорыньи в плазме крови и поэтому **противопоказано.**
Препараты, влияющие на моторику ЖКТ	
Цизаприд	Одновременное применение ритонавира может приводить к повышению концентрации цизаприда в плазме крови и поэтому **противопоказано.**
Аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин	Ожидается, что концентрация в плазме крови тех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые в значительной степени метаболизируются изоферментом цитохрома CYP3A4, такие как ловастатин и симвастатин, при одновременном назначении с ритонавиром в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя будут заметно повышаться. В связи с тем, что повышенные концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы могут увеличивать риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, комбинация этих лекарственных средств с ритонавиром **противопоказана.** Аторвастатин в меньшей степени метаболизируется изоферментом цитохрома CYP3A. Несмотря на то, что элиминация розувастатина не зависит от изофермента цитохрома CYP3A, описано повышение экспозиции розувастатина

104972

	при одновременном применении с ритонавиром. Механизм этого взаимодействия не ясен, но может быть результатом ингибирования переносчика. При одновременном назначении с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства должны использоваться наименьшие эффективные дозы аторвастатина или розувастатина. Метаболизм правастатнна и флувастатина не зависит от изофермента цитохрома CYP3A4, и их взаимодействия с ритонавиром не ожидается. Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.			
Гормональные контрацептивы				
Этинилэстрадиол	50 мкг, однократно	500 каждые 12 ч	↓ 40%	↓ 32%
	Вследствие снижения концентрации этинилэстрадиола, следует использовать барьерные или иные средства контрацепции, кроме гормональных препаратов, при одновременном использовании эстрогенсодержащих контрацептивов и ритонавира в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя. Ритонавир может изменять профиль маточных кровотечений и снижать эффективность эстрадиол-содержащих контрацептивов.			
Иммунодепрессанты				
Циклоспорин, такролимус, эверолимус	Ритонавир при применении в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства ингибирует изофермент цитохрома CYP3A4, и в результате ожидается увеличение концентрации циклоспорина, такролимуса или эверолимуса в плазме крови. Рекомендуется внимательно контролировать терапевтические и нежелательные эффекты, когда эти лекарственные средства назначаются одновременно с ритонавиром.			
Ингибиторы протеазы ВГС				
Симепревир	200 один раз в сутки	100 каждые 12 ч	↑ 7,2 раза	↑ 4,7 раза

	Ритонавир увеличивает концентрацию симепревира в плазме крови в результате ингибирования изофермента циторхрома CYP3A4. Не рекомендуется одновременное применение ритонавира с симепревиром.			
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы				
Аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин	Ожидается, что концентрация в плазме крови тех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые в значительной степени метаболизируются изоферментом цитохрома CYP3A4, такие как ловастатин и симвастатин, при одновременном назначении с ритонавиром в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя будут заметно повышаться. В связи с тем, что повышение концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы могут увеличивать риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, комбинация этих лекарственных средств с ритонавиром противопоказана. Аторвастатин в меньшей степени метаболизируется изоферментом цитохрома CYP3A. Несмотря на то, что элиминация розувастатина не зависит от изофермента цитохрома CYP3A, описано повышение экспозиции розувастатина при одновременном применении с ритонавиром. Механизм этого взаимодействия неясен, но может быть результатом ингибирования переносчика. При одновременном назначении с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства должны использоваться наименьшие эффективные дозы аторвастатина или розувастатина. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от изофермента цитохрома CYP3A4, и их взаимодействия с ритонавиром не ожидается. Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.			
Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5)				
Аванафил	50, однократно	600 каждые 12 ч	↑ 13 раз	↑ 2,4 раза
	Одновременное использование аванафила с ритонавиром **противопоказано**.			

104972

Силденафил	100, однократно	500 каждые 12 ч	↑ 11 раз	↑ 4 раза
	Одновременное использование силденафила для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром при применении последнего в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя следует с осторожностью; доза силденафила не должна превышать 25 мг каждые 48 ч. Одновременное использование силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии ритонавиром **противопоказано**.			
Тадалафил	20, однократно	200 каждые 12 ч	↑ 124%	↔
	Одновременно назначать тадалафил для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя следует осторожно и в сниженных дозах (не более 10 мг тадалафила каждые 72 ч) и чаще контролировать нежелательные реакции. Если тадалафил используется для лечения легочной артериальной гипертензии одновременно с ритонавиром, следует ознакомиться с инструкцией по применению тадалафила.			
Варденафил	5, однократно	600 каждые 12 ч	↑ 49 раз	↑ 13 раз
	Одновременное применение варденафила с ритонавиром **противопоказано.**			
Седативные / снотворные средства				
Клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, мидазолам для приема внутрь и	Одновременное применение ритонавира может приводить к повышению концентрации клоразепата, диазепама, эстазолама и флуразепама в плазме крови и поэтому **противопоказано.** Мидазолам в значительной степени метаболизируется изоферментом цитохрома CYP3A4. Одновременное применение с препаратом Ритонавир может вызвать			

для парентерального введения	значительное увеличение концентрации этого бензодиазепина. Исследований лекарственного взаимодействия при одновременном применении препарата Ритонавир с бензодиазепинами не проводилось. На основании данных для других ингибиторов изофермента цитохрома CYP3A4, ожидается, концентрация мидазолама в плазме крови будет значительно выше, когда мидазолам назначается в форме для приема внутрь. Поэтому одновременное применение препарата Ритонавир с мидазоламом для приема внутрь противопоказано, и следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Норвир[к] и мидазолама для парентерального введения. Данные для одновременного использования мидазолама для парентерального введения с другими ингибиторами протеазы ВИЧ указывают на возможность увеличения концентрации мидазолама в плазме крови в 3^4 раза. Если препарат Ритонавир применяется одновременно с мидазоламом для парентерального введения, это должно выполняться в отделении интенсивной терапии (ОИТ) или в аналогичных условиях, которые обеспечивают клинический контроль и оказание соответствующей медицинской помощи в случае угнетения дыхания и/или продолжительной седации. Следует рассматривать возможность коррекции дозы мидазолама, особенно если мидазолам назначается неоднократно.			
Триазолам	0,125, однократно	200, 4 дозы	↑> 20 раз	↑ 87%
	Одновременное применение ритонавира может приводить к повышению концентрации триазолама в плазме крови и поэтому **противопоказано.**			
Петидин	50, внутрь однократно	500 каждые 12 ч	↓ 62%	↓ 59%
Метаболит норпетидин			↑ 47%	↑ 87%
	Использование петидина и ритонавира **противопоказано** вследствие повышения концентрации метаболита, норпетидина.			

104972

	который оказывает обезболивающее и стимулирующее деятельность ЦНС действие. Повышение концентрации норпетидина может увеличить риск эффектов со стороны ЦНС (например, судорог).			
Алпразолам	1, однократно	200 каждые 12 ч, 2 дня	↑ 2,5 раза	↔
		500 каждые 12 ч, 10 дней	↓ 12%	↓ 16%
	Ритонавир после начала его приема ингибирует метаболизм алпразолама. После использования ритонавира в течение 10 дней не наблюдалось ингибирующего действия ритонавира. Следует соблюдать осторожность в течение первых нескольких дней, когда алпразолам одновременно назначается с ритонавиром при применении последнего в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя, до развития индукции метаболизма алпразолама.			
Буспирон	Ритонавир при применении в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства ингибирует изофермент цитохрома CYP3A, и в результате ожидается увеличение концентрации буспирона в плазме крови. Рекомендуется внимательно контролировать терапевтические и нежелательные эффекты, когда буспирон назначается одновременно с ритонавиром.			
Снотворное средство				
Золпидем	5	200, 4 дозы	↑ 28%	↑ 22%
	Золпидем и ритонавир можно одновременно применять при тщательном контроле возможного чрезмерного седативного эффекта.			
Средства для лечения никотиновой зависимости				
Бупропион	150	100 каждые 12 ч	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 каждые 12 ч	↓ 66%	↓ 62%
	Бупропион в основном метаболизируется изоферментом цитохрома			

104972

	CYP2B6. При одновременном применении бупропиона с повторными дозами ритонавира ожидается снижение концентрации бупропиона. Эти эффекты, как полагают, отражают индукцию метаболизма бупропиона. Тем не менее, так как также было показано, что ритонавир ингибирует изофермент цитохрома CYP2B6 *in vitro*, не следует превышать рекомендуемую дозу бупропиона. В отличие от долгосрочного применения ритонавира, не отмечалось значимого взаимодействия с бупропионом после кратковременного назначения низких доз ритонавира (200 мг два раза в сутки в течение 2 дней), что указывает на возможное начало снижения концентрации бупропиона через несколько дней после начала одновременной терапии с ритонавиром.			
Глюкокортикостероиды				
Флутиказона пропионат, водный назальный спрей	200 мкг один раз в сутки	100 каждые 12 ч	↑ ~ 350 раз	↑ ~ 25 раз
	Были описаны случаи системных эффектов кортикостероидов, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников (в упомянутом исследовании концентрация кортизола в плазме крови снижалась на 86%), у пациентов, получавших ритонавир и ингаляционную или интраназальную форму флутиказона пропионата; аналогичные эффекты могут также отмечаться при назначении ритонавира с другими глюкокортикостероидами, которые метаболизируются изоферментом цитохрома CYP3A, например, с будесонидом. Следовательно, одновременное назначение ритонавира при применении в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя и этих глюкокортикостероидов не рекомендуется, кроме случаев, когда потенциальная польза от лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов. Следует рассматривать возможность снижения дозы глюкокортикостероидов с тщательным контролем местных и системных эффектов или перевод пациента на глюкокортикостероид, который не является субстратом			

104972

	изофермента цитохрома CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикостероидов. может потребоваться постепенное уменьшение дозы в течение более длительного периода.			
Дексаметазон	Ритонавир при применении в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства ингибирует изофермент цитохрома CYP3A, и в результате ожидается увеличение концентрации дексаметазона в плазме крови. Рекомендуется внимательно контролировать терапевтические и нежелательные эффекты, когда дексаметазон назначается одновременно с ритонавиром.			
Преднизолон	20	200 каждые 12 ч	↑ 28%	↑ 9%
	Рекомендуется внимательно контролировать терапевтические и нежелательные эффекты, когда преднизолон назначается одновременно с ритонавиром. AUC метаболита преднизолона увеличивалась на 37 и 28% после 4 и 14 дней терапии ритонавиром, соответственно.			
	Н/О: Не определено. 1. На основании сравнения параллельных групп. 2. Сульфаметоксазол применяли одновременно с триметопримом.			

Получены сообщения о развитии нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы при одновременном назначении ритонавира с дизопирамидом, мексилетином или нефазадоном. Нельзя исключить возможность лекарственного взаимодействия.

В дополнение к перечисленным выше взаимодействиям, следует учитывать возможность увеличения терапевтических и токсических эффектов вследствие вытеснения связанных с белками одновременно применяемых лекарственных средств, так как ритонавир в значительной степени связывается с белками.

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя

Важная информация о взаимодействиях лекарственного препарата при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя также

104972

содержится в инструкции по применению для одновременно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ.

Ингибиторы протонной помпы и антагонисты H_2-рецепторов

Ингибиторы протонной помпы и антагонисты H_2-рецепторов (например, омепразол или ранитидин) могут снижать концентрации одновременно применяемых ингибиторов протеазы ВИЧ. Для получения дополнительной информации о влиянии одновременного применения препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, следует ознакомиться с инструкцией по применению для одновременно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ. На основании исследований взаимодействия с усиленными ритонавиром ингибиторами протеазы ВИЧ (лопинавир/ритонавир, атазанавир) можно говорить, что одновременное назначение омепразола или ранитидина не оказывает существенного влияния на эффективность ритонавира при его применении в качестве фармакокинетического усилителя, несмотря на незначительное изменение экспозиции (около 6-18%).

Особые указания

Ритонавир не излечивает от ВИЧ-1 инфекции и СПИДа. У пациентов, получающих ритонавир или любую другую антиретровирусную терапию, могут продолжать развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-1 инфекции. При применении ритонавира в составе комбинированной антиретровирусной терапии доказано эффективное подавление вируса, что значительно снижает риск передачи ВИЧ половым путем, однако, при этом полностью риск передачи ВИЧ исключен быть не может.

Пациенты должны соблюдать соответствующие меры безопасности для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции.

При назначении ритонавира в комбинации с другими ингибиторами протеаз ВИЧ (например, в случаях, когда ритонавир используется в качестве фармакокинетического усилителя других ингибиторов протеаз ВИЧ) следует учитывать информацию, содержащуюся в инструкциях по применению соответствующих ингибиторов протеаз ВИЧ.

Следует информировать пациентов о наиболее часто возникающих побочных явлениях, таких как желудочно-кишечные расстройства средней и тяжелой степени, парестезии, которые могут уменьшаться в процессе лечения

При применении ритонавира в качестве антиретровирусного средства или фармакокинетического усилителя

Пациенты с хронической диареей или мальабсорбцией

Рекомендуется дополнительный мониторинг при возникновении диареи. Относительно высокая частота диареи во время лечения ритонавиром может привести к нарушению всасывания и снижению эффективности (вследствие снижения комплаентности) ритонавира или других одновременно применяемых лекарственных средств. Серьезная персистирующая рвота и/или диарея, связанная с использованием ритонавира также может привести к нарушению функции почек. Рекомендуется контролировать функцию почек у пациентов с нарушением функции почек в анамнезе.

Гемофилия

У пациентов с гемофилией типа А или В, получающих лечение ингибиторами вирусных протеаз ВИЧ, отмечались случаи усиления кровотечения, включая спонтанное образование кожных гематом и гемартроза. Некоторым пациентам был дополнительно назначен фактор VIII. Более чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами вирусных протеаз ВИЧ было продолжено или возобновлено. Имеются утверждения о наличии причинно-следственной связи, хотя механизм действия установлен не был. Пациенты с гемофилией должны быть проинформированы о возможности усиления кровотечений.

Масса тела и параметры обмена веществ

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, повышение уровня липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. Для повышения концентрации липидов в некоторых случаях существуют свидетельства воздействия терапии, в то время как свидетельств связи прироста массы тела с каким-либо конкретным лечением нет. При отслеживании уровня липидов и глюкозы в крови следует ориентироваться на разработанные руководства по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клинической необходимостью.

Перераспределение жира

На фоне антиретровирусной терапии наблюдается перераспределение/накопление жира с отложением его в центральных частях тела, в области спины, шеи, появлением «горба буйвола», уменьшением жировых отложений на лице и конечностях, увеличением молочных желез и кушингоидом. Механизм и отдаленные последствия этих побочных явлений неизвестны. Связь их с терапией не установлена.

Нарушения липидного обмена

104972

Применение ритонавира в форме монотерапии или в комбинации с саквинавиром сопровождается значительным увеличением концентраций триглицеридов и холестерина. Определение концентрации триглицеридов и холестерина необходимо проводить до начала терапии и периодически в процессе лечения ритонавиром.

Нарушения липидного обмена должны корректироваться в соответствии с клиническими рекомендациями.

Панкреатит

У пациентов, получавших терапию ритонавиром, наблюдались случаи панкреатита, включая два случая гипертриглицеридемии. Было зарегистрировано несколько случаев с летальным исходом. Пациенты на поздней стадии СПИДа могут относиться к группе повышенного риска по развитию гипертриглицеридемии и панкреатита. Панкреатит следует заподозрить при появлении характерных клинических симптомов (тошнота, рвота, боль в животе) или изменений в лабораторных анализах (увеличение сывороточных активностей липазы или амилазы). Пациентам, у которых были выявлены подобные симптомы и признаки, необходимо обследование, а при подтверждении диагноза панкреатит — отмена ритонавира.

Синдром восстановления иммунитета

О развитии синдрома восстановления иммунитета сообщается у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, в том числе и у пациентов, получавших препарат ритонавира. Во время начальной фазы комбинированной антиретровирусной терапии, когда происходит ответ иммунной системы, у пациента может развиться воспалительный ответ на бессимптомно протекавшие или остаточные оппортунистические инфекции (такие как инфекции, вызываемые *Mycobacterium avium*, цитомегаловирусная инфекция, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci pneumonia,* или туберкулез), что может требовать дальнейшего обследования и лечения.

На фоне развития синдрома восстановления иммунитета наблюдалось развитие аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре, однако срок возникновения данных явлений может значительно различаться и составлять несколько месяцев от начала терапии.

Необходимо проводить симптоматическое лечение любых воспалительных реакций.

104972

Заболевания печени

Ритонавир не следует назначать пациентам с декомпенсированным заболеванием печени. При назначении комбинированной антиретровирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В или С существует повышенный риск развития тяжелых и потенциально опасных для жизни нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С необходимо ознакомиться с инструкцией по применению соответствующих препаратов.

У пациентов с имеющимся в анамнезе нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, при комбинированной антиретровирусной терапии может наблюдаться повышенная частота развития нарушений функции печени; за такими пациентами следует тщательно наблюдать в соответствии со стандартными протоколами лечения. Если у этих пациентов появляются симптомы ухудшения заболевания печени, следует рассмотреть вопрос о прерывании или прекращении лечения.

Заболевания почек

В связи с тем, что почечный клиренс ритонавира незначителен, не ожидается снижения общего клиренса у пациентов с почечной недостаточностью. Были зарегистрированы случаи почечной недостаточности, нарушения функции почек, повышение концентрации креатинина, гипофосфатемия и проксимальная тубулопатия (включая синдром Фанкони) при одновременном применении с тенофовира дизопроксилфумарата в клинической практике.

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с прогрессирующей стадией ВИЧ и/или при долгосрочном применении комбинированной антиретровирусной терапии, хотя этиология этого осложнения считается многофакторной (факторами риска, в том числе, являются применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела). Если пациент ощущает боль в суставах, их тугоподвижность, трудности при движении, ему следует обратиться к врачу.

Удлинение интервала PR

На фоне приема ритонавира у некоторых пациентов отмечалось умеренное бессимптомное удлинение интервала PR. При приеме ритонавира сообщалось о редких случаях атриовентрикулярной блокады II и III степени у больных с органическим заболеванием сердца и существующими ранее расстройствами

104972

проводящей системы сердца или у больных, принимающих препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир). У таких пациентов ритонавир следует применять с осторожностью.

Аллергические реакции

Были описаны аллергические реакции, включающие крапивницу, кожные высыпания, бронхоспазм и ангионевротический отек. Имеются также сообщения о редких случаях анафилаксии и синдрома Стивенса-Джонсона.

При развитии аллергических реакций необходимо прекратить применение препарата.

Сахарный диабет /гипергликемия

В пострегистрационных исследованиях были зафиксированы случаи впервые возникшего сахарного диабета, утяжеления имеющегося сахарного диабета и гипергликемии у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию ингибиторами протеазы ВИЧ. Некоторым пациентам для лечения этих явлений требовалось назначение или коррекция дозы инсулина или сахароснижающих препаратов для приема внутрь. В некоторых случаях развивался диабетический кетоацидоз. Иногда гипергликемия сохранялась и после отмены ингибиторов протеазы ВИЧ. Причинная взаимосвязь между этими явлениями и терапией ингибиторами протеазы ВИЧ не была установлена. При применении лопинавира/ритонавира у больных с сахарным диабетом необходимо мониторировать концентрацию глюкозы в крови.

Лабораторные тесты

Прием ритонавира сопровождается изменением концентрации триглицеридов, холестерина, мочевой кислоты, активности АЛТ, АСТ, ГГТ и КФК. Соответствующие лабораторные тесты следует проводить до начала терапии ритонавиром и повторять с периодическим интервалом во время нее или при наличии клинических признаков или симптомов, возникающих во время лечения.

Информация о содержании этилового спирта

Содержание этилового спирта в капсулах Ритонавир не превышает 90 мг на капсулу, в максимальной суточной дозе препарата содержание этилового спирта находится в диапазоне 0,050-3 г. Препарат может представлять опасность для пациентов с заболеваниями печени, алкоголизмом, при черепно-мозговой травме или с заболеваниями головного мозга, а также у женщин в период беременности и детей.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение ритонавира в качестве антиретровирусного средства

Следующие предупреждения и меры предосторожности следует учитывать, когда ритонавир используется в качестве антиретровирусного средства. Если ритонавир используется в качестве фармакокинетического усилителя в дозе 100 мг и 200 мг, нельзя считать, что следующие предупреждения и меры предосторожности также будут применяться. Когда ритонавир используется в качестве фармакокинетического усилителя, необходимо учитывать полную информацию о предупреждениях и мерах предосторожности для соответствующего ингибитора протеазы ВИЧ, поэтому следует ознакомиться с инструкцией по применению соответствующего препарата.

Ингибиторы ФДЭ-5

Следует проявлять особую осторожность при назначении силденафила или тадалафила для лечения эректильной дисфункции у пациентов, применяющих ритонавир. Ожидается, что одновременное применение ритонавира с этими лекарственными препаратами значительно повысит их концентрацию в плазме крови и может привести к развитию нежелательных реакций, таких как артериальная гипотензия и пролонгированная эрекция. Одновременное применение аванафила или варденафила с ритонавиром противопоказано. Одновременное применение силденафила с ритонавиром противопоказано у пациентов с легочной артериальной гипертензией.

Ингибиторы ГМГ-КоА -редуктазы

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы симвастатин и ловастатин в значительной степени метаболизируются изоферментом цитохрома CYP3A4, поэтому одновременное использование ритонавира с симвастатином или ловастатином не рекомендуется вследствие повышения риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Необходимо также соблюдать осторожность и снижать дозы при одновременном назначении ритонавира с аторвастатином, который в меньшей степени метаболизируется изоферментом цитохрома CYP3A4. Несмотря на то что элиминация розувастатина не зависит от изофермента цитохрома CYP3A, описано повышение экспозиции розувастатина при одновременном применении с ритонавиром. Механизм этого взаимодействия не ясен, но может быть результатом ингибирования переносчика. При одновременном назначении с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства должны использоваться наименьшие возможные дозы аторвастатина или розувастатина. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от изофермента цитохрома CYP3A4, и их взаимодействия с ритонавиром не ожидается. Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы. рекомендуется применять правастатин или флувастатин.

Колхицин

104972.

Среди пациентов, принимавших колхицин и мощные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A, такие как ритонавир, выявлены случаи угрожающего жизни и смертельного взаимодействия препаратов. Совместное применение колхицина и ритонавира противопоказано.

Дигоксин

Следует проявлять особую осторожность при назначении ритонавира пациентам, принимающим дигоксин, поскольку ожидается, что одновременное применение ритонавира с дигоксином приведет к увеличению концентрации дигоксина. Увеличение концентрации дигоксина может уменьшаться с течением времени. У пациентов, которые уже принимают дигоксин, следует уменьшить его дозу вдвое при начале терапии ритонавиром, и за пациентами необходимо наблюдать более внимательно, чем обычно, в течение нескольких недель после начала одновременного применения ритонавира и дигоксина.

У пациентов, которые уже принимают ритонавир, дигоксин следует вводить в схему лечения более постепенно, чем в обычных условиях. Концентрация дигоксина в течение этого периода должна контролироваться более интенсивно, при необходимости, с коррекцией доз на основании клинических, электрокардиографических данных и концентрации дигоксина в крови.

Этинилэстрадиол

Следует использовать барьерные или иные средства контрацепции, кроме гормональных препаратов, при использовании ритонавира в терапевтических или низких дозах, так как ритонавир может снижать эффективность гормональных контрацептивов и изменять профиль маточных кровотечений при одновременном назначении с эстрадиолсодержащими контрацептивами.

Глюкокортикостероиды

Не рекомендуется одновременное применение ритонавира с флутиказоном или другими глюкокортикостероидами, которые метаболизируются системой изофермента цитохрома CYP3A4, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск системного действия кортикостероидов, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников.

Тразодон

Следует проявлять особую осторожность при назначении ритонавира пациентам, принимающим тразодон. Тразодон является субстратом изофермента цитохрома CYP3A4, и ожидается, что одновременное применение ритонавира приведет к увеличению концентрации тразодона. В исследованиях взаимодействия (при

104972

однократном применении) у здоровых добровольцев наблюдались такие нежелательные реакции, как тошнота, головокружение, артериальная гипотензия и обморок.

Ривароксабан

Не рекомендуется применять ритонавир у пациентов, получающих ривароксабан, вследствие увеличения риска кровотечения.

Риоцигуат

Совместное применение не рекомендуется из-за возможного усиления воздействия риоцигуата.

Ворапаксар

Совместное применение не рекомендуется из-за возможного усиления воздействия ворапаксара.

Бедаквилин

Сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, такие как ингибиторы протеазы ВИЧ, могут увеличивать экспозицию бедаквилина, что в свою очередь может повышать риск развития связанных с бедаквилином нежелательных реакций. Таким образом, следует избегать назначения бедаквилина в комбинации с ритонавиром. Тем не менее, если польза перевешивает потенциальный риск, одновременно назначать бедаквилин с ритонавиром необходимо с осторожностью. Рекомендуется более частый мониторинг электрокардиограммы и контроль активности трансаминаз (см. инструкцию по применению для бедаквилина).

Деламанид

Одновременное применение деламанида с сильным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A (ритонавиром) может увеличивать экспозицию метаболита деламанида, что может приводить к удлинению интервала QTc. Таким образом, если одновременное применение деламанида и ритонавира необходимо, рекомендуется очень часто контролировать ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. инструкцию по применению для деламанида).

Ритонавир при применении в качестве фармакокинетического усилителя

Профили взаимодействия с ингибиторами протеазы ВИЧ, применяемых одновременно с низкой дозой ритонавира, зависят от конкретного одновременно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ.

Описание механизмов и возможных механизмов, способствующих профилю взаимодействия с ИМ см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». Также следует ознакомиться с инструкцией по применению соответствующего ИП.

104972

Саквинавир

Не следует назначать ритонавир в дозах выше 100 мг два раза в сутки. Показано, что более высокие дозы ритонавира связаны с повышенной частотой развития нежелательных реакций. Одновременное применение саквинавира и ритонавира приводило к развитию тяжелых нежелательных реакций, в основном диабетического кетоацидоза и нарушений со стороны печени, особенно у пациентов с уже имеющимися заболеваниями печени.

Вследствие риска тяжелой гепатотоксичности (проявляющейся в виде повышения активности трансаминаз) саквинавир/ритонавир не следует назначать вместе с рифампицином.

Типранавир

Имеются сведения, что одновременное применение типранавира в сочетании с ритонавиром в дозе 200 мг сопровождалось развитием гепатита с клиническими проявлениями и печеночной декомпенсации с летальными исходами в нескольких случаях. Особую осторожность необходимо проявлять в отношении пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом В или С, поскольку у них повышен риск гепатотоксического действия этих препаратов.

Дозы ритонавира менее 200 мг два раза в сутки не следует использовать вместе с типранавиром, так как это может ухудшить профиль эффективности комбинации.

Фосампрепавир

Ритонавир в дозах выше, чем 100 мг два раза в сутки, не изучался при одновременном применении с фосампренавиром в клинических исследованиях. Использование более высоких доз ритонавира может ухудшить профиль безопасности комбинации, и поэтому не рекомендуется.

Атазанавир

Одновременное применение атазанавира с ритонавиром в дозах выше, чем 100 мг один раз в сутки, не изучалось в клинических исследованиях. Использование более высоких доз ритонавира может ухудшить профиль безопасности атазанавира (кардиологические эффекты, гипербилирубинемия), и поэтому совместное применение не рекомендуется. В случае если атазанавир с ритонавиром применяются одновременно с эфавирензом, дозу ритонавира можно увеличить до 200 мг один раз в сутки. В этом случае необходим тщательный клинический мониторинг. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по применению атазанавира.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат может вызывать сонливость, головокружение и другие побочные явления, которые могут влиять на указанные способности.

Исследования способности к вождению автотранспорта и управления механизмами не проводились.

Форма выпуска

Капсулы, 100 мг, 60 капсул в банку полимерную, запечатанную алюминиевой фольгой, с навинчивающейся крышкой, имеющей приспособление, препятствующее открытию банки детьми.

Банку полимерную вместе с инструкцией по применению в полиэтиленовый пакет, снабженный замком типа zip-lock, и в пачку из картона. Банку внутри пачки обкладывают гелем охлаждающим, упакованным в полиэтиленовые пакеты, и пенопластом.

При упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

Банку полимерную вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 ºС в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

18 месяцев.

При хранении от 8 до 25 ºС использовать в течение 30 дней.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

«Индкеми Хелс Спешиалитис Пвт. Лтд.

», Индия для «Хетеро Лабс Лимитед», Индия

104972

Участок №7, О.И.Д.С., М.Г. Удьёг Нагар, Дабхел, Даман – 396210, Индия

Упаковано

«Индкеми Хелс Спешиалитис Пвт. Лтд.», Индия для «Хетеро Лабс Лимитед», Индия

Участок №7, О.И.Д.С., М.Г. Удьёг Нагар, Дабхел, Даман – 396210, Индия

или

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

109029, Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5

Тел.: (495) 974-70-00

Факс: (495) 974-11-10

e-mail: mail@makizpharma.ru

Адрес места производства

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 4, стр. 6, стр. 8

Претензии потребителей направлять в адрес предприятия, производящего упаковку*

* При упаковке препарата компанией «Индекеми Хелс Спешиалитис Пвт. Лтд.» для компании «Хетеро Лабс Лимитед» претензии потребителей направлять в адрес Представительства в России:

109029, Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5

Тел/факс: (495) 981-0088

e-mail: InfoRussia@heterodrugs.com

Представитель компании HETERO LABS LTD. Hyd-18. Равикумар Сваминатхан

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 2 ФГБУ НЦЭСМП

104972