МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005770-230321
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ритонавир-ТЛ

Регистрационный номер: ЛП-005770

Торговое наименование: Ритонавир-ТЛ

Международное непатентованное или группировочное наименование: ритонавир

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

Действующее вещество: ритонавир – 100,00 мг;

Вспомогательные вещества: олеиновая кислота, этанол 96 %, макрогола глицерилрицинолеат, вода очищенная, бутилгидрокситолуол (Е321);

Мягкая желатиновая капсула: желатин, глицерол, титана диоксид, вода очищенная.

Описание

Мягкие желатиновые капсулы продолговатой формы со швом белого с сероватым оттенком цвета. Содержимое капсул – прозрачная вязкая жидкость светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство

Код АТХ: J05AE03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя

Действие ритонавира как фармакокинетического усилителя основано на активности ритонавира как мощного ингибитора метаболизма, опосредованного изоферментом цитохрома CYP3A. Степень усиления связана с метаболизмом совместно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ и влияния ингибитора протеазы ВИЧ на метаболизм ритонавира. Максимальное ингибирование метаболизма при совместном применении ингибитора протеазы ВИЧ, как правило, достигается при дозе ритонавира от 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 раза

в сутки и зависит от совместно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ. Дополнительную информацию о влиянии ритонавира на метаболизм совместно применяемого ингибитора протеазы ВИЧ см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», также следует ознакомиться с инструкцией по применению соответствующих ингибиторов протеазы ВИЧ.

Применение ритонавира в качестве антиретровирусного средства

Ритонавир представляет собой ингибитор аспартил-протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2 для приема внутрь, активный пептидомиметик. Ингибирование протеазы ВИЧ препятствует разрыву полипротеина-предшественника Gag-Pol, что приводит к образованию частиц ВИЧ с незрелой морфологией, которые не способны к инфицированию клеток. Ритонавир обладает селективным сродством к протеазе ВИЧ и проявляет незначительную ингибирующую активность в отношении аспартил-протеазы человека.

Ритонавир был первым ингибитором протеазы (одобрен в 1996 году), эффективность которого была доказана в исследовании с клиническими конечными точками. Однако из-за метаболических ингибиторных свойств ритонавира его применение в качестве фармакокинетического усилителя других ингибиторов протеазы является более распространенным в клинической практике (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на ЭКГ

Интервал QTcF оценивали в рандомизированном, плацебо- и активно- (моксифлоксацин 400 мг один раз в день) контролируемом перекрестном исследовании у 45 здоровых взрослых с 10 измерениями в течение 12 ч на День 3. Максимальная средняя (95 % верхняя доверительная граница) разница в QTcF от плацебо составляла 5,5 (7,6) для 400 мг 2 раза в сутки применения ритонавира. Уровень ритонавира на День 3 наблюдался примерно в 1,5 раза выше, чем при применении 600 мг 2 раза в сутки в стационарном состоянии. Ни у одного испытуемого не наблюдалось увеличения QTcF в течение более 60 мс от базовой линии или интервала QTcF, превышающего потенциально клинически значимый порог в 500 мс.

Незначительное продление интервала PR также отмечалось у пациентов, получавших ритонавир в том же исследовании, на День 3. Средние изменения от базовой линии в интервале PR варьировали от 11,0 до 24,0 мс в 12-часовой интервал после применения дозы. Максимальный интервал PR составлял 252 мс, и блокады сердца второй или третьей степени не наблюдалось (см. раздел «Особые указания»).

Резистентность

Изоляты ВИЧ-1, резистентные к ритонавиру, были выделены *in vitro* и у пациентов, получавших терапевтические дозы ритонавира.

Снижение антиретровирусной активности ритонавира связано прежде всего с мутациями протеазы V82A/F/T/S и 184V. Накопление других мутаций в гене протеазы (в том числе в положениях 20, 33, 36, 46, 54, 71 и 90) также может способствовать резистентности к ритонавиру. Поскольку накапливаются мутации, связанные с резистентностью к ритонавиру, восприимчивость к другим ингибиторам протеазы может уменьшаться из-за перекрестной резистентности. Следует проконсультироваться для получения конкретной информации о мутациях протеазы, связанных с уменьшением реакции на данные вещества, в соответствии с инструкцией по применению других ингибиторов протеазы или официальными обновлениями.

Фармакодинамические клинические данные

Влияние ритонавира (при монотерапии или в сочетании с другими противовирусными препаратами) на биологические маркеры активности заболевания, такие как количество CD4-клеток и вирусной РНК, оценивались в многочисленных клинических исследованиях с участием ВИЧ-инфицированных пациентов.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность и степень всасывания ритонавира не установлена, поскольку отсутствует лекарственная форма для парентерального введения. Фармакокинетика ритонавира при многократном применении не натощак была изучена у ВИЧ-инфицированных взрослых добровольцев не натощак. При многократном приеме кумуляция ритонавира несколько меньше, чем рассчитанная на основании однократной дозы, и зависит от времени лечения и дозозависимого увеличения кажущегося клиренса (Cl/F). Было обнаружено, что остаточная концентрация ритонавира немного уменьшалась с течением времени, возможно, из-за индукции ферментов, однако стабилизировалась к окончанию 2 недель. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) при увеличении дозы оставалось постоянным на уровне, примерно равном 4 часам. Почечный клиренс составляет в среднем менее 0,1 л/ч и относительно постоянен при применении различных дозировок.

Фармакокинетические параметры, наблюдаемые с различными схемами дозирования только ритонавира, показаны в таблице ниже.

Схема дозирования ритонавира					
	100 мг 1 раз в сутки	100 мг 2 раза в сутки[1]	200 мг 1 раз в сутки	200 мг 2 раза в сутки	600 мг 2 раза в сутки
C_{max}, мкг/мл	0,84±0,39	0,89	3,4±1,3	4,5±1,3	11,2±3,6

Схема дозирования ритонавира					
$C_{through}$, мкг/мл	0,08±0,04	0,22	0,16±0,10	0,6±0,2	3,7±2,6
$AUC_{12 \text{ или } 24}$, мкг×ч/мл	6,6±2,4	6,2	20,0±5,6	21,92±6,48	77,5±31,5
$T_{1/2}$, ч	~5	~5	~4	~8	~3 до 5
Cl/F, л/ч	17,2±6,6	16,1	10,8±3,1	10,0±3,2	8,8±3,2
[1] Значения выражены в виде геометрических значений. *Примечание:* ритонавир вводили после еды для всех перечисленных схем.					

Влияние пищи на пероральное всасывание

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

Распределение

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

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

Метаболизм

Было отмечено, что ритонавир интенсивно метаболизируется с участием цитохрома P450 печени, в основном с участием изофермента цитохрома CYP3A и, в меньшей степени, CYP2D6. Исследования на животных, а также эксперименты *in vitro* с микросомами печени человека показали, что ритонавир в первую очередь подвергался окислительному метаболизму.

У человека найдено 4 метаболита ритонавира. Основным является окислительный метаболит изопропилтиазол (M-2), противовирусная активность которого одинакова с исходным соединением. Однако AUC метаболита M-2 составляет всего 3 % от AUC самого исходного соединения.

Низкие дозы ритонавира оказывают сильное влияние на фармакокинетику других ингибиторов протеазы (и других веществ, метаболизируемых CYP3A4), а другие ингибиторы протеазы также могут влиять на фармакокинетику ритонавира (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

Исследования человека с радиоактивно меченным ритонавиром показали, что ритонавир выводится главным образом через гепатобилиарную систему; приблизительно 86 % радиоактивной метки было выделено из кала, часть которой, вероятно, соответствует неабсорбированному ритонавиру. В этих исследованиях выведение через почки не было обнаружено как основной способ выведения ритонавира. Это соответствовало наблюдениям в исследованиях на животных.

Особые группы пациентов

Дети

Установленные фармакокинетические параметры ритонавира были оценены у детей с ВИЧ-инфекцией старше 2 лет, получавших дозы от 250 мг/м^2 до 400 мг/м^2 2 раза в сутки. Концентрация ритонавира в крови после приема доз от 350 мг/м^2 до 400 мг/м^2 2 раза в сутки у детей сравнима с концентрацией ритонавира у взрослых, принимавших 600 мг (около 330 мг/м^2) 2 раза в сутки.

Во всех группах доз клиренс при пероральном приеме ритонавира (CL/F/m^2) был примерно в 1,5–1,7 раза быстрее у детей старше 2 лет, чем у взрослых.

Стабильные фармакокинетические параметры ритонавира оценивали у детей с ВИЧ-инфекцией младше 2 лет, получавших дозы от 350 мг/м^2 до 450 мг/м^2 2 раза в сутки. Концентрации ритонавира в этом исследовании были очень вариабельны и несколько ниже, чем у взрослых, получавших 600 мг (приблизительно 330 мг/м^2) 2 раза в сутки. Во всех группах доз клиренс ритонавира (CL/F/м^2) уменьшался с возрастом со средними значениями 9,0 л/ч/м^2 у детей в возрасте до 3 месяцев, 7,8 л/ч/м^2 у детей в возрасте от 3 до 6 месяцев и 4,4 л/ч/м^2 у детей в возрасте от 6 до 24 месяцев.

Пациенты пожилого возраста

Концентрация ритонавира в плазме крови у 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 таковой у пациентов более молодого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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.
- Если ритонавир применяется в качестве фармакокинетического усилителя других ингибиторов протеазы ВИЧ, необходимо учитывать информацию, содержащуюся в инструкциях по применению соответствующих ингибиторов протеазы ВИЧ.
- Ритонавир противопоказан в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 3 лет.
- В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что ритонавир является мощным ингибитором метаболических реакций, опосредуемых CYP3A и CYP2D6. Ниже перечислены лекарственные препараты, применение которых одновременно с ритонавиром противопоказано. Если не указано иное, то эти противопоказания основаны на ингибирующем действии ритонавира на метаболизм одновременно применяемых лекарственных препаратов. Ингибирующее действие сопровождается повышением уровня системной экспозиции и риска развития клинически значимых побочных эффектов указанных лекарственных препаратов.

Модулирующее действие ритонавира на активность ферментов зависит от дозы. Противопоказания к применению некоторых лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром более актуальны для ритонавира в качестве антиретровирусного препарата, а не фармакокинетического усилителя (например, для рифабутина и вориконазола):

Класс лекарственных препаратов	Представители класса	Обоснование
Повышение или снижение уровня одновременно применяемого лекарственного препарата		
Антагонисты α_1-адренорецепторов	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме, что связано с риском гипотонии высокой степени тяжести (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Обезболивающие препараты	Петидин, пироксикам, пропоксифен	Повышение концентрации норпетидина, пироксикама и пропоксифена в плазме крови. Возрастает риск тяжелого угнетения дыхания, гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений, свойственных этим препаратам
Антиангинальные препараты	Ранолазин	Повышение концентрации ранолазина в плазме может повысить риск возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Противоопухолевые препараты	Венетоклакс	Повышение концентрации венетоклакса в плазме крови. Увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы титрования дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
	Нератиниб	Повышение концентрации нератиниба в плазме. Увеличивается риск развития серьезных и/или опасных для жизни нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
	Апалутамид	Апалутамид является умеренным/сильным индуктором изофермента CYP3A4, что может привести к снижению эффекта ритонавира и потенциальной потере вирусологического ответа Кроме того, повышение концентрации апалутамида в плазме крови может привести к серьезным нежелательным явлениям, в том числе судорогам (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

Класс лекарственных препаратов	Представители класса	Обоснование
Антиаритмические препараты	Амиодарон, бепридил, дронедарон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Повышение концентрации амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина в плазме крови. При этом возрастает риск аритмии и других серьезных нежелательных явлений, свойственных этим препаратам
Антибиотики	Фузидовая кислота	Повышение концентрации фузидовой кислоты и ритонавира в плазме крови
Противогрибковые препараты	Вориконазол	Применение ритонавира (400 мг 2 раза в сутки и более) одновременно с вориконазолом противопоказано в связи со снижением концентрации вориконазола в плазме крови и возможным снижением его терапевтического эффекта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови. Возрастает риск развития серьезных аритмий
Противоподагрические препараты	Колхицин	Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушениями функции почек и/или печени (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Антимикобактериальные препараты	Рифабутин	Применение ритонавира (500 мг 2 раза в сутки) в качестве антиретровирусного препарата одновременно с рифабутином противопоказано в связи с повышением концентрации рифабутина в сыворотке крови и риском развития нежелательных реакций, включая увеит (см. раздел «Особые указания»). Рекомендации по применению ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя одновременно с рифабутином приведены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»
Антипсихотики/нейролептики	Луразидон	Повышение концентрации луразидона в плазме крови может повысить риск возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

Класс лекарственных препаратов	Представители класса	Обоснование
	Клозапин, пимозид	Повышение концентрации клозапина и пимозида в плазме крови. Возрастает риск развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных побочных эффектов этих препаратов
	Кветиапин	Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Применение ритонавира одновременно с кветиапином противопоказано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Производные алкалоидов спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Повышение концентрации производных алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая вазоспазм и ишемию
Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме крови. Возрастает риск развития серьезных аритмий
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме крови, что ведет к повышению риска миопатий, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов	Ломитапид	Повышение концентрации ломитапида в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	Аванафил	Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
	Силденафил	Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме крови. Возрастает вероятность развития нежелательных явлений, связанных с применением силденафила, включая гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению силденафила у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»

Класс лекарственных препаратов	Представители класса	Обоснование
	Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Седативные и снотворные препараты	Клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, предназначенные для приема внутрь мидазолам и триазолам	Повышение концентрации клоразепата, диазепама, эстазолама, флуразепама, предназначенных для приема внутрь мидазолама и триазолама в плазме крови. Возрастает риск избыточной сонливости и угнетения дыхания. Особые указания по мидазоламу, вводимому парентерально, см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»
Снижение уровня ритонавира		
Растительные лекарственные препараты	Зверобой	Применение растительных лекарственных препаратов, содержащих зверобой (*Hypericum perforatum*), одновременно с ритонавиром противопоказано в связи с риском снижения концентрации ритонавира в плазме и ослабления его клинических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

С осторожностью

- Гепатит.
- Другие сопутствующие заболевания печени.
- Повышение активности «печеночных» ферментов.
- Печеночная недостаточность средней степени тяжести.
- Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд–Пью) без признаков декомпенсации (при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя).
- Алкоголизм, дети с 3 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).
- Пациенты с органическими заболеваниями сердца и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или пациенты, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир).

- Совместное применение не рекомендуется со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): фосампренавиром (дозы ритонавира выше, чем 100 мг 2 раза в сутки), атазанавиром, индинавиром (800 мг 2 раза в сутки совместно с ритонавиром 100 мг 2 раза в сутки), ривароксабаном, ворапаксаром, салметеролом, риоцигуатом, симепревиром, флутиказона пропионатом, будесонидом, триамцинолоном, глекапревиром/пибрентасвиром. Следует применять с осторожностью со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): афатинибом, церитинибом, тразодоном, алпразоламом, дигоксином, силденафилом и тадалафилом (для лечения эректильной дисфункции), мидазоламом (при парентеральном применении), аторвастатином, розувастатином, кетоконазолом. Следует избегать совместного применения со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): бедаквилином, абемациклибом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Большое количество беременных женщин (6100 случаев рождения живого ребенка) получали ритонавир во время беременности; из них в 2800 случаях рождения живого ребенка женщины получали препарат в первом триместре. В большинстве это случаи применения ритонавира в составе комбинированной терапии и в нетерапевтических дозах, т.е. в более низких дозах в качестве фармакокинетического усилителя для других ингибиторов протеазы. Эти данные показывают отсутствие повышения частоты пороков развития относительно частоты, зарегистрированной системами мониторинга пороков развития в популяции. Результаты исследований у животных указывают на наличие репродуктивной токсичности.

В исследованиях на животных регистрировались случаи эмбриофетальной токсичности препарата у крыс (ранняя резорбция костной ткани, снижение массы тела плода, задержка оссификации и другие отклонения в развитии) при дозах, применяемых у беременных крыс, 75 мг/кг/сут (средняя концентрация в плазме крови 45 мкг×ч/мл). Также наблюдалось незначительное увеличение заболеваемости крипторхизмом у крыс при дозах 35 мг/кг/сут (34 мкг×ч/мл).

В исследованиях на животных регистрировались случаи эмбриофетальной токсичности препарата у кроликов (резорбция костной ткани, уменьшение численности помета и уменьшение массы тела плода) при дозах, принимаемых беременными кроликами, 110 мг/кг/сут

(34 мкг×ч/мл).

В связи с тем, что исследования репродуктивной функции животных не всегда можно экстраполировать на людей, ритонавир при беременности возможно принимать только в том случае, если предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

Существуют ограниченные литературные данные о выделении ритонавира с грудным молоком. Отсутствует информация о влиянии ритонавира на детей, находящихся на грудном вскармливании, или влиянии препарата на выработку молока. Ввиду потенциального риска передачи ВИЧ ВИЧ-отрицательным младенцам и развития вирусной резистентности у ВИЧ-положительных младенцев, а также серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, грудное вскармливание ВИЧ-инфицированными женщинами противопоказано.

Фертильность

Данные о влиянии ритонавира на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях у животных неблагоприятного влияния ритонавира на фертильность не отмечалось.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды.

Капсулы препарата Ритонавир-ТЛ необходимо проглатывать целиком, их нельзя разжевывать, разламывать или измельчать.

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя

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

Взрослые

Ампренавир 600 мг 2 раза в сутки с ритонавиром 100 мг 2 раза в сутки.

Атазанавир 300 мг 1 раз в сутки с ритонавиром 100 мг 1 раз в сутки.

Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки с ритонавиром 100 мг 2 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

2 раза в сутки с ритонавиром 100 мг 2 раза в сутки.

Саквинавир (у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусную терапию): саквинавир 500 мг 2 раза в сутки с ритонавиром 100 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней, затем саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки с ритонавиром 100 мг 2 раза в сутки.

Типранавир 500 мг 2 раза в сутки с ритонавиром 200 мг 2 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 2 раза в сутки с ритонавиром 100 мг 2 раза в сутки. Также возможно назначение дарунавира 800 мг 1 раз в сутки с ритонавиром 100 мг 1 раз в сутки. Для получения более подробной информации, включая применение препарата 1 раз в сутки у пациентов, которые ранее получали антиретровирусную терапию, следует внимательно изучить инструкцию по применению дарунавира.

Дарунавир (у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусную терапию): 800 мг 1 раз в сутки с ритонавиром 100 мг 1 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 протеазы ВИЧ, с которыми применяется ритонавир. Однако, поскольку почечный клиренс ритонавира ничтожно мал, то уменьшение общего клиренса не ожидается у пациентов 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 классификации Чайлд–Пью) 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 препарата

Взрослые

По 600 мг (6 капсул) 2 раза в сутки. Суточная доза составляет 1200 мг.

Постепенное увеличение дозы ритонавира в начальный период лечения может способствовать улучшению переносимости препарата. Начальная доза должна составлять не менее 300 мг 2 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-ТЛ в дозе 300 мг 2 аза в сутки более 3 дней.

Комбинированные схемы лечения с двумя ингибиторами протеазы ВИЧ

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 ингибиторов протеазы 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 ритонавира 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. 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 ритонавира в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

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

$$\text{ППТ (м}^2) = \sqrt{([\text{рост (см)} \times \text{масса тела (кг)}]/3600).}$$

Пациенты пожилого возраста

Коррекции 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, маловероятно уменьшение общего клиренса у пациентов с почечной недостаточностью. Ритонавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, поэтому 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 коррекции дозы у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не требуется. Ритонавир противопоказан у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени.

Дети (до 3 лет)

Применение ритонавира 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 протеазы ВИЧ. Для получения информации о нежелательных реакциях обратитесь к инструкции по применению конкретного совместно применяемого ингибитора протеазы 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 <l/100); редко (от >1/10 000 до <1/1000); частота неизвестна (невозможно установить частоту по имеющимся данным).

Нежелательные реакции в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде у взрослых пациентов		
Класс систем органов	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Снижение числа лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, снижение числа нейтрофилов, повышение числа эозинофилов, тромбоцитопения
	Нечасто	Повышение числа нейтрофилов
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности, включая крапивницу и ангионевротический отек
	Редко	Анафилактические реакции
Нарушения метаболизма и питания	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
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, включая ортостатическую артериальную гипотензию, периферическая гипотермия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Фарингит, боль в ротоглотке, кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Боль в животе (верхние и нижние отделы), тошнота, диарея (включая тяжелую форму с электролитными нарушениями), рвота, расстройства пищеварения
	Часто	Анорексия, метеоризм, язвы ротовой полости, кровотечение из органов желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, панкреатит

Нежелательные реакции в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде у взрослых пациентов		
Класс систем органов	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гепатит (включая повышение активности АСТ, АЛТ, ГГТ), повышение концентрации билирубина в крови (включая желтуху)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто	Зуд, сыпь (включая эритематозную и макулопапулезную сыпь)
	Часто	Акне
	Редко	Синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (TEN)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия и боли в спине
	Часто	Миозит, рабдомиолиз, миалгия, миопатия/повышенное содержание креатинфосфокиназы (КФК)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек (например, олигурия, повышение концентрации креатинина)
	Нечасто	Острая почечная недостаточность
	Неизвестно	Нефролитиаз
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Меноррагия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Слабость, включая астенический синдром, «приливы», чувство жара
	Часто	Лихорадка, потеря веса
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности амилазы, снижение концентрации свободного и общего тироксина
	Нечасто	Повышение концентрации глюкозы, повышение концентрации магния, повышение активности щелочной фосфатазы
Реакции, отмеченные как имеющие неизвестную частоту встречаемости, были отмечены в пострегистрационный период.		

Отдельные нежелательные реакции

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

Показатели метаболизма

Увеличение массы тела, а также повышение концентрации липидов и глюкозы в крови могут наблюдаться во время проведения антиретровирусной терапии. У ВИЧ-инфицирован-

ных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции на протекающие бессимптомно или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось о случаях развития аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса); тем не менее, время их развития сильно варьирует, и они могут развиваться через много месяцев после начала терапии.

У пациентов, получавших терапию ритонавиром, включая тех, у кого развивалась гипертриглицеридемия, наблюдались случаи развития панкреатита (в некоторых случаях со смертельным исходом). Пациенты с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии могут быть в группе риска повышенного содержания триглицеридов в 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 ритонавира у детей в возрасте от 3 лет и старше сходен с таковым у взрослых.

Передозировка

Данные об острой передозировке при применении ритонавира у человека ограниченны. 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 средствами

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата

Ритонавир обладает высоким сродством к нескольким изоформам цитохрома P450 (CYP) и ингибирует окисление в следующем порядке: CYP3A4 > CYP2D6. Применение ритонавира одновременно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми преимущественно CYP3A, может привести к увеличению концентрации одновременно применяемого лекарственного препарата в плазме крови и, как следствие, к усилению или продлению его терапевтического эффекта и нежелательных явлений. При одновременном применении отдельных лекарственных препаратов (например, алпразолама) ингибирующее действие ритонавира на CYP3A4 может снижаться со временем. Ритонавир также обладает высоким сродством к Р-гликопротеину и может оказывать ингибирующее воздействие на этот переносчик. Ингибирующее действие ритонавира, используемого отдельно или в комбинации с другими ингибиторами протеазы, на активность Р-гликопротеина может снижаться со временем (в качестве примера см. сведения для дигоксина и фексофенадина в таблице «Эффекты ритонавира на неантиретровирусные препараты» ниже). Ритонавир индуцирует глюкуронизацию и окисление через CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, что сопровождается усилением биотрансформации некоторых лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием этих изоферментов. Это может привести к снижению уровня системного воздействия одновременно применяемых лекарственных препаратов и, соответственно, устранению или сокращению длительности их терапевтического эффекта.

Важные сведения о взаимодействиях ритонавира, используемого в качестве фармакокинетического усилителя, с лекарственными препаратами также приведены в инструкции одновременно применяемого ингибитора протеазы.

Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию ритонавира в крови

Уровень ритонавира в сыворотке крови может снижаться при одновременном применении растительных лекарственных препаратов, содержащих зверобой (*Hypericum perforatum*). Это связано с индуцирующим действием зверобоя на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты. Растительные лекарственные препараты, содержащие зверобой, нельзя использовать одновременно с ритонавиром. Если на момент начала лечения ритонавиром пациент уже принимает растительные препараты, содержащие зверобой, необходимо прекратить лечение ими и при необходимости проверить уровень вирусной нагрузки. После прекращения лечения лекарственными препаратами, содержащими зверобой, уровень ритонавира может возрасти. Может потребоваться корректировка дозы ритонавира. Индуцирующее действие может сохраняться на протяжении как минимум 2 недель после

прекращения лечения растительными препаратами, содержащими зверобой (см. раздел «Противопоказания»).

Уровень ритонавира в сыворотке крови может меняться при одновременном применении отдельных лекарственных препаратов (например, делавирдина, эфавиренза, фенитоина и рифампицина). Эти взаимодействия описаны в таблицах взаимодействий лекарственных препаратов ниже.

Лекарственные препараты, на концентрацию которых влияет ритонавир

В таблицах ниже рассмотрены взаимодействия между ритонавиром и ингибиторами протеазы, другими антиретровирусными препаратами и неантиретровирусными препаратами.

Взаимодействия лекарственных препаратов: ритонавир с ингибиторами протеазы					
Одновременно применяемый лекарственный препарат	**Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Оцениваемый лекарственный препарат**	**AUC**	**C_{min}**
Ампренавир	600 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Ампренавир[2]	↑ 64 %	↑ 5 раз
	Ритонавир повышает уровень ампренавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. В клинических исследованиях подтверждены безопасность и эффективность применения ампренавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки одновременно с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Для получения дополнительных сведений об ампренавире см. инструкцию по применению.				
Атазанавир	300 каждые 24 ч	100 каждые 24 ч	Атазанавир	↑ 86 %	↑ 11 раз
			Атазанавир[1]	↑ 2 раза	↑ 3–7 раз
	Ритонавир повышает уровень атазанавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. В ходе клинических исследований подтверждены безопасность и эффективность применения атазанавира в дозе 300 мг 1 раз в сутки одновременно с ритонавиром в дозе 100 мг 1 раз в сутки у ранее леченных пациентов. Дополнительные сведения об атазанавире см. в инструкции по применению.				
Дарунавир	600 однократно	100 каждые 12 ч	Дарунавир	↑ 14 раз	
	Ритонавир повышает уровень дарунавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A. Дарунавир необходимо использовать одновременно с ритонавиром с целью гарантированного достижения терапевтического эффекта. Применение дарунавира одновременно с ритонавиром в дозах выше 100 мг 2 раза в сутки изучено не было. Дополнительные сведения о дарунавире см. в соответствующей инструкции по применению.				
Фосампренавир	700 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Ампренавир	↑ 2,4 раза	↑ 11 раз
	Ритонавир повышает уровень ампренавира (образующегося из фосампренавира) в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Фосампренавир необходимо использовать одновременно с ритонавиром с целью гарантированного достижения терапевтического эффекта. В ходе клинических исследований подтверждены безопасность и эффективность применения фосампренавира в дозе 700 мг 2 раза в сутки одновременно с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Применение фосампренавира одновременно с дозами ритонавира выше 100 мг 2 раза в				

Взаимодействия лекарственных препаратов: ритонавир с ингибиторами протеазы					
Одновременно применяемый лекарственный препарат	**Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Оцениваемый лекарственный препарат**	**AUC**	**C_{min}**
	сутки изучено не было. Дополнительные сведения о фосампренавире см. в соответствующей инструкции по применению.				
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 повышает уровень индинавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы. Минимальная польза фармакокинетического усиления, опосредуемого ритонавиром, может быть достигнута при его применении в дозах выше 100 мг 2 раза в сутки. При применении ритонавира (100 мг 2 раза в сутки) одновременно с индинавиром (800 мг 2 раза в сутки) необходимо соблюдать особую осторожность вследствие повышенного риска развития нефролитиаза.				
Нелфинавир	1250 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Нелфинавир	↑ 20–39 %	Н/О
	750 однократно	500 каждые 12 ч	Нелфинавир	↑ 152 %	Н/О
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повышает уровень нелфинавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы. Минимальная польза фармакокинетического усиления, опосредуемого ритонавиром, может быть достигнута при его применении в дозах выше 100 мг 2 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	↔	↔
	Ритонавир повышает уровень саквинавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Саквинавир необходимо использовать только в комбинации с ритонавиром. При применении ритонавира в дозе 100 мг 2 раза в сутки одновременно с саквинавиром в дозе 1000 мг 2 раза в сутки уровень системного воздействия саквинавира на протяжении 24 ч сходен с соответствующим уровнем при применении саквинавира по 1200 мг 3 раза в сутки без ритонавира или превышает его. В клиническом исследовании взаимодействия рифампицина (600 мг 1 раз в сутки) и саквинавира (1000 мг) с ритонавиром (100 мг 2 раза в сутки) у здоровых добровольцев наблюдались случаи тяжелой гепатоцеллюлярной токсичности с повышением уровня трансаминаз более чем в 20 раз относительно верхней границы нормы спустя 1–5 дней сопутствующего применения. Таким образом, комбинацию саквинавира и ритонавира не следует использовать одновременно с рифампицином в связи с риском тяжелой гепатотоксичности. Дополнительные сведения о саквинавире см. в соответствующей инструкции по применению.				
Типранавир	500 каждые	200 каждые	Типранавир	↑ 11 раз	↑ 29 раз

Взаимодействия лекарственных препаратов: ритонавир с ингибиторами протеазы					
Одновременно применяемый лекарственный препарат	**Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Оцениваемый лекарственный препарат**	**AUC**	**C_{min}**
	12 ч	12 ч			
			Ритонавир	↓ 40 %	Н/О
	Ритонавир повышает уровень типранавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A. Типранавир необходимо использовать одновременно с низкими дозами ритонавира с целью гарантированного достижения терапевтического эффекта. При этом ритонавир не следует использовать в дозах менее 200 мг 2 раза в сутки, поскольку это может повлиять на эффективность комбинации. Дополнительные сведения о типранавире см. в соответствующей инструкции по применению.				
Н/О – не определено. [1] На основании сравнения с монотерапией атазанавиром в дозе 400 мг 1 раз в сутки по данным разных исследований. [2] На основании сравнения с монотерапией ампренавиром в дозе 1200 мг 2 раза в сутки по данным разных исследований. [3] На основании сравнения с монотерапией индинавиром в дозе 800 мг 3 раза в сутки по данным разных исследований. [4] На основании сравнения с монотерапией саквинавиром в дозе 600 мг 3 раза в сутки по данным разных исследований.					

Взаимодействия лекарственных препаратов: ритонавир и антиретровирусные препараты, отличные от ингибиторов протеазы					
Одновременно применяемый лекарственный препарат	**Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Оцениваемый лекарственный препарат**	**AUC**	**C_{min}**
Диданозин	200 каждые 12 ч	600 каждые 12 ч через 2 ч после приема диданозина	Диданозин	↓ 13 %	↔
	Поскольку ритонавир необходимо принимать во время еды, а диданозин – натощак, эти препараты необходимо принимать с интервалом в 2,5 ч. Корректировка доз не требуется.				
Делавирдин	400 каждые 8 ч	600 каждые 12 ч	Делавирдин[1]	↔	↔
			Ритонавир	↑ 50 %	↑ 75 %
	Сравнение с ранее полученными данными показало, что ритонавир не влияет на фармакокинетику делавирдина. При применении ритонавира в комбинации с делавирдином может потребоваться снижение дозы ритонавира.				
Эфавиренз	600 каждые 24 ч	500 каждые 12 ч	Эфавиренз	↑ 21 %	
			Ритонавир	↑ 17 %	
	При применении эфавиренза одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата наблюдалась более высокая частота нежелательных реакций (например, головокружения, тошноты и парестезии) и отклонений лабораторных показателей от нормы (повышение уровня печеночных ферментов).				
Маравирок	100 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Маравирок	↑ 161 %	↑ 28 %
	Ритонавир повышает уровень маравирока в сыворотке крови вследствие ингибиро-				

Взаимодействия лекарственных препаратов: ритонавир и антиретровирусные препараты, отличные от ингибиторов протеазы					
Одновременно применяемый лекарственный препарат	**Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Оцениваемый лекарственный препарат**	**AUC**	**C_{min}**
	вания CYP3A. Маравирок можно использовать одновременно с ритонавиром с целью повышения уровня экспозиции. Дополнительные сведения о маравироке см. в соответствующей инструкции по применению.				
Невирапин	200 каждые 12 ч	600 каждые 12 ч	Невирапин	↔	↔
			Ритонавир	↔	↔
	Применение ритонавира одновременно с невирапином не сопровождается клинически значимым изменением фармакокинетики препаратов.				
Ралтегравир	400 однократно	100 каждые 12 ч	Ралтегравир	↑ 16 %	↓ 1 %
	Применение ритонавира одновременно с ралтегравиром ведет к незначительному снижению уровня ралтегравира.				
Зидовудин	200 каждые 8 ч	300 каждые 6 ч	Зидовудин	↓ 25 %	Н/О
	Ритонавир может ингибировать глюкуронизацию зидовудина, что сопровождается незначительным снижением уровня последнего. Корректировка доз не требуется.				
Н/О – не определено. [1] На основании сравнения в параллельных группах.					

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
Антагонисты α_1-адренорецепторов				
Алфузозин	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации алфузозина в плазме крови, в связи с чем он противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).			
Производные амфетаминов				
Амфетамин	Применение одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата, может вести к ингибированию CYP2D6 и, как следствие, к повышению концентрации в крови амфетамина и его производных. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений (см. раздел «Особые указания»).			
Обезболивающие препараты				
Бупренорфин	16 каждые 24 ч	100 каждые 12 ч	↑ 57 %	↑ 77 %
Норбупренорфин			↑ 33 %	↑ 108 %
Глюкуронидные метаболиты			↔	↔
	Повышение уровня бупренорфина и его активного метаболита в плазме не сопровождается клинически значимыми изменениями фармакодинамики в группе пациентов, устойчивых к опиоидным анальгетикам. Таким образом, при применении бупренорфина одновременно с ритонавиром корректировка их доз не требуется. При применении ритонавира в комбинации с другим ингибитором протеазы и бупренорфином особые указания по подбору дозы для пациентов из данной группы см. в инструкции для одновременно применяемого ингибитора протеазы.			

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
Петидин, пироксикам, пропоксифен	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации петидина, пироксикама и пропоксифена в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»).			
Фентанил	Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата ведет к ингибированию CYP3A4 и, как следствие, повышению концентрации фентанила в плазме крови. При применении фентанила одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений (в том числе угнетения дыхания).			
Метадон[1]	5 однократно	500 каждые 12 ч	↓ 36 %	↓ 38 %
	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо использовать повышенные дозы метадона в связи с индукцией глюкуронизации. Корректировка дозы должна проводиться исходя из клинического ответа на метадон.			
Морфин	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, уровень морфина может снижаться в связи с индукцией глюкуронизации.			
Антиангинальные препараты				
Ранолазин	Из-за ингибирования CYP3A ритонавиром предполагается увеличение концентрации ранолазина. Совместный прием с ранолазином **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»).			
Антиаритмические препараты				
Амиодарон, бепридил, дронедарон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»).			
Дигоксин	0,5 однократно внутривенно	300 каждые 12 ч в течение3 дней	↑ 86 %	Н/О
	0,4 однократно внутрь	200 каждые 12 ч в течение 13 дней	↑ 22 %	↔
	Это взаимодействие может быть связано с модифицирующим влиянием ритонавира, используемого в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, на эффлюкс дигоксина, опосредуемый Р-гликопротеином. Степень повышения уровня дигоксина у пациентов, получающих ритонавир, может снижаться со временем по мере развития индуцирующего действия (см. раздел «Особые указания»).			
Противоастматические препараты				
Теофиллин[1]	3 мг/кг каждые 8 ч	500 каждые 12 ч	↓ 43 %	↓ 32 %
	При применении одновременно с ритонавиром может потребоваться повышение дозы теофиллина в связи с индукцией CYP1A2.			
Противоопухолевые препараты				
Афатиниб	20 однократно	200 каждые 12 ч за 1 ч	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 однократно	200 каждые 12 ч одновременно	↑ 19 %	↑ 4 %

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
	40 однократно	200 каждые 12 ч через 6 ч	↑ 11 %	↑ 5 %
	Концентрация в сыворотке крови может повыситься вследствие ингибирующего действия ритонавира на белок лекарственной устойчивости рака молочной железы (BCRP) и значимого ингибирования Р-гликопротеина. Степень повышения AUC и C_{max} зависит от режима применения ритонавира. При применении афатиниба одновременно с ритонавиром необходимо соблюдать особую осторожность (см. инструкцию для афатиниба). Требуется мониторинг нежелательных реакций, связанных с афатинибом.			
Абемациклиб	В связи с ингибированием CYP3A4 ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать. Следует избегать одновременного применения абемациклиба и ритонавира. В случае, если одновременного применения данных препаратов избежать не удается, необходима коррекция дозы абемациклиба в соответствии с его инструкцией по применению. Необходим мониторинг нежелательных явлений, которые могут быть вызваны применением абемациклиба.			
Церитиниб	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке крови вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин. При применении церитиниба одновременно с ритонавиром необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по корректировке дозы см. в инструкции для церитиниба. Требуется мониторинг нежелательных реакций, связанных с церитинибом.			
Дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация этих препаратов в сыворотке крови и, как следствие, может повышаться частота развития нежелательных реакций.			
Ибрутиниб	При совместном применении с ритонавиром может произойти повышение концентраций препаратов в сыворотке крови. Совместное применение ибрутиниба и ритонавира может усилить действие ибрутиниба, что может привести к серьезному риску развития синдрома лизиса опухоли.			
Нератиниб	В связи с ингибированием CYP3A4 ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать. Одновременное применение нератиниба и ритонавира противопоказано по причине риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел «Противопоказания»).			
Венетоклакс	Вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке крови и, как следствие, повышение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы наращивания дозы (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию по применению венетоклакса). У пациентов, завершивших фазу наращивания дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A (см. инструкции по применению венетоклакса).			

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
Энкорафениб, ивосидениб	Одновременное применение энкорафениба или ивосидениба и ритонавира может увеличить системное воздействие энкорафениба или ивосидениба, что может повысить риск развития серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.			
Апалутамид	Поскольку апалутамид является умеренным/сильным индуктором CYP3A4, это может привести к снижению системного воздействия ритонавира. Кроме того, при одновременном применении апалутамида с ритонавиром концентрации апалутамида в сыворотке могут возрастать, что может повысить риск развития серьезных нежелательных реакций, таких как судороги. Одновременное применение апалутамида и ритонавира противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).			
Антикоагулянты				
Ривароксабан	10 однократно	600 каждые 12 ч	↑ 153 %	↑ 55 %
	Вследствие ингибирования CYP3A и P-гликопротеина возрастают уровень ривароксабана в плазме и его фармакодинамические эффекты, что сопровождается повышением риска кровотечений. Таким образом, применение ритонавира у пациентов, получающих ривароксабан, не рекомендовано.			
Ворапаксар	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке крови вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A. Одновременный прием ворапаксара и ритонавира не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию по применению ворапаксара).			
Варфарин	5 однократно	400 каждые 12 ч		
S-энантиомер варфарина			↑ 9 %	↓ 9 %
R-энантиомер варфарина			↓ 33 %	↔
	Вследствие индуцирующего действия ритонавира на CYP1A2 и CYP2C9 снижается уровень R-энантиомера варфарина в плазме, тогда как влияние ритонавира на фармакокинетику S-энантиомера варфарина незначительно. Снижение уровня R-энантиомера варфарина в плазме сопровождается снижением активности антикоагулянтной системы, в связи с чем при применении варфарина одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, рекомендован мониторинг показателей свертываемости.			
Противосудорожные препараты				
Карбамазепин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию карбамазепина в плазме крови. При применении карбамазепина одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Дивальпроекс, ламотриджин, фенитоин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, индуцирует окисление, опосредуемое CYP2C9, и глюкуронизацию и, как следствие, снижает концентрацию противосудорожных препаратов в плазме крови. При применении			

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
	этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг их уровня в сыворотке крови и терапевтических действий. При применении фенитоина одновременно с ритонавиром снижается уровень последнего в сыворотке крови.			
Антидепрессанты				
Амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин	Ритонавир, используемый в качестве антиретровирусного препарата, ингибирует CYP2D6 и, как следствие, повышает концентрацию имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, флуоксетина, пароксетина и сертралина. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений (см. раздел «Особые указания»).			
Дезипрамин	100 однократно внутрь	500 каждые 12 ч	↑ 145 %	↑ 22 %
	Величины AUC и C_{max} 2-гидроксиметаболита снижались на 15 и 67 % соответственно. При применении одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендуется использовать сниженные дозы дезипрамина.			
Тразодон	50 однократно	200 каждые 12 ч	↑ 2,4 раза	↑ 34 %
	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, наблюдалось повышение частоты развития нежелательных реакций, связанных с приемом тразодона. Использовать комбинацию тразодона и ритонавира следует с осторожностью: начинать лечение тразодоном нужно с минимальной дозы и проводить мониторинг клинического ответа и переносимости.			
Противоподагрические препараты				
Колхицин	При применении одновременно с ритонавиром концентрация колхицина может повышаться. При применении колхицина одновременно с ритонавиром (ингибитор CYP3A4 и P-гликопротеина) у пациентов с нарушениями функции почек и/или печени сообщалось об угрожающих жизни лекарственных взаимодействиях, приведших к смертельному исходу (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина.			
Антигистаминные препараты				
Астемизол, терфенадин	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови, в связи с чем он противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).			
Фексофенадин	Ритонавир, используемый в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, влияет на эффлюкс фексофенадина, опосредуемый P-гликопротеином, что сопровождается повышением концентрации фексофенадина. Повышенный уровень фексофенадина может снижаться со временем по мере развития индуцирующего действия.			
Лоратадин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A и, как след-			

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
	ствие, повышает концентрацию лоратадина в плазме крови. При применении лоратадина одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Антибактериальные препараты				
Фузидовая кислота	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации фузидовой кислоты и ритонавира в плазме крови, в связи с чем он противопоказан (см. раздел «Противопоказания»)			
Рифабутин[1]	150 в сутки	500 каждые 12 ч	↑ 4 раза	↑ 2,5 раза
25-*O*-дезацетиловый метаболит рифабутина			↑ 38 раз	↑ 16 раз
	В связи со значительным увеличением AUC рифабутина его применение одновременно с ритонавиром как антиретровирусным препаратом противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении отдельных ингибиторов протеазы одновременно с ритонавиром, используемым в качестве фармакокинетического усилителя, показано снижение дозы рифабутина до 150 мг 3 раза в неделю. Отдельные рекомендации см. в инструкции по применению соответствующего ингибитора протеазы. Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.			
Рифампицин	Несмотря на то, что рифампицин индуцирует метаболизм ритонавира, ограниченные данные указывают на то, что при применении рифампицина одновременно с высокими дозами ритонавира (600 мг 2 раза в сутки) дополнительное индуцирующее действие рифампицина (дополнительное по отношению к действию ритонавира) незначительно и не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию ритонавира в рамках высокодозной терапии ритонавиром. Влияние ритонавира на рифампицин не установлено.			
Вориконазол	200 каждые 12 ч	400 каждые 12 ч	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	↓ 39 %	↓ 24 %
	Применение ритонавира в качестве антиретровирусного препарата одновременно с вориконазолом противопоказано по причине снижения концентрации вориконазола (см. раздел «Противопоказания»). Применение вориконазола одновременно с ритонавиром, используемым в качестве фармакокинетического усилителя, не рекомендовано, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превосходит потенциальный риск для пациента.			
Атовахон	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, индуцирует глюкуронизацию и, как следствие, снижает концентрацию атовахона в плазме крови. При применении атовахона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг концентрации первого в сыворотке крови и его терапевтического эффекта.			
Бедаквилин	Исследования взаимодействия с одним только ритонавиром не проводились. В исследовании взаимодействия однократной дозы бедаквилина и многократных доз лопинавира в комбинации с ритонавиром наблюдалось увеличение AUC бедаквилина на 22 %. Это можно объяснить действием ритонавира, и при продолжительном сопутствующем применении препаратов может наблюдаться более выраженный эффект. Одновременного применения этих препаратов следует избегать в связи с			

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
	риском развития нежелательных явлений, связанных с приемом бедаквилина. Тем не менее, если ожидаемая польза применения бедаквилина одновременно с ритонавиром превосходит риск, то оно допускается при соблюдении особых мер предосторожности. К этим мерам предосторожности относятся более частый мониторинг электрокардиограмм и контроль уровня трансаминаз (см. раздел «Особые указания» и инструкции по применению бедаквилина).			
Кларитромицин	500 каждые 12 ч	200 каждые 8 ч	↑ 77 %	↑ 31 %
14-гидроксиметаболит кларитромицина			↓ 100 %	↓ 99 %
	В связи с широким терапевтическим диапазоном кларитромицина при его применении у пациентов с нормальной функцией почек снижать дозу не требуется. При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, кларитромицин следует использовать в дозах не выше 1 г/сут. Кларитромицин следует использовать в сниженных дозах у пациентов с нарушениями функции почек; пациентам с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин дозу следует снизить на 50 %, с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин – на 75 %			
Деламанид	Исследования взаимодействия с одним только ритонавиром не проводились. В исследовании лекарственного взаимодействия деламанида в дозе 100 мг 2 раза в сутки и комбинации лопинавира и ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки длительностью 14 дней у здоровых добровольцев отмечалось повышение уровня системного воздействия метаболита деламанида DM-6705 на 30 %. В связи с повышенным риском удлинения интервала QTc под действием DM-6705 при необходимости применения деламанида одновременно с ритонавиром рекомендовано очень частое получение ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и инструкцию по применению деламанида).			
Эритромицин, итраконазол	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию эритромицина и итраконазола в плазме крови. При применении эритромицина одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Кетоконазол	200 в сутки	500 каждые 12 ч	↑ 3,4 раза	↑ 55 %
	Ритонавир ингибирует метаболические превращения кетоконазола, опосредуемые CYP3A. В связи с повышенной частотой развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и печени при применении кетоконазола одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, следует рассмотреть необходимость снижения дозы кетоконазола.			
Сульфаметоксазол/триметоприм[2]	800/160 однократно	500 каждые 12 ч	↓ 20 %/↑ 20 %	↔
	Корректировка дозы сульфаметоксазола/триметоприма во время сопутствующего лечения ритонавиром не требуется.			
Антипсихотики/нейролептики				

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
Клозапин, пимозид	Одновременный прием с ритонавиром противопоказан, так как может привести к повышению концентрации клозапина и пимозида в плазме (см. раздел «Противопоказания»).			
Галоперидол, рисперидон, тиоридазин	Ритонавир, принимаемый в качестве антиретровирусного препарата, ингибирует CYP2D6 и, как следствие, повышает концентрацию галоперидола, рисперидона и тиоридазина в плазме крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A ритонавиром предполагается увеличение концентрации луразидона. Совместный прием с луразидоном противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).			
Кветиапин	В связи с ингибирующим действием ритонавира на CYP3A предполагается увеличение концентрации кветиапина. Применение ритонавира одновременно с кветиапином противопоказано, поскольку это может привести к повышенному токсическому действию кветиапина (см. раздел «Противопоказания»).			
β_2-адреномиметики (длительного действия)				
Салметерол	В связи с ингибирующим действием ритонавира на CYP3A4 ожидается выраженное повышение концентрации одновременно применяемого салметерола в плазме крови. В связи с этим одновременное применение данных препаратов не рекомендовано.			
Блокаторы кальциевых каналов				
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию антагонистов кальциевых каналов в плазме крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Антагонисты эндотелиновых рецепторов				
Бозентан	Применение бозентана одновременно с ритонавиром сопровождается повышением максимальной концентрации бозентана в плазме (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой бозентана в равновесном состоянии (AUC).			
Риоцигуат	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке крови вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A и P-гликопротеин. Одновременный прием риоцигуата с ритонавиром не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкции по применению риоцигуата).			
Производные алкалоидов спорыньи				
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Одновременный прием с ритонавиром противопоказан, поскольку может вести к повышению концентрации производных алкалоидов спорыньи в плазме (см. раздел «Противопоказания»).			
Стимуляторы моторики ЖКТ				
Цизаприд	Одновременный прием с ритонавиром противопоказан, так как может вести к повышению концентрации цизаприда в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).			
Антагонисты рецепторов ГнРГ				

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
Элаголикс	Одновременное применение элаголикса с ритонавиром может увеличить концентрацию элаголикса путем ингибирования CYP3A и Р-гликопротеина. Известные серьезные нежелательные реакции при применении элаголикса – суицидальные мысли и повышение уровней печеночных трансаминаз. Кроме того, элаголикс является слабым/умеренным индуктором CYP3A, который может уменьшать системное воздействие ритонавира. Необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению элаголикса для получения информации о дозах элаголикса при применении с сильными ингибиторами CYP3A4.			
Противовирусные препараты прямого действия для лечения ВГС				
Глекапревир/пибрентасвир	В связи с ингибированием Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B ритонавиром концентрации в сыворотке могут увеличиваться. Одновременное применение ритонавира и глекапревира/пибрентасвира не рекомендуется из-за повышенного риска повышения уровня АЛТ, вызванного ростом концентрации глекапревира.			
Ингибиторы протеазы ВГС				
Симепревир	200 в сутки	100 каждые 12 ч	↑ 7,2 раза	↑ 4,7 раза
	Ритонавир повышает концентрацию симепревира в плазме вследствие ингибирования CYP3A4. Одновременное применение ритонавира и симепревира не рекомендовано.			
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА				
Аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, ожидается выраженное повышение в плазме крови уровня ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА, таких как ловастатин и симвастатин, поскольку их метаболизм в высокой степени опосредован CYP3A. При повышении концентрации ловастатина и симвастатина возрастает предрасположенность пациентов к миопатиям, включая рабдомиолиз, в связи с чем применение этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Метаболизм аторвастатина в меньшей степени опосредован CYP3A. Выведение розувастатина не зависит от CYP3A, однако при его применении одновременно с ритонавиром сообщалось об увеличении экспозиции розувастатина. Механизм этого взаимодействия не выяснен, однако это может быть следствием ингибирования переносчика. При применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата одновременно с аторвастатином или розувастатином последние необходимо назначать в как можно более низких дозах. Метаболизм правастатина и флувастатина не опосредован CYP3A, в связи с чем взаимодействия с ритонавиром не предполагается. При необходимости лечения ингибитором редуктазы ГМГ-КоА рекомендуется выбирать правастатин или флувастатин.			
Ингибиторы киназы				
Фостаматиниб	Одновременное применение фостаматиниба и ритонавира может увеличить системное воздействие метаболита фостаматиниба R406, что может привести к нежелательным реакциям, зависимым от дозы, таким как гепатотоксичность и нейтропения.			
Гормональные контрацептивы				

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
Этинилэстрадиол	50 мкг однократно	500 каждые 12 ч	↓ 40 %	↓ 32 %
	При применении этинилэстрадиола одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо использовать барьерные или другие негормональные методы контрацепции. Ритонавир изменяет профиль маточного кровотечения и снижает эффективность эстрадиол-содержащих контрацептивов (см. раздел «Особые указания»).			
Иммунодепрессанты				
Циклоспорин, такролимус, эверолимус	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию циклоспорина, такролимуса или эверолимуса в плазме крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Препараты, понижающие концентрацию липидов				
Ломитапид	Ломитапид является чувствительным субстратом для метаболизма с помощью CYP3A4. Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Одновременное применение ломитапида с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию по применению ломитапида).			
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)				
Аванафил	50 однократно	600 каждые 12 ч	↑ 13 раз	↑ 2,4 раза
	Одновременное применение аванафила и ритонавира противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).			
Силденафил	100 однократно	500 каждые 12 ч	↑ 11 раз	↑ 4 раза
	При применении силденафила с целью лечения эректильной дисфункции одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо соблюдать особую осторожность, а доза силденафила не должна превышать 25 мг за 48 ч (см. также раздел «Особые указания»). Сопутствующее применение силденафила и ритонавира противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел «Противопоказания»).			
Тадалафил	20 однократно	200 каждые 12 ч	↑ 124 %	↔
	При применении тадалафила с целью лечения эректильной дисфункции одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо соблюдать особую осторожность, а тадалафил необходимо назначать в сниженных дозах (не более 10 мг с интервалом в 72 ч) при усиленном мониторинге нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»). При применении тадалафила одновременно с ритонавиром у пациентов с легочной артериальной гипертензией необходимо соблюдать указания из инструкции по применению тадалафила.			
Варденафил	5 однократно	600 каждые 12 ч	↑ 49 раз	↑ 13 раз
	Одновременное применение варденафила и ритонавира противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).			

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
Седативные и снотворные препараты				
Клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, предназначенный для приема внутрь или парентерально мидазолам	Одновременный прием с ритонавиром противопоказан, поскольку может привести к повышению концентрации клоразепата, диазепама, эстазолама и флуразепама в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»). Метаболизм мидазолама в высокой степени опосредован CYP3A4. Применение одновременно с ритонавиром может сопровождаться существенным повышением концентрации бензодиазепина. Исследования взаимодействия ритонавира и бензодиазепинов не проводились. На основании данных для других ингибиторов CYP3A4 концентрация мидазолама в плазме при его применении внутрь будет значительно выше. Таким образом, ритонавир не следует принимать одновременно с мидазоламом (внутрь) (см. раздел «Противопоказания»), а при его применении одновременно с мидазоламом, вводимым парентерально, следует соблюдать особую осторожность. Данные об одновременном применении мидазолама, вводимого парентерально, и других ингибиторов протеазы указывают на возможное повышение уровня мидазолама в плазме крови в 3–4 раза. При необходимости применения ритонавира одновременно с мидазоламом, вводимым парентерально, это следует осуществлять в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или в аналогичных условиях для усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и/или длительной седации. Может потребоваться корректировка дозы мидазолама, особенно при многократном введении.			
Триазолам	0,125 однократно	200, 4 дозы	↑ >20 раз	↑ 87 %
	Одновременный прием ритонавира противопоказан, так как может привести к повышению концентрации триазолама в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).			
Петидин	50 однократно внутрь	500 каждые 12 ч	↓ 62 %	↓ 59 %
Норпетидиновый метаболит			↑ 47 %	↑ 87 %
	Одновременное применение петидина и ритонавира противопоказано в связи с возможным повышением концентрации норпетидинового метаболита, который обладает обезболивающим действием и одновременно стимулирует ЦНС. При повышенной концентрации норпетидина возрастает риск развития побочных реакций со стороны ЦНС (например, эпилептиформных припадков) (см. раздел «Противопоказания»).			
Алпразолам	1 однократно	200 каждые 12 ч в течение 2 дней	↑ 2,5 раза	↔
		500 каждые 12 ч в течение 10 дней	↓ 12 %	↓ 16 %
	Введение в схему лечения ритонавира сопровождалось ингибированием метаболизма алпразолама. После применения ритонавира на протяжении 10 дней ингибирующее действие исчезало. В первые несколько дней применения алпразолама одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, до развития индуцирующего действия на метаболизм алпразолама, необходимо соблюдать особую осторожность.			

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
Буспирон	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A и, как следствие, повышает концентрацию буспирона в плазме крови. При применении буспирона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Снотворные препараты				
Золпидем	5	200, 4 дозы	↑ 28 %	↑ 22 %
	Применение золпидема одновременно с ритонавиром допускается при усиленном мониторинге избыточных седативных эффектов.			
Препараты для отказа от курения				
Бупропион	150	100 каждые 12 ч	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 каждые 12 ч	↓ 66 %	↓ 62 %
	Бупропион метаболизируется преимущественно CYP2B6. При применении бупропиона одновременно с многократными дозами ритонавира может снижаться его уровень. Этот эффект можно объяснить индуцирующим действием ритонавира на метаболизм бупропиона. Тем не менее, ритонавир также ингибирует CYP2B6 *in vitro*, в связи с чем бупропион следует использовать в дозах не выше рекомендуемых. В отличие от эффектов при продолжительном применении ритонавира, после его применения в низких дозах на протяжении короткого периода (200 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней) значимых взаимодействий с бупропионом не наблюдалось, на основании чего можно предположить, что концентрация бупропиона начинает снижаться спустя несколько дней после начала сопутствующего применения ритонавира.			
Стероиды				
Флутиказона пропионат, применяемый ингаляционно, интраназально или посредством инъекций, будесонид, триамцинолон	При применении ритонавира одновременно с флутиказона пропионатом, вводимым ингаляционно или интраназально, сообщалось о развитии системных эффектов кортикостероидов, включая синдром Иценко–Кушинга и угнетение функции надпочечников (в вышеупомянутом исследовании уровень кортизола в плазме снизился до 86 %). Аналогичные эффекты также наблюдались при применении ритонавира одновременно с другими кортикостероидами, метаболизируемыми CYP3A, например, будесонидом и триамцинолоном. Таким образом, применение ритонавира в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя одновременно с данными глюкокортикоидными препаратами не рекомендовано, за исключением случаев, когда потенциальная польза такого лечения превосходит потенциальный риск развития системных эффектов, связанных с приемом кортикостероидов (см. раздел «Особые указания»). В последнем случае необходимо использовать сниженные дозы глюкокортикоидного препарата и проводить усиленный мониторинг местного и системного действия либо переходить на другой глюкокортикоидный препарат, не являющийся субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикоидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.			
Дексаметазон	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A и, как след-			

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	**Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)**	**Доза ритонавира (мг)**	**Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов**	**Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов**
	ствие, повышает концентрацию дексаметазона в плазме крови. При применении дексаметазона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Преднизолон	20	200 каждые 12 ч	↑ 28 %	↑ 9 %
	При применении преднизолона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений. Через 4 и 14 дней сопутствующего применения преднизолона и ритонавира величина AUC метаболита преднизолона возросла на 37 и 28 % соответственно.			
Н/О – не определено. [1] На основании сравнения в параллельных группах. [2] Сульфаметоксазол применяли одновременно с триметопримом.				

При применении ритонавира одновременно с дизопирамидом, мексилетином и нефазодоном сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны сердца и нервной системы. Нельзя исключить возможность взаимодействия этих лекарственных препаратов.

Помимо вышеперечисленных взаимодействий существует вероятность усиления терапевтических и токсических действий, что связано с высокой степенью связывания ритонавира с белками плазмы и, как следствие, вытеснением одновременно применяемых лекарственных препаратов из связи с ними.

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя

Важные сведения о взаимодействиях ритонавира, используемого в качестве фармакокинетического усилителя, с лекарственными препаратами также приведены в инструкции для одновременно применяемого ингибитора протеазы.

Ингибиторы протонного насоса и блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов

При применении ингибиторов протонного насоса и блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов (например, омепразола или ранитидина) может снижаться концентрация одновременно применяемых ингибиторов протеазы. Подробные сведения о влиянии одновременного применения лекарственных препаратов, снижающих кислотность, приведены в инструкции для одновременно применяемого ингибитора протеазы. Согласно результатам исследований взаимодействий с ингибиторами протеазы, действие которых усиливает ритонавир (лопинавир в комбинации с ритонавиром, атазанавир), при одновременном применении омепразола или ранитидина с ритонавиром, используемым в качестве фармакокинетического усилителя, эффективность последнего значимо не меняется, несмотря на небольшое изменение

уровня системного воздействия (примерно на 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 протеазы ВИЧ (например, в случаях, когда ритонавир используется в качестве фармакокинетического усилителя других ингибиторов протеазы ВИЧ) следует учитывать информацию, содержащуюся в инструкциях по применению соответствующих ингибиторов протеазы ВИЧ.

Применение 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 свертывания крови 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 показатели обмена веществ

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, повышение концентрации липидов и глюкозы в плазме 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 концентрации липидов и глюкозы в крови следует ориентироваться на разработанные руководства по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в зависимости от клинической ситуации.

Необходимо иметь в виду возможность панкреатита при появлении клинических симптомов (тошнота, рвота, боль в животе) и отклонений лабораторных показателей от нормы (повышение уровня липазы или амилазы в сыворотке). Пациенты с перечисленными признаками или симптомами должны пройти дополнительное обследование, а в случае подтверждения диагноза панкреатита лечение ритонавиром следует прекратить.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может развиться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что ведет к серьезным клиническим состояниям или ухудшению симптомов. Такие реакции обычно наблюдаются в первые несколько недель или месяцев от начала кАРТ. В качестве примера можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или фокальные микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*. Все симптомы воспаления должны быть дополнительно оценены, а при необходимости следует начать лечение.

Также на фоне синдрома восстановления иммунитета сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса), однако это происходит в разные сроки, даже спустя много месяцев после начала лечения.

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

Не ожидается снижения общего клиренса ритонавира у пациентов с нарушением функции почек в связи с незначительным почечным клиренсом ритонавира.

На фоне применения с тенофовира дизопроксила фумаратом в клинической практике сообщалось о развитии почечной недостаточности, нарушении функции почек, повышении уровня креатинина, гипофосфатемии и тубулопатии проксимального типа (включая синдром Фанкони).

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 пациентов с органическим заболеванием сердца и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир). У таких пациентов ритонавир следует применять с осторожностью.

Информация о содержании этилового спирта

Содержание этилового спирта в капсулах препарата Ритонавир-ТЛ составляет 120 мг на капсулу, в максимальной суточной дозе препарата содержание этилового спирта находится в диапазоне 0,12–1,44 г. Препарат применяется с осторожностью у пациентов с алкоголизмом, из группы высокого риска, в том числе с заболеваниями печени и эпилепсией, с черепно-мозговой травмой, заболеваниями головного мозга, а также у детей с 3 лет и у женщин в период беременности.

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 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 противопоказано 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 неясен, 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

Среди пациентов, принимавших колхицин и мощные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A, такие как ритонавир, выявлены случаи угрожающего жизни и смертельного взаи-

модействия 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, уже принимающих ритонавир на момент начала лечения дигоксином, лечение дигоксином должно вводиться более постепенно, чем обычно. В этот период необходимо проводить более интенсивный мониторинг уровня дигоксина, а при необходимости следует проводить корректировку дозы, исходя из клинических и электрокардиографических данных и уровня дигоксина.

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 эстрадиол-содержащими 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 Иценко–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 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 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 деламанида).

Ритонавир при применении в качестве фармакокинетического усилителя

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

Описание механизмов и возможных механизмов, способствующих профилю взаимодействия с ингибиторами протеазы, см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». Также следует ознакомиться с инструкцией по применению соответствующего ингибитора протеазы.

Саквинавир

Не следует назначать ритонавир в дозах выше 100 мг 2 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 2 раза в сутки не следует использовать вместе с типранавиром, так как это может ухудшить профиль эффективности комбинации.

Фосампренавир

Ритонавир в дозах выше, чем 100 мг 2 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 1 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 1 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 препа-

рат может вызывать сонливость, головокружение и другие побочные явления, которые могут влиять на указанные способности.

Исследования способности к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились.

Форма выпуска

Капсулы 100 мг.

При производстве и упаковке на площадке Производственное республиканское унитарное предприятие «Минскинтеркапс»

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ АкваБа и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 или 60 капсул в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена низкой плотности). Каждую банку, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

При производстве и упаковке на площадке ООО «НоваМедика Иннотех»

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 или 60 капсул в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена низкой плотности). Каждую банку, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Срок годности

18 месяцев.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Технология лекарств», Российская Федерация

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

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Производитель

Производственное республиканское унитарное предприятие «Минскинтеркапс», Республика Беларусь

220075, г. Минск, ул. Инженерная, д. 26/3

Телефон/факс: +375 17 344-56-23

E-mail: info@mic.by

Общество с ограниченной ответственностью «НоваМедика Иннотех» (ООО «НоваМедика Иннотех»), Российская Федерация

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5

Телефон: +7 (495) 230-03-66

Руководитель отдела регистрации
ООО «Технология лекарств» Е.К. Кулаева