

## ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению препарата

### РИТОНАВИР-100

**Торговое название препарата:** Ритонавир-100

**Международное непатентованное название:** ритонавир (ritonavir)

**Лекарственная форма:** капсулы.

**Состав:** каждая капсула содержит: *активное вещество* – ритонавир – 100 мг; *вспомогательные вещества:* спирт этиловый 99,5%, полиоксил масла касторового (кремофор ELP), кислота олеиновая, бутилгидрокситолуол.

*Состав оболочки капсулы:* желатин, глицерол, метилпарагидроксибензоат (нипагин), пропилпарагидроксибензоат (нипазол), титана диоксид, вода.

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

Содержимое капсул – прозрачная жидкость желтого или желтого с коричневатым оттенком цвета со специфическим запахом. При температуре 2 - 8° С содержимое капсул частично кристаллизуется.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство.

**Код АТХ:** [J05AE03].

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство, пептидный ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеаз. Ферментное расщепление протеаз делает невозможным активацию белкового предшественника и приводит к синтезу незрелых ВИЧ частиц, неспособных иницировать дальнейшее развитие инфекции. Протеолиз полипептидов ВИЧ останавливает жизненный цикл его репликации С2-симметричную часть активной зоны ВИЧ протеазы, обладает высоким селективным сродством к ней и оказывает

слабое ингибиторное действие на протеазы человека. Увеличивает количество CD4-клеток в крови и снижает концентрацию вирусной РНК. Приводит к увеличению общего числа лейкоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов.

### **Фармакокинетика**

Абсорбция – 60 – 80 %, время достижения максимальной концентрации 2 – 4 часа. Кажущийся объем распределения – 0,41 л/кг и соответствует объемному распределению воды в организме. Биодоступность – 94 %. Метаболизируется системой цитохрома P450 до гидроксированных неактивных метаболитов с последующим их глюкуронированием. Главными изоферментами, ответственными за метаболизм, являются CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7. Ритонавир является ингибитором изоферментов CYP2D6 и CYP3A3, CYP3A5, CYP3A7. Курение, масса тела, возраст, пол, CYP2D6-фенотип не оказывают влияния на клиренс препарата. Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) у детей 2 – 14 лет в 1,5 раза короче, чем у взрослых, в тоже время значения максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) одинаковы. При многократном приеме одной и той же дозы C<sub>min</sub>, площадь под кривой концентрация – время и T<sub>1/2</sub> снижаются. Выводится через кишечник (20 – 40 % в неизменном виде).

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

ВИЧ-инфекция у взрослых и детей (в составе комбинированной терапии).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- установленная повышенная чувствительность к ритонавиру или к одному из компонентов препарата;
- тяжёлая печёночная недостаточность;
- детский возраст (до 2-х лет);
- одновременный прием следующих препаратов - амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, дигидроэрготамин, эрготамин, энкаинид, флекаинид, пимозид, пропafenон, хинидин и терфенадин, мидазолам, триазолам.

***Применение при беременности и в период лактации***

Применение Ритонавира во время беременности, в период кормления грудью возможно в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. ВИЧ-инфицированные женщины не должны кормить грудью своих детей ни при каких обстоятельствах, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Внутрь, во время еды, по 600 мг 2 раза в день. Для уменьшения побочных эффектов начальная доза – 300 мг 2 раза в день, затем дозу увеличивают на 100 мг в каждый прием до достижения дозы 600 мг 2 раза в день.

Детям – 400 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день; при плохой переносимости начальная доза – 250 мг/м<sup>2</sup>, с дальнейшим увеличением через каждые 2 – 3 дня на 50 мг/м<sup>2</sup> в каждый прием, пока не будет достигнута доза 400 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Наиболее часто у пациентов наблюдались астения, желудочно-кишечные и неврологические расстройства.

### ***Побочные эффекты со стороны органов и систем:***

*Нервная система:* головокружения, головная боль, мигрень, парестезии, гиперестезии, сонливость, бессонница, неприятные сновидения, амнезия, афазия, атаксия, эпилепсия, нарушение координации, невралгия, нейропатия, паралич, извращение обоняния, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, потеря вкуса, тремор, нарушение полей зрения.

*Психические расстройства:* тревога, спутанность сознания, депрессия, эмоциональная лабильность, эйфория, галлюцинации, снижение либидо, нервозность, расстройства личности, неприятные мысли.

*Слуховые и лабиринтные расстройства:* боль в ушах, нарушение слуха, увеличение секреции серы, шум в ушах.

*Зрительные расстройства:* нарушение зрения, амблиопия/затуманенность зрения, блефарит, диплопия, боль в глазах, воспаление радужки, фотофобия, увеит.

*Сердечно-сосудистая система:* вазодилатация, сердцебиение, обморок, геморрагия, гипотензия, ортостатическая гипотензия, расстройство периферического кровообращения, тахикардия.

*Кровеносная система и кроветворение:* анемия, кровоподтеки, лейкопения, лимфо-аденопатия, лимфоцитоз, тромбоцитопения.

*Система органов дыхания:* фарингит, сухой кашель, бронхоспазм, одышка, носовое кровотечение, икота, гиповентиляция, нарушение функции легких, интерстициальная пневмония, ринит.

*Пищеварительная система:* боли в животе, диспепсия, тошнота, диарея, рвота, отсутствие аппетита, нарушение вкуса, метеоризм, отрыжка, сухость во рту, изъязвления полости рта, окolorотовые и периферические парестезии, увеличение живота, расстройства стула, геморрагический стул, хейлит, колит, запор, дисфагия, эзофагит, гастрит, гастроэнтерит, желудочно-кишечные кровотечения, гингивит, илеит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, панкреатит, периодонтальные абсцессы, тенезмы, жажда.

*Скелетно-мышечная система:* миалгии, миозиты, острый некроз скелетных мышц, артралгия, артрозы, боль в спине, боль в области лица, суставные расстройства, мышечные судороги, мышечная слабость, миозит, боль в области шеи, ригидность и подергивание мышц шеи.

*Мочеполовая система:* дизурия, полиурия, гематурия, почечная недостаточность, пиело-нефрит, уретрит, задержка мочеиспускания.

*Кожа и придатки кожи:* зуд, повышенная потливость, высыпания на коже, макулопапулезная сыпь, зуд, акне, контактный дерматит, сухость кожи, экзема, отек лица, фолликулит, контагиозный моллюск, светочувствительная реакция, псориаз, себорея, везикулобуллезная сыпь.

*Эндокринная система:* сахарный диабет, меноррагия.

*Гематология:* часто отмечались лейкопения, гипогемоглобинемия, уменьшение числа нейтрофилов и высокое количество эозинофилов.

Редко отмечались лейкоцитоз, нейтрофилез и повышение протромбинового индекса.

*Аллергические реакции:* бронхоспазм, ангионевротический отёк, анафилаксия, синдром Стивенса-Джонсона.

*Другие побочные эффекты:* гиперлипидемия, лихорадка, снижение массы тела, изменение лабораторных показателей функции печени (повышение уровня трансаминаз), гиповолемия (дегидратация), авитаминоз, кахексия, периферические отеки, глюкозурия, подагра, гиперхолестеринемия, перераспределение/накопление подкожного жира.

*Лабораторные показатели:* повышение активности в плазме крови гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), креатинин-фосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинтрансаминазы, аспартат-трансаминазы, амилазы, повышение концентрации в плазме крови триглицеридов, мочевой кислоты; гипергликемия, гипербилирубинемия, гипермагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия, снижение свободного и общего тироксина (Т4) в плазме крови.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Симптомы: парестезии, многократная рвота, диарея, дегидратация (снижение артериального давления, нарушение функции почек), астения.

Лечение: промывание желудка и кишечника, диализ с адсорбентом (активированным углем) с последующим приемом внутрь.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### ***Действие других препаратов на ритонавир.***

Препараты, увеличивающие активность СYP3A, такие как фенобарбитал, карбамазепин, дексаметазон, фенитоин, рифампицин и рифабутин, приводят к повышению клиренса ритонавира, вследствие чего, уменьшается его концентрация в плазме крови.

Курение приводит к уменьшению AUC ритонавира на 18 %.

### ***Действие ритонавира на другие препараты.***

Ритонавир обладает высоким сродством к нескольким изоферментам системы цитохрома P450, которые можно расположить по степени убывания в ряду: CYP3A4 > CYP2D6 > CYP2C9 > CYP2C19 >> CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1.

Доказано, что ритонавир может увеличивать активность глюкуронозилтрансферазы, так что приходилось увеличивать дозировки препаратов, биотрансформирующихся под действием этого фермента, вследствие снижения их эффективности при совместном приеме.

Имеются сообщения о развитии побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем при одновременном назначении ритонавира с дизопирамидом, мексилетином, нефазодоном или флуоксетином.

У больных, принимавших флутиказона пропионат, при назначении ритонавира в высоких дозах, развивался синдром Кушинга и отмечались признаки угнетения функции надпочечников.

*Алпразолам:* статистически значимо понижается C<sub>max</sub> алпразолама (16 %) и его седативный эффект при одновременном приеме с ритонавиром. Могут наблюдаться также незначительные психомоторные нарушения.

*Ампренавир:* концентрация повышается.

*Буспирон:* в первую очередь метаболизируется CYP3A4, поэтому его концентрация может значительно повышаться, вследствие чего рекомендуется снижение дозы буспирона на фоне его приема с ритонавиром.

*Кларитромицин:* метаболизм значительно ингибируется, вследствие чего C<sub>max</sub> кларитромицина увеличивается на 31 %, C<sub>min</sub> – на 182 % и AUC на 77 %.

Практически полностью ингибируется образование 14-гидроксикларитромицина (основной метаболит кларитромицина).

Из-за большого терапевтического диапазона действия кларитромицина нет необходимости снижения дозы у пациентов с нормальной функцией почек. Для

пациентов с почечной недостаточностью следует предусмотреть следующую корректировку дозы: при клиренсе креатинина (КК) от 30 до 60 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 50 %, при КК < 30 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 75 %. Дозы кларитромицина > 1 г/сутки не следует назначать в сочетании с ритонавиром.

*Делавирдин*: ингибитор CYP3A4-метаболизируемых препаратов. Увеличивает равновесные C<sub>max</sub> и AUC ритонавира на 50 % и 75 % соответственно, вследствие чего требуется снижение доз ритонавира. В свою очередь, ритонавир не оказывает воздействия на фармакокинетику делавирдина.

*Дезипрамин*: ритонавир увеличивает на 145 % AUC дезипрамина, поэтому следует предусмотреть снижение дозы дезипрамина для пациентов, принимающих его в сочетании с ритонавиром.

*Диданозин*: ритонавир понижает равновесные C<sub>max</sub> и AUC диданозина на 16 % и 13 % соответственно. Во избежание несовместимости рекомендуется применять препараты с интервалом не менее чем 2,5 часа.

*Дисульфирам/метронидазол*: в капсулах с ритонавиром содержится 10 % этанола, поэтому следует избегать совместного приема ритонавира с дисульфирамом или препаратами, обладающими подобным дисульфираму действием, например с метронидазолом.

*Эфавиренз*: равновесная AUC эфавиренза увеличивалась на 21 %. Наблюдалось связанное с этим 17 % увеличение AUC ритонавира.

*Фузидовая кислота*: предполагается, что применение ритонавира в сочетании с фузидовой кислотой увеличивает концентрации как фузидовой кислоты, так и ритонавира, как ингибитора протеазы в плазме.

*Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)*: не следует принимать в сочетании с ритонавиром, поскольку концентрации ритонавира в плазме понижаются. Это происходит вследствие индукции CYP3A4, в результате чего понижается терапевтическая эффективность и развивается резистентность к ритонавиру.

*Индинавир*: ритонавир ингибирует метаболизм индинавира, протекающий с участием CYP3A и приводит к увеличению концентрации индинавира в плазме.

Риск нефролитиаза может увеличиваться при назначении доз индинавира равных или превышающих 800 мг два раза в сутки в сочетании с ритонавиром.

Необходимо поддержание адекватной гидратации пациентов и проведение контроля их состояния.

*Кетоконазол*: применение ритонавира в сочетании с кетоконазолом выражалось в заметном подъёме уровней кетоконазола в плазме: средняя AUC<sub>0-24</sub> увеличивалась на 244 % и C<sub>max</sub> на 55 %. Средний период полуэлиминации кетоконазола увеличивался с 2,7 до 13,2 часов. Средние значения AUC<sub>0-24</sub> и C<sub>max</sub> ритонавира увеличивались на 18 % и 10 % соответственно.

Дозы ритонавира не нуждаются в корректировке при одновременном приеме с кетоконазолом, в то время как дозы кетоконазола 200 мг/сутки и выше не следует применять в сочетании с ритонавиром. Рекомендуется снижать дозы кетоконазола.

*Метадон*: применение ритонавира в сочетании с метадоном вызывало снижение концентрации метадона. Может потребоваться увеличение дозы метадона при применении его в сочетании с ритонавиром.

*Нелфинавир*: взаимодействие между ритонавиром и нелфинавиром вероятно происходит как с ингибированием, так и с индукцией цитохрома P450.

Одновременно со значительным увеличением концентрации M8 (основного активного метаболита нелфинавира), концентрация самого нелфинавира увеличивается незначительно.

*Контрацептивные препараты для приема внутрь*: применение ритонавира в сочетании с фиксированной дозой этинилэстрадиола выражалось в снижении средней AUC этинилэстрадиола на 32 %, а его C<sub>max</sub> – на 40 %. Следует использовать контрацептивные препараты с более высокой концентрацией этинилэстрадиола, или использовать альтернативные методы контрацепции.

*Рифабутин*: применение в сочетании с ритонавиром приводит к многократному (от 4 до 35 раз) увеличению AUC и C<sub>max</sub> рифабутина и его активного метаболита

25-О-дезацетил рифабутина, что имеет клинические последствия. Рекомендуется снижение дозы рифабутина, по крайней мере, на 3/4 от обычной суточной дозы 300 мг (т.е. 150 мг через день или 3 раза в неделю). При необходимости рекомендуется дальнейшее уменьшение дозы.

*Саквинавир*: данные исследований фармакокинетики у пациентов указывают на то, что его применение в сочетании с ритонавиром вызывает многократное увеличение равновесных уровней саквинавира в крови (AUC, 17-кратное увеличение). Длительная комбинированная терапия в дозах более 400 мг два раза в сутки каждого препарата сопровождалась увеличением частоты побочных реакций.

*Силденафил*: рекомендуется не назначать силденафил пациентам, принимающим ритонавир. Приём силденафила в сочетании с ритонавиром вызывает значительное (11-кратное) увеличение AUC силденафила в плазме, в связи с чем повышается риск развития побочных реакций, ассоциированных с силденафилом, таких как гипотензия, обморок, нарушения зрения и длительная эрекция.

*Комбинация сульфаметоксазола/триметоприма*: применение ритонавира в сочетании с сульфаметоксазолом/триметопримом вызывало 20 % снижение AUC сульфаметоксазола и 20 % увеличение AUC триметоприма. Необязательно изменять дозу сульфаметоксазола/ триметоприма при применении в сочетании с ритонавиром.

*Теофиллин*: может потребоваться увеличение дозы теофиллина, поскольку применение в сочетании с ритонавиром вызывало снижение AUC теофиллина на 43 %.

*Варфарин*: концентрации варфарина могут меняться при его применении вместе с ритонавиром - рекомендуется контролировать показатели свёртываемости крови.

*Зидовудин*: ритонавир снижал C<sub>max</sub> и AUC зидовудина примерно на 27 % и 25 % соответственно. Изменения дозы зидовудина при применении его с ритонавиром не требуется.

### ***Особые указания***

В период лечения, помимо специфических иммунологических и вирусологических анализов, необходимо регулярно контролировать клинический и биохимический анализ крови, активность «печеночных» трансаминаз. При лечении больных гемофилией А и В возможно увеличение вероятности кровотечения (появление кожных и суставных гематом); после специфического лечения терапия может быть продолжена под постоянным контролем показателей крови.

### ***Влияние на способность управления автомобилем и работу с механизмами***

Ритонавир специально не испытывался в отношении его возможного влияния на способность управления автомобилем и работу с механизмами. Поскольку сонливость и головокружение являются известными нежелательными эффектами ритонавира, это следует принимать во внимание при вождении автомобиля и работе с механизмами.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Капсулы по 100 мг. По 60 капсул в банку полимерную, которую запечатывают алюминиевой фольгой и закрывают навинчивающейся крышкой, имеющей приспособление, препятствующее открытию флакона детьми.

Банку полимерную вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. Банка в пачке обкладывается пенопластом и упакованная в полиэтиленовые пакеты гелем охлаждающим.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

18 месяцев.

После вскрытия использовать в течение 30 дней.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

#### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

«Хетеро Драгс Лимитед», Индия. «Хетеро Хаус» дом 8-3-166/7/1, Эррагадда, Хайдерабад, 500018, Индия.

Произведено для эксклюзивного дистрибьютора ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»