Норвир

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы мягкие желатиновые, белого цвета, с напечатанными черными чернилами торговым знаком фирмы Эббот, "100" и "DS"; содержимое капсул - прозрачная жидкость.

	1 капс.
ритонавир	100 мг

Вспомогательные вещества: этанол, бутилгидрокситолуол, олеиновая кислота, полиоксил 35 касторового масла, вода.

Состав оболочки капсул: желатин, сорбитол (содержит безводный сорбитол и маннитол), глицерол, вода очищенная, титана диоксид, триглицериды среднецепочные, лецитин, чернила черные.

84 шт. - флаконы пластиковые (1) - пачки картонные.
84 шт. - флаконы пластиковые (4) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противовирусный препарат для применения при ВИЧ-инфекции.

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

Антивирусная активность ритонавира in vitro оценивалась на лимфобластных клеточных линиях и лимфоцитах для подавления репликации вируса на 50% (EC_{50}) варьировала в диапазоне от 0.0038 до 0.153 мкмоль в зависимости от используемых изолятов ВИЧ-1. При этом среднее значение EC_{50} было 0.022 мкмоль. В МТ4 клетках показано аддитивное действие ритонавира в комбинации с зидовудином (ZDV) или диданозином (ddI) в отношении ВИЧ-1.

Исследования цитотоксичности ритонавира на ряде клеточных линий показали, что в концентрации больше 20 мкмоль ритонавир подавляет рост нормальных клеток на 50%, т.о. терапевтический индекс in vitro для ритонавира составляет не менее 1000.

Изоляты ВИЧ-1, резистентные к ритонавиру, были выделены in vitro. Генотипический анализ изолятов показал наличие мутаций в гене протеазы ВИЧ, которые привели к спцеифическим заменам аминокислот в кодонах 84 (изолейцин на валин), 82 (валин на фенилаланин), 71 (аланин на валин) и 46 (метионин на изолейцин). Генотипический и фенотипический анализ изолятов, полученных в клинических исследованиях (I/II фаза), показал, что мутации в гене протеазы ВИЧ проявлялись постепенно и в определенном порядке. Исходные мутации, возникшие в положениях 82 (валин на аланин/фенилаланин), 54 (изолейцин на валин), 71 (аланин на валин/треонин) и 36

(изолейцин на лейцин), в последующем сопровождались комбинациями мутаций в 5 аминокислотных позициях. Было обнаружено, что наличие мутации 82 необходимо, но недостаточно для формирования фенотипической резистентности. Фенотипическая резистентность была определена как уменьшение чувствительности вируса в ≥5 раз по сравнению с исходным уровнем in vitro. Клиническая значимость фенотипических и генотипических изменений, связанных с лечением ритонавиром не установлена.

Возможность перекрестной резистентности между ингибиторами протеазы исследована не полностью. Неизвестно, как лечение ритонавиром будет влиять на активность одновременно или впоследствии назначаемых ингибиторов протеазы. Серийные изоляты ВИЧ, полученные от 6 пациентов во время лечения ритонавиром, показали in vitro уменьшение чувствительности к ритонавиру при отсутствии одновременного уменьшения чувствительности к саквинавиру по сравнению с соответствующими исходными изолятами. Однако изоляты от 2 из этих 6 пациентов демонстрировали 8-кратное уменьшение чувствительности к индинавиру in vitro. Изоляты от 2 из 5 пациентов, исследованных на наличие перекрестной резистентности к ампренавиру и нелфинавиру, демонстрировали уменьшение чувствительности к нелфинавиру (12-14-кратное), и ни в одном не было обнаружено уменьшения чувствительности к ампренавиру. Перекрестная резистентность между ритонавиром и ингибиторами обратной транскриптазы маловероятна, поскольку мишенями являются разные ферменты. In vitro один изолят, резистентный к зидовудину, оставался полностью чувствительным к ритонавиру.

Фармакокинетика

Фармакокинетика ритонавира дозозависима: при увеличении дозы ритонавира увеличиваются значения AUC и C_{max} в плазме крови.

Всасывание

Абсорбция препарата при приеме натощак повышается на 12%. При однократном приеме натощак капсул ритонавира в дозе 100, 200, 400, 600, 800 и 1000 мг, AUC составляла от 3.92 до 123 мкг×ч/мл соответственно, C_{max} была в пределах от 0.416 до 12.7 мкг/мл. T_{max} составляет приблизительно 2 ч при приеме препарата натощак и 4 ч после приема пищи и с увеличением дозы препарата остается постоянным. Почечный клиренс составляет <0.1 л/ч и относительно постоянен при применении разных доз. Абсолютная биодоступность ритонавира не установлена, поскольку отсутствует лекарственная форма для парентерального введения. При однократном приеме после еды капсул ритонавира в дозе 600 мг AUC составляла 121.7±53.8 мкг×ч/мл.

При многократном приеме не натощак кумуляция ритонавира несколько меньше, чем рассчитанная на основании однократной дозы, и зависит от времени лечения и дозозависимого увеличения клиренса (C1/F). Было обнаружено, что концентрация ритонавира немного уменьшалась с течением времени, возможно, из-за индукции ферментов, однако, стабилизировалась к окончанию двух недель.

C_{ss} в плазме крови при приеме препарата в дозе 600 мг 2 раза/сут достигается к концу 2 недели, при этом C_{max} и остаточная концентрация в плазме (C_{trough}) составляют соответственно 11.2 мкг/мл и 3.7 мкг/мл. В равновесном состоянии клиренс у пациентов, принимавших 600 мг 2 раза/сут, в среднем, составляет 8.8 ± 3.2 л/ч.

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

Распределение

Кажущийся V_d ритонавира составляет около 0.41 ±0.25 л/кг после однократной дозы 600 мг. Связывание ритонавира с белками плазмы у человека составляет около 98-99%. Ритонавир связывается как с альфа$_1$-кислым гликопротеидом человека, так и с альбумином сыворотки человека со сравнительно одинаковым сродством. Связывание с белками плазмы постоянно в диапазоне концентраций 1-100 мкг/мл.

Метаболизм

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

Выведение

Выведение ритонавира происходит, в основном, с калом - около 86%. $T_{1/2}$ ритонавира 3-5 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У **детей в возрасте до 14 лет** равновесный клиренс ритонавира при приеме внутрь в дозе от 250 мг/м^2 до 400 мг/м^2 2 раза/сут был приблизительно в 1.5-1.7 раза выше, чем у взрослых. Концентрация ритонавира в крови после приема доз от 350 мг/м^2 до 400 мг/м^2 2 раза/сут у детей сравнима с концентрацией ритонавира у взрослых, принимавших 600 мг (около 330 мг/м^2) 2 раза/сут.

У **пациентов пожилого возраста** фармакокинетика ритонавира при применении в дозе 100 мг в сочетании с лопинавиром или в более высоких дозах, но без ингибиторов протеазы не отличается у пациентов в возрасте 50-70 лет и у пациентов более молодого возраста.

В настоящее время отсутствуют данные о фармакокинетике ритонавира при применении у **пациентов с почечной недостаточностью**. Однако, поскольку ритонавир активно связывается с белком, маловероятно, что он будет в значительной степени выводиться при гемодиализе или перитонеальном диализе.

У **пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени** коррекции дозы препарата не требуется, поскольку действие ритонавира в дозе 400 мг при приеме 2 раза/сут соответствовало таковому действию у пациентов контрольной группы в дозе 500 мг 2 раза/сут. Достаточных данных о применении ритонавира у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени нет. Печеночная недостаточность легкой или средней степени не оказывает влияния на связывание ритонавира с белками плазмы крови.

Показания к применению:

— в составе комбинированной терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 3 лет.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— тяжелая степень почечной недостаточности;

— одновременное применение альфузозина, амиодарона, астемизола, бепридила, цизаприда, дигидроэрготамина, эргометрина, метилэргометрина, эрготамина, энкаинида, флекаинида, клозапина, пимозида, пропафенона, хинидина, терфенадина, мидазолама, триазолама, вориконазола, симвастатина, ловастатина, рифабутина, петидина, пироксикама, декстропропоксифена, фузидовой кислоты, дикалия клоразепата, эстазолама, диазепама, флуразепама, бупропиона, препаратов зверобоя продырявленного;

— детский возраст до 3 лет;

— повышенная чувствительность к ритонавиру и/или компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени, гепатитом, другими сопутствующими заболеваниями печени, при повышении активности печеночных ферментов.

Одновременное применение ритонавира с некоторыми антигистаминными, седативными, снотворными, антиаритмическими препаратами может привести к потенциально тяжелым и/или угрожающим жизни побочным эффектам вследствие возможного влияния ритонавира на метаболизм лекарственных препаратов в печени.

Способ применения и дозы:

Препарат следует принимать внутрь во время приема пищи.

У **взрослых** рекомендуемая доза составляет 600 мг (6 капс.) 2 раза/сут. Постепенное увеличение дозы Норвира в начальный период лечения может способствовать улучшению переносимости препарата.

Начальная доза составляет не менее 300 мг 2 раза/сут в течение первых 3-х дней, далее дозу увеличивают на 100 мг 2 раза/сут до 600 мг 2 раза/сут в течение периода времени, не превышающего 2-х недель. Не следует продолжать лечение ритонавиром в дозе 300 мг 2 раза/сут более 3 дней.

Следует информировать пациента о наиболее частых побочных реакциях (желудочно-кишечные расстройства средней и тяжелой степени, парестезии), которые могут уменьшаться в процессе лечения.

Комбинированные схемы лечения с двумя ингибиторами протеазы ВИЧ

Клинический опыт двойной терапии, предусматривающий применение терапевтических доз ритонавира в комбинации с другим ингибитором протеазы, ограничен. При планировании двойной терапии с применением ритонавира следует принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие и данные по безопасности применяемых лекарственных средств. Следует предусматривать применение комбинации двух ингибиторов протеазы с наименьшей перекрестной устойчивостью.

При одновременном применении ритонавира с саквинавиром следует провести тщательное титрование дозы, при этом начальная доза ритонавира составляет 300 мг 2 раза/сут.

При одновременном применении ритонавира с индинавиром также следует провести тщательное титрование дозы, начиная лечение с дозы ритонавира 200 мг 2 раза/сут, постепенно увеличивая ее в течение 2-х недель на 100 мг 2

раза/сут до 400 мг 2 раза/сут.

У **детей старше 3 лет** следует применять ритонавир в комбинации с другими антивирусными препаратами.

Рекомендуемая доза составляет 350-400 мг/м^2 2 раза/сут и не должна превышать 600 мг/м^2 2 раза/сут. Начальная доза составляет 250 мг/м^2, далее дозу увеличивают на 50 мг/м^2 2 раза/сут с интервалом 2-3 дня.

Если пациенты не переносят максимальную суточную дозу из-за побочного действия, назначают максимально переносимую дозу ритонавира в комбинации с другими противовирусными лекарственными средствами.

Площадь поверхности тела (BSA) рассчитывается по формуле: BSA (м^2)=корень квадратный из (рост в см×масса тела в кг)/3600.

Безопасность и эффективность ритонавира у **детей младше 3 лет** не установлена.

У **пациентов пожилого возраста** коррекции дозы препарата не требуется.

Побочное действие:

Наиболее часто у **взрослых** пациентов наблюдались астения, желудочно-кишечные (тошнота, диарея, рвота, отсутствие аппетита, боль в животе, нарушение вкуса) и неврологические расстройства, включая околоротовые и периферические парестезии.

Побочные явления, наблюдавшиеся более, чем у 2% пациентов при проведении клинических исследований II-III фазы, связь которых с приемом ритонавира возможна или не установлена:

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: беспокойство, бессонница, головокружение, головная боль, гиперестезии, парестезии, сонливость.

Со стороны дыхательной системы: усиление кашля, фарингит.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, диспепсия, отрыжка, метеоризм, изъязвления полости рта.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Со стороны обмена веществ: гиперлипидемия, снижение массы тела.

Дерматологические реакции: макуло-папулезная сыпь, зуд, высыпания на коже, потливость.

Прочие: лихорадка, боль, астения.

Побочные явления, наблюдавшиеся менее, чем у 2% пациентов при проведении клинических исследований II-III фазы, связь которых с приемом ритонавира возможна или не установлена:

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: нарушение сна, амнезия, афазия, атаксия, судороги, нарушение координации движений, невралгия, периферическая и сенсорная невропатия, паралич, потеря вкуса, тремор, нарушение полей зрения, нарушение обоняния, беспокойство, спутанность сознания, депрессия, эмоциональная неустойчивость, эйфория, галлюцинации, нервозность, личностные расстройства, аномалии мышления.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, коллапс, геморрагии, артериальная гипотензия, мигрень, периферические сосудистые нарушения, ортостатическая гипотензия, тахикардия, инфаркт миокарда, боль за грудиной.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, диспноэ, носовые кровотечения, икота, гиповентиляция, интерстициальная пневмония, поражения легких, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: нарушения стула, диарея с кровью, хейлит, колит, запор, дисфагия, эзофагит, гастрит, гастроэнтерит, желудочно-кишечные нарушения, желудочно-кишечные кровотечения, гингивит, илеит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, панкреатит, периодонтальные абсцессы, тенезмы, жажда, холангит, гепатит, гепатомегалия, поражение печени, печеночная недостаточность.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, гематурия, камни в почках, боль в области почек, никтурия, полиурия, пиелонефрит, уретрит, учащение мочеиспускания, задержка мочи, почечная недостаточность.

Со стороны органов чувств: нарушения зрения, амблиопия/неясное зрение, блефарит, диплопия, боль в глазах, воспаление радужной оболочки глаза, светобоязнь, увеит, патологические изменения на электроокулограмме, электроретинограмме; боль в ухе, нарушение слуха, повышенное образование ушной серы, шум в ушах, головокружение.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артроз, боль в спине, суставные нарушения, мышечные спазмы (судороги), мышечная слабость, миозит, боль в шее, ригидность мышц шеи, судорожные подергивания (тик),

нарушение походки.

Со стороны эндокринной системы: сахарный диабет.

Со стороны репродуктивной системы: импотенция, снижение либидо.

Со стороны системы кроветворения: анемия, экхимоз, лейкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: авитаминоз, кахексия, дегидратация, отеки, глюкозурия, подагра, гиперхолестеринемия, периферические отеки, перераспределение/накопление жира в тканях.

Дерматологические реакции: акне, контактный дерматит, сухость кожи, экзема, отек лица, фолликулит, контагиозный моллюск, фотосенсибилизация, псориаз, себорея, крапивница, везикулобуллезная сыпь.

Прочие: аллергические реакции, боль в грудной клетке, озноб, гриппоподобный синдром, недомогание, гипотермия.

Побочные явления, зарегистрированные при маркетинговом опыте применения ритонавира:

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: судороги, связь которых с приемом ритонавира не установлена.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда.

Со стороны репродуктивной системы: меноррагия.

Со стороны обмена веществ: дегидратация, обычно связанная с желудочно-кишечными расстройствами (иногда сопровождалась артериальной гипотензией, обмороком или почечной недостаточностью).

Со стороны лабораторных показателей: повышение/понижение содержания глюкозы (<1%), натрия, калия, хлоридов, общего кальция, магния; повышение креатинина (<1%), неорганического фосфора (<1%), мочевой кислоты (2%), общего билирубина (1%), ЩФ (1%), АСТ (4%), АЛТ (6%), ЛДГ (<1%), триглицеридов (7%), ГГТП (12%), амилазы (2%), КФК (8%); числа лейкоцитов (1-16%), числа нейтрофилов (1-3%), числа эозинофилов (2%), протромбинового времени (1%), АЧТВ (<1%), уменьшение содержания гемоглобина (3%), гематокрита (8%), альбумина (<1%), числа тромбоцитов (<1%).

Характер наблюдаемых побочных явлений у **детей** был сходным с таковым у взрослых пациентов. Рвота, диарея и кожная сыпь/аллергия были единственными связанными с приемом препарата побочными явлениями средней и тяжелой степени, наблюдаемыми более, чем у 2% детей, принимавших ритонавир.

Следующие изменения лабораторных показателей 3-4 степени наблюдались более, чем у 3% детей, получавших лечение ритонавиром в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами обратной транскриптазы: нейтропения (9%), повышение амилазы (7%), тромбоцитопения (5%), анемия (4%) и повышение АСТ(3%).

Передозировка:

Наблюдения острой передозировки у человека ограничены.

Симптомы: у пациента, принимавшего 1500 мг/сут ритонавира в течение двух дней, наблюдались парестезии, прекратившиеся с уменьшением дозы препарата. В другом случае сообщалось о развитии почечной недостаточности, сопровождавшейся эозинофилией.

Лечение: заключается в проведении поддерживающих мероприятий, включая наблюдение за жизненно важными показателями и состоянием пациента. Рекомендуется промывание желудка через зонд и введение активированного угля. Специфического антидота не существует. Поскольку ритонавир интенсивно метаболизируется печенью и в значительной степени связывается с белками плазмы крови, для удаления большого количества препарата диализ будет неэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

В настоящее время отсутствуют адекватные данные по применению ритонавира у беременных женщин.

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

ВИЧ-инфицированным женщинам не следует кормить грудью своих детей, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Препараты, являющиеся индукторами CYP3A: фенобарбитал, карбамазепин, дексаметазон, фенитоин, рифампицин и рифабутин, приводят к повышению клиренса ритонавира, вследствие чего уменьшается его концентрация в плазме крови.

Рифампицин приводит к снижению AUC и C_{max} ритонавира, в то время как кларитромицин и флуконазол повышают значения указанных параметров, а диданозин и зидовудин не влияют на них. Флуоксетин повышает AUC ритонавира, но на его C_{max} влияния не оказывает.

При курении табака AUC ритонавира уменьшается на 18%.

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, что может потребовать увеличения дозировки препаратов, биотрансформирующихся под действием этого фермента, вследствие снижения их эффективности при одновременном применении.

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

Статистически значимо понижается C_{max} алпразолама (16%) и его седативный эффект при одновременном применении с ритонавиром. Могут наблюдаться также незначительные психомоторные нарушения.

При одновременном применении с ритонавиром повышается концентрация ампренавира.

Буспирон в первую очередь метаболизируется CYP3A4, поэтому его концентрация может значительно повышаться, вследствие чего рекомендуется снижение дозы буспирона при одновременном применении с ритонавиром.

Метаболизм значительно ингибируется, вследствие чего C_{max} кларитромицина увеличивается на 31%, C_{min} - на 182% и AUC на 77%. Практически полностью подавляется образование 14-гидроксикларитромицина (основной метаболит кларитромицина). Из-за большого терапевтического диапазона действия кларитромицина нет необходимости снижения его дозы у пациентов с нормальной функцией почек. Для пациентов с почечной недостаточностью следует скорректировать дозу: при КК 30-60 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 50%, при КК<30 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 75%. Дозы кларитромицина >1 г/сут не следует назначать в сочетании с ритонавиром.

Делавирдин - ингибитор CYP3A4-метаболизируемых препаратов. Увеличивает равновесные C_{max} и AUC ритонавира на 50% и 75% соответственно, вследствие чего требуется снижение дозы ритонавира. В свою очередь ритонавир не оказывает воздействия на фармакокинетику делавирдина.

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

Ритонавир понижает равновесные C_{max} и AUC диданозина на 16% и 13% соответственно. Во избежание несовместимости рекомендуется применять препараты с интервалом не менее, чем в 2.5 ч.

Одновременное применение ритонавира (300 мг каждые 12 ч) и дигоксина приводит к значительному повышению уровня дигоксина. Следует соблюдать осторожность, осуществляя адекватный мониторинг уровня дигоксина в плазме.

В капсулах с ритонавиром содержится 12% этанола, поэтому следует избегать комбинации ритонавира с дисульфирамом или препаратами, обладающими подобным дисульфираму действием, например, с метронидазолом.

При одновременном применении с ритонавиром равновесная AUC эфавиренза увеличивалась на 21%. В связи с этим на 17% увеличивалась AUC ритонавира.

Одновременное применение ритонавира и флутиказона пропионата приводит к увеличению концентрации флутиказона пропионата.

Предполагается, что применение ритонавира в сочетании с фузидовой кислотой увеличивает концентрацию как фузидовой кислоты, так и ритонавира в плазме.

Не следует принимать зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) в комбинации с ритонавиром, поскольку концентрация ритонавира в плазме понижается вследствие индукции CYP3A4. В результате чего понижается терапевтическая эффективность и развивается устойчивость к ритонавиру.

Ритонавир ингибирует метаболизм индинавира, протекающий с участием CYP3A, и приводит к увеличению концентрации индинавира в плазме. Риск нефролитиаза может увеличиваться при сочетании ритонавира с индинавиром в дозах, равных или превышающих 800 мг 2 раза/сут. Необходимо поддержание адекватной гидратации пациентов и проведение контроля за их состоянием.

Одновременное применение ритонавира с кетоконазолом (200 мг/сут) выражалось в заметном подъеме уровней кетоконазола в плазме: средняя AUC_{0-24} увеличивалась на 244% и C_{max} - на 55%. Средний $T_{1/2}$ кетоконазола увеличивался с 2.7 до 13.2 ч. Средние значения AUC_{0-24} и C_{max} 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/сут не следует применять в сочетании с ритонавиром. Рекомендуется снижать дозы кетоконазола.

Одновременное применение ритонавира с метадоном вызывало снижение концентрации метадона. Может потребоваться увеличение дозы метадона.

Взаимодействие между ритонавиром и нелфинавиром, вероятно, происходит как с ингибированием, так и с индукцией изоферментов системы цитохрома P450. Одновременно со значительным увеличением концентрации M8 (основного активного метаболита нелфинавира), концентрация самого нелфинавира увеличивается в меньшей степени.

Одновременное применение ритонавира с комбинированными формами этинилэстрадиола (для приема внутрь или в форме пластыря) выражалось в снижении средней AUC этинилэстрадиола на 32%, а C_{max} - на 40%. Следует увеличить дозы контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, или использовать альтернативные методы контрацепции.

Одновременное применение рифабутина с ритонавиром приводит к многократному (от 4 до 35 раз) увеличению AUC рифабутина и его активного метаболита 25-О-дезацетил рифабутина соответственно, что имеет клиническое значение. 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.

Данные исследований фармакокинетики у пациентов указывают на то, что одновременное применение саквинавира с ритонавиром вызывает многократное увеличение концентрации саквинавира в крови (AUC, 17-кратное увеличение). Длительная комбинированная терапия в дозах >400 мг 2 раза/сут каждого препарата сопровождалась увеличением частоты побочных реакций. Не следует назначать саквинавир и ритонавир вместе с рифампицином из-за риска тяжелого гепатотоксического действия, проявляющегося повышением уровня печеночных трансаминаз.

Рекомендуется с осторожностью использовать сильденафил пациентам, принимающим ритонавир. Прием сильденафила в комбинации с ритонавиром вызывает значительное (11-кратное) увеличение AUC сильденафила в плазме, в связи с чем повышается риск развития побочных реакций, ассоциированных с сильденафилом (в т.ч. артериальная гипотензия, обморок, нарушения зрения, длительная эрекция).

Тадалафил в комбинации с ритонавиром следует применять с осторожностью, в уменьшенных дозах - не >10 мг каждые 72 ч с усиленным наблюдением за развитием нежелательных явлений.

Варденафил в комбинации с ритонавиром следует применять с осторожностью, в уменьшенных дозах - не >2.5 мг каждые 72 ч с усиленным наблюдением за развитием нежелательных явлений.

Одновременное применение ритонавира с комбинацией сульфаметоксазол/триметоприм вызывало 20% снижение AUC сульфаметоксазола и 20% увеличение AUC триметоприма. Коррекции дозировки сульфаметоксазола/триметоприма во время терапии ритонавиром обычно не требуется.

Может потребоваться увеличение дозы теофиллина, поскольку применение в комбинации с ритонавиром вызывало снижение AUC теофиллина на 43%.

Одновременное применение ритонавира и тразодона может увеличивать концентрацию тразодона. Наблюдались такие нежелательные явления, как тошнота, головокружение, артериальная гипотензия и обморок. Следует соблюдать осторожность при назначении тразодона в комбинации с ритонавиром: может потребоваться уменьшение дозы тразодона.

Одновременное применение ритонавира по 400 мг каждые 12 ч уменьшает AUC вориконазола в равновесном состоянии в среднем на 82%. Совместное назначение этих препаратов не рекомендуется.

Концентрация варфарина может меняться при одновременном применении вместе с ритонавиром. Рекомендуется контролировать показатели свертываемости крови.

При одновременом применении ритонавир снижал C_{max} и AUC зидовудина примерно на 27% и 25% соответственно. Однако изменения дозы зидовудина при применении с ритонавиром не требуется.

Ритонавир приводит к значительному увеличению AUC (≥3 раза) следующих препаратов: алфетанил, амиодарон, аторвастатин, бромокриптин, буспирон, верапамил, дексаметазон, дилтиазем, индинавир, израдипин, итраконазол, карбамазепин, кетоконазол, лидокаин, ловастатин, лоратадин, миконазол, нефазодон, никардипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, нифедипин, рифабутин, саквинавир, сертралин, симвастатин, сиролимус, такролимус, тамоксифен, фелодипин, фентанил, флутиказон, фузидовая кислота, хинин, циклоспорин, эритромицин.

Ритонавир приводит к умеренному увеличению AUC (в 1.5-3 раза) препаратов: амитриптилин, бупропион, венлафаксин, винбластин, винкристин, галоперидол, гидрокодон, дезипрамин, дексфенфлурамин, диазепам, дизопирамид, дронабинол, золпидем, имипрамин, кларитромицин, кломипрамин, клоназепам, дикалия клоразепат, мапротилин, мексилетин, метамфетамин, метопролол, нортриптилин, оксикодон, ондансетрон, паклитаксел, пароксетин, пенбутолол, перфеназин, пиндолол, преднизолон, декстропропоксифен, рисперидон, тиоридазин, тразодон, трамадол, тримипрамин, флуоксетин, флуразепам, хлорпромазин, эстазолам, этопозид, этосуксимид.

Ритонавир приводит к умеренному увеличению или уменьшению AUC препаратов: глибурид, глимеприд, глипизид, диклофенак, ибупрофен, индометацин, ифосфамид, ланзопразол, лозартан, омепразол, пироксикам, прогуанил,

пропранолол, толбутамид, флурбипрофен, циклофосфамид.

При одновременном применении с ритонавиром возможно уменьшение AUC препаратов: атовахон, гидроморфон, дивалпрекс, дифеноксилат, кетопрофен, кеторолак, клозапин, клофибрат, кодеин, ламотриджин, лоперамид, лоразепам, петидин, метадон, метоклопрамид, морфин, напроксен, оксазепам, пропофол, темазепам, теофиллин, фенитоин, этинилэстрадиол.

Особые указания и меры предосторожности:

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

Лечение ритонавиром в виде монотерапии или в комбинации с саквинавиром приводит к значительному увеличению концентрации триглицеридов и общего холестерина. Определение триглицеридов и холестерина следует проводить перед началом лечения ритонавиром и с периодическими интервалами во время него, должна быть назначена соответствующая терапия в случае нарушения этих показателей.

У пациентов с гемофилией типа А или В, получающих лечение ингибиторами протеазы, отмечались случаи усиления кровотечения, включая спонтанное образование кожных гематом и гемартроза. Некоторым пациентам был назначен дополнительный фактор VIII. Более, чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеазы было продолжено или возобновлено. Хотя причинная связь установлена, механизм взаимодействия неизвестен.

У пациентов, получающих АРВТ, наблюдается перераспределение/накопление жира в теле с отложением его в области спины и шеи ("горб буйвола"), уменьшением жировых отложений на лице и конечностях, увеличением грудных желез и "кушингоидной" внешностью.

Синдром восстановления иммунной системы был описан у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих комбинированную АРВТ, включающую ритонавир. Во время начальной фазы АРВТ у пациентов могут обостряться ранее бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции (в т.ч. вызванные Micobacterium avium, цитомегаловирусом, пневмония, вызванная Pneumocystis carinii, туберкулез), которые могут потребовать дальнейшего наблюдения и лечения.

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

У пациентов, принимающих ритонавир в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, встречается 5-кратное повышение печеночных трансаминаз, клинические проявления гепатита и желтуха. Риск повышения трансаминаз наблюдается у пациентов, имеющих гепатит В или С. Поэтому пациентам с заболеваниями печени, изменением печеночных ферментов или гепатитом, следует назначать ритонавир с осторожностью.

Имеются сообщения о нарушении функции печени, причем в нескольких случаях с летальным исходом. Последние, как правило, наблюдались у пациентов, принимающих большое количество сопутствующих препаратов и/или имеющих позднюю стадию СПИД. Наличия определенной причинной взаимосвязи с приемом ритонавира не было установлено.

У некоторых пациентов, получающих терапию ритонавиром, наблюдался панкреатит с гипертриглицеридемией. Сообщается о случаях с летальным исходом. У пациентов на поздней стадии СПИД риск повышения триглицеридов и панкреатита возрастает. Панкреатит следует заподозрить при наличии характерных клинических симптомов (тошнота, рвота, боль в животе) или изменения лабораторных показателей (в т.ч. повышенные уровня липазы или амилазы в сыворотке). Пациенты, у которых наблюдаются эти признаки или симптомы, должны быть обследованы, и, если установлен диагноз панкреатита, терапия ритонавиром должна быть прекращена.

Сообщалось о впервые возникшем сахарном диабете, утяжелении имеющегося сахарного диабета и гипергликемии у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию ингибиторами протеазы. Некоторым пациентам для лечения этих состояний требовалось назначение или коррекция дозы инсулина или гипогликемических препаратов для приема внутрь. В некоторых случаях развивался диабетический кетоацидоз. Иногда гипергликемия сохранялась и после отмены ингибиторов протеазы. Причинная взаимосвязь между этими явлениями и терапией ингибиторами протеазы не была установлена.

Системные кортикостероидные эффекты, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников, были описаны при одновременном назначении ритонавира с ингаляционным или интраназальным флутиказоном пропионатом. Развитие похожих симптомов при совместном использовании ритонавира с другими ингаляционными ГКС, которые метаболизируются сходно с флутиказоном (будезонид) не может быть исключено. Следует соблюдать особую осторожность при одновременном применении ритонавира и любого из вышеупомянутых ингаляционных или интраназальных ГКС.

Метаболизм ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатина, ловастатина) значительно зависит от метаболизма изофермента CYP3A, таким образом одновременное применение ритонавира с симвастатином или ловастатином не

рекомендуется из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз. Необходимо также соблюдать осторожность и уменьшать дозировки при одновременном назначении аторвастатина, который метаболизируется изоферментом CYP3A4 в меньшей степени. В случае, если пациенту показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется использовать правастатин или флувастатин.

Основываясь на результатах исследования лекарственного взаимодействия с кетоконазолом, другим мощным ингибитором CYP3A4, и альфузозином, в присутствии ритонавира (600 мг 2 раза/сут), следует ожидать значительного увеличения воздействия альфузозина. Поэтому альфузозин не следует назначать вместе с ритонавиром.

Сообщается, что 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 риск гепатотоксического действия этих препаратов у них повышен.

При одновременном применении с ритонавиром повышается концентрация в плазме дикалия клоразепата, диазепама, эстазолама, флуразепама, мидазолама и триазолама, поэтому возрастает риск чрезмерного седативного действия и угнетения дыхания.

Использование в педиатрии

У **детей старше 3 лет** следует применять ритонавир в комбинации с другими антивирусными препаратами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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.

При нарушениях функции почек

Противопоказано применение препарата при тяжелой степени почечной недостаточности.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени, гепатитом, другими сопутствующими заболеваниями печени, при повышении активности печеночных ферментов.

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста** коррекции дозы препарата не требуется.

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан детям до 3 лет.

У **детей старше 3 лет** следует применять ритонавир в комбинации с другими антивирусными препаратами.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать.

Открытый флакон может храниться без холодильника при температуре не выше 25°С в течение 30 дней.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Norvir