Инструкция по применению
Реатаз капсулы 200мг N60

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Соединенные Штаты Америки
Производитель: Бристол-Майерс
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Атазанавир
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 200 мг

Описание

Противовирусный препарат, активный в отношении ВИЧ

Действующее вещество

Атазанавир

Состав

атазанавира сульфат 227.8 мг, что соответствует содержанию атазанавира 200 мг
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 109.6 мг, кросповидон - 21.6 мг, магния стеарат - 1.4 мг. Состав оболочки капсулы: титана диоксид, желатин, вода, лак алюминиевый на основе индигокармина (FD&C №2). Состав белых чернил: шеллак, титана диоксид, изопропанол, аммония гидроксид, изопропанол, н-бутанол, симетикон.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства атазанавира оценивались у здоровых взрослых добровольцев и ВИЧ-инфицированных больных. Всасывание При длительном приеме Реатаза в дозе 400 мг 1 раз/сут одновременно с приемом легко усвояемой пищей Cmax атазанавира в плазме устанавливалась примерно через 2.7 ч после приема. Css атазанавира достигается между 4 и 8 сутками приема. Применение Реатаза вместе с пищей улучшает его биодоступность и уменьшает фармакокинетическую вариабельность. Применение комбинации Реатаз®/ритонавир с пищей улучшает биодоступность атазанавира. Распределение Связывание атазанавира с белками плазмы составляет 86%. Степень связывания с белками не зависит от концентрации. В аналогичной степени атазанавир связывается с альфа1-гликопротеином и альбумином. Атазанавир определяется в спинномозговой и семенной жидкости. Метаболизм В основном атазанавир метаболизируется изоферментом CYP3A4 с образованием окисленных метаболитов. Метаболиты выделяются в желчь, как свободном виде, так и в виде глюкуронидов. Незначительная часть атазанавира метаболизируется путем N-дезалкилирования и гидролиза. Выведение После однократного применения 14C-атазанавира в дозе 400 мг в кале и моче определялось соответственно 79% и 13% от общей радиоактивности. Доля неизмененного лекарственного средства в кале и моче составляла соответственно около 20% и 7%. Средний T1/2 атазанавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных взрослых составлял около 7 ч при применении атазанавира в дозе 400 мг/сут вместе с легкоусвояемой пищей.

Показания

— ВИЧ-1-инфекция в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у пациентов, ранее получавших или не получавших антиретровирусную терапию.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь в составе комбинированной терапии. Решение о начале терапии принимает врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции. Эффективность и безопасность применения препарата Реатаз® в комбинации с ритонавиром в суточной дозе более 100 мг не изучена, использование доз ритонавира, превышающих 100 мг/сут, может изменить профиль безопасности препарата Реатаз®, поэтому оно не рекомендуется. Взрослые Режим дозирования для пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию: Реатаз® 400 мг 1 раз/сут во время еды или Реатаз® 300 мг и ритонавир 100 мг 1 раз/сут во время еды. Режим дозирования для пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию: Реатаз® 300 мг и ритонавир 100 мг 1 раз/сут во время еды. Применение препарата Реатаз® без

ритонавира не рекомендуется для пациентов с неблагоприятным вирусологическим исходом ранее проведенной антиретровирусной терапии. Дети Дозы препарата Реатаз® для детей в возрасте 6 лет и страше рассчитываются по массе тела (как указано в таблице). Дозы для детей не должны превышать дозы, применяемые для лечения взрослых пациентов. Реатаз® в форме капсул назначают детям в комбинации с ритонавиром (в форме каппсул или таблеток). Оба препарата следует принимать одновременно, 1 раз/сут во время еды. Таблица. Расчет доз препарата Реатаз® для детей по массе тела Масса тела (кг) Доза препарата Реатаз® (мг) Доза ритонавира (мг) ⩾ 15 ⩾ 20 ⩾ 40 300 100 Детям в возрасте 13 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, ранее не получавшим антиретровирусную терапию и не переносящим ритонавир, назначают Реатаз® (без ритонавира) в дозе 400 мг/сут во время еды. Для пациентов с почечной недостаточностью, не находящихся на гемодиализе, коррекция дозы не требуется. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусную терапию, Реатаз® в дозе 300 мг назначают только в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг. Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию Реатаз® назначать не следует. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Реатаз® без ритонавира пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. При печеночной недостаточности средней степени, рекомендуется снизить дозу до 300 мг 1 раз/сут. Не следует применять Реатаз® (при любых режимах дозирования) при тяжелой степени печеночной недостаточности. Применение препарата Реатаз® в комбинации с ритонавиром у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось, поэтому данную комбинацию не следует использовать у этих пациентов. Клинические исследования препарата не включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше. Основываясь на фармакокинетических данных, коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется. Комбинированная терапия Диданозин: диданозин следует принимать натощак, а Реатаз® во время приема пищи, поэтому при комбинированной терапии рекомендуется принимать диданозин через 2 ч после приема препарата Реатаз® с пищей. Тенофовир: рекомендуется применение комбинации Реатаз® 300 мг и ритонавир 100 мг совместно с тенофовиром 300 мг (все препараты следует принимать 1 раз/сут во время приема пищи). Применение препарата Реатаз® (без ритонавира) совместно с тенофовиром не рекомендуется.

Противопоказания

тяжелая печеночная недостаточность при любых режимах дозирования, комбинация Реатаз®/ритонавир у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, одновременный прием Реатаза с астемизолом, терфенадином, цизапридом, пимозидом, бепридилом, хинидином, триазоламом, мидазоламом (для приема внутрь), производными эрготамина (особенно эрготамином, дигидроэрготамином, эргометрином, метилэргометрином), препаратами зверобоя продырявленного, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатином, ловастатином), индинавиром, иринотеканом, рифампицином, алфузосином, силденафилом (при его назначении для лечения легочной артериальной гипертензии), салметеролом, одновременный прием комбинации Реатаз®/ритонавир совместно с хинидином, возраст до 6 лет, повышенная чувствительность к атазанавиру или любому другому компоненту препарата. С осторожностью следует назначать препарат при сахарном диабете, гипергликемии, дислипидемии, гипербилирубинемии, нефролитиазе, вирусных гепатитах, хроническом активном гепатите, печеночной нгедостаточности легкой и средней степени тяжести (для атазанавира), гемофилии А и В, синдроме врожденного удлинения интервала PR, синдроме врожденного удлинения интервала QT, повышенной кислотности желудочного сока, совместном применении с невирапином, эфавирензом, ГКС.

Применение при беременности и кормлении грудью

Реатаз® следует применять при беременности, только если потенциальная польза применения у матери превышает потенциальный риск для плода. При беременности следует применять комбинацию препарата Реатаз® в дозе 300 мг вместе с ритонавиром в дозе 100 мг 1 раз/сут. Коррекция дозы обычно не требуется, однако для женщин, ранее не получавших антиретровирусную терапию, во II и III триместрах беременности, если Реатаз® назначают совместно с тенофовиром или блокаторами гистаминовых H2-рецепторов, рекомендуемая доза препарата Реатаз® составляет 400 мг совместно с ритонавиром в дозе 100 мг 1 раз/сут. Данных по одновременному применению препарата Реатаз®, тенофовира и блокаторов гистаминовых H2-рецепторов у беременных женщин, ранее получавших антиретровирусную терапию, недостаточно. В послеродовом периоде не требуется коррекция дозы, однако следует обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациенткой на предмет выявления побочных реакций, т.к. возможно повышение концентрации препарата в плазме крови в течение первых 2 месяцев после родов. Неизвестно, способствует ли применение препарата матерью при беременности развитию физиологической гипербилирубинемии и желтухи у новорожденного, поэтому следует обеспечить тщательный контроль в предродовом периоде. Также нет данных о том, проникает ли атазанавир в грудное молоко. В связи с возможностью передачи ВИЧ от матери ребенку с грудным молоком, а также ввиду риска развития серьезных побочных эффектов у ребенка, кормить грудью при применении препарата не следует.

Побочные действия

Наиболее частыми побочными реакциями любой степени тяжести, отмечавшимися при применении препарата Реатаз® и одного или нескольких нуклеозидных, нуклеотидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с частотой более 10% и, возможно, связанными с терапией, были: тошнота (20%), желтуха (13%) и диарея (10%). Желтуха отмечалась спустя несколько дней или месяцев после начала лечения и менее чем у 1% пациентов приводила к отмене препарата. Липодистрофия средней или тяжелой степени, отмечавшаяся при приеме препарата Реатаз® и одного или более нуклеозидных, нуклеотидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, и, возможно связанная с лечением, отмечалась у 5% пациентов. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто - головная боль, нечасто - периферическая невропатия, головокружение, потеря памяти, сонливость, беспокойство, депрессия, нарушения сна, изменение характера сновидений, бессонница, нарушение ориентации. Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, нечасто - анорексия, повышенный

аппетит, сухость во рту, извращение вкуса, метеоризм, гастрит, панкреатит, афтозный стоматит, вздутие живота. Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто - холелитиаз, нечасто - гепатит, редко - гепатоспленомегалия, постмаркетинговые данные (частота не установлена) - холелитиаз, холецистит, холестаз. Со стороны кожных покровов: часто - сыпь, нечасто - облысение, зуд, крапивница, редко - вазодилатация, везикуло-буллезная сыпь, экзема. Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - артралгия, мышечная атрофия, миалгия, редко - миопатия. Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - гематурия, учащенное мочеиспускание, протеинурия, нефролитиаз, редко - боли в области почек. Со стороны обмена веществ: нечасто - снижение массы тела, увеличение массы тела, постмаркетинговые данные (частота не установлена) - гипергликемия, сахарный диабет. Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - повышение АД, обморок, редко - отеки, учащенное сердцебиение, постмаркетинговые данные (частота не установлена) - AV-блокада II и III степени, удлинение интервала QTc, сердечные аритмии типа "пируэт". Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка. Со стороны репродуктивной системы: нечасто - гинекомастия. Со стороны организма в целом: часто - общая слабость, усталость, желтушность склер, нечасто - боли в груди, лихорадка, общее недомогание, аллергические реакции. Имеются отдельные случаи кровотечений, спонтанных кожных реакций и гемартрозов у пациентов с гемофилией типа А и В при применении ингибиторов протеазы. Лабораторные показатели: наиболее распространенным отклонением лабораторных показателей у пациентов, получавших лечение, в состав которого входили Реатаз® и один или более нуклеозидных, нуклеотидных и не нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, было повышение общего билирубина (87%), особенно непрямого (несвязанного) билирубина в сыворотке крови. Другие значимые отклонения лабораторных параметров отмечались у ≥2% больных: повышение активности креатинфосфокиназы (7%), повышение активности АЛТ (5%), снижение количества нейтрофильных лейкоцитов (5%), активности АСТ (3%), увеличение активности липазы (3%). Отмена лечения ввиду развития побочных эффектов потребовалась у 5% пациентов, как получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию. Дети Профиль безопасности препарата Реатаз® у детей в возрасте 6 лет и старше сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Наиболее часто: кашель, повышение температуры тела, желтуха, желтушность склер, сыпь, рвота, диарея, головная боль, периферические отеки, боли в конечностях, заложенность носа, болезненность при глотании, одышка, жидкие выделения из носа. В редких случаях: асимптоматическая AV-блокада II степени. Со стороны лабораторных показателей: наиболее распространенные отклонения 3 и 4 степени - повышение общего билирубина (≥ 3.2 мг/дл, 58%), нейтропения (9%) и гипогликемия (4%).

Передозировка

В ходе клинических испытаний прием здоровыми добровольцами доз препарата до 1200 мг однократно не сопровождался какими-либо нежелательными явлениями. Единственный случай передозировки препарата ВИЧ-инфицированным пациентом, принявшим 29.2 г препарата (доза, в 73 раза превышающая рекомендованную дозу 400 мг), сопровождался бессимптомной блокадой обеих ножек пучка Гиса и удлинением интервала PR. Данные признаки по ЭКГ исчезли спонтанно. Ожидаемыми симптомами передозировки препарата являются желтуха без изменений результатов печеночных тестов (из-за повышения концентрации непрямого билирубина) и нарушение сердечного ритма (удлинение интервала PR). Лечение: при передозировке препарата Реатаз® следует осуществлять контроль основных физиологических показателей, вести наблюдение за общим состоянием пациента, контролировать ЭКГ, назначить промывание желудка, вызвать рвоту для удаления остатков препарата, прием активированного угля. Диализ неэффективен для выведения препарата из организма, т.к. атазанавир характеризуется интенсивным метаболизмом в печени и высокой степенью связывания с белками. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими препаратами

Атазанавир метаболизируется в печени при участии изоферментов системы цитохрома Р450 и является ингибитором CYP3A4. Совместное применение препарата Реатаз® и других препаратов, метаболизирующихся, главным образом, CYP3A4 (например, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессанты и ингибиторы ФДЭ) может привести к увеличению в плазме концентрации одного из них и вызвать усиление или пролонгирование его терапевтических и побочных эффектов. Совместное применение препарата Реатаз® и препаратов, индуцирующих CYP3A4 (рифампицин), может привести к снижению концентрации атазанавира в плазме и снижению его терапевтического эффекта. Совместное применение Реатаза и препаратов, ингибирующих CYP3A4, может привести к увеличению концентрации атазанавира в плазме. Выраженность CYP3A4-опосредованного взаимодействия атазанавира с другими препаратами (изменение эффекта атазанавира или изменение эффекта другого препарата) может изменяться при приеме препарата Реатаз® с ритонавиром, мощным ингибитором CYP3A4. Для полноты информации о взаимодействии лекарственных препаратов с ритонавиром следует ознакомиться с инструкцией по применению ритонавира. Препараты, которые не следует назначать совместно с препаратом Реатаз® Хинидин: применение вместе с комбинацией Реатаз®/ритонавир противопоказано в связи с риском развития серьезных и угрожающих жизни аритмий. Рифампицин: при совместном применении атазанавира с рифампицином значительно снижается концентрация атазанавира в

плазме крови, что ведет к снижению терапевтической эффективности и развитию резистентности к препарату Реатаз®. Одновременное применение атазанавира и рифампицина противопоказано. Иринотекан: атазанавир ингибирует УГТ и может оказывать влияние на метаболизм иринотекана, вызывая повышение его токсичности, поэтому совместное применение с атазанавира с иринотеканом противопоказано. Бепридил: в связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов совместное применение с препаратом Реатаз® противопоказано. Производные эрготамина (дигидроэрготамин, эрготамин, эргометрин, метилэргометрин): в связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов совместное применение с препаратом Реатаз® противопоказано. Проявления острой токсичности производных эрготамина: периферический вазоспазм, ишемия конечностей. Цизаприд: в связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов (аритмия) совместное применение с препаратом Реатаз® противопоказано. Ловастатин, симвастатин: повышенный риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Ингаляционные бета2-адреномиметики (салметерол): повышенный риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, свойственных салметеролу, в т.ч. удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, синусовая тахикардия. Совместное применение салметерола и препарата Реатаз® не рекомендуется. Пимозид: в связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов (аритмия) совместное применение с препаратом Реатаз® противопоказано. Индинавир: комбинированное применение с препаратом Реатаз® не рекомендуется, т.к. оба препарата могут вызывать гипербилирубинемию. Мидазолам, триазолам: совместное применение с препаратом Реатаз® противопоказано в связи с возможностью повышения концентрации мидазолама/триазолама и высоким риском продления седативного эффекта и угнетения дыхания. Варфарин: при совместном применении с препаратом Реатаз® повышается риск развития тяжелых, угрожающих жизни кровотечений, поэтому данная комбинация не рекомендуется. Препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum): комбинация с препаратом Реатаз® противопоказана, т.к. концентрация атазанавира в плазме может снижаться, приводя к утрате терапевтического действия и развитию резистентности. Для приведенных ниже препаратов может потребоваться изменение режима дозирования в связи с ожидаемым взаимодействием. Антиретровирусные средства для лечения ВИЧ Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы Диданозин: применение покрытых кишечнорастворимой оболочкой капсул диданозина вместе с препаратом Реатаз® или с препаратами Реатаз® и/или ритонавир и пищей уменьшает биодоступность диданозина. Диданозин следует принимать через 2 ч после приема препарата Реатаз®. Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы Тенофовир: тенофовир снижает активность атазанавира при одновременном применении.

Атазанавир увеличивает концентрацию тенофовира в плазме крови. Высокие концентрации тенофовира могут усиливать побочные эффекты, связанные с приемом тенофовира, в т.ч. действие на функцию почек, поэтому следует осуществлять мониторинг побочных эффектов тенофовира у пациентов. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы Эфавиренз: комбинированная терапия препаратами Реатаз® и эфавиренз приводит к уменьшению эффекта препарата Реатаз®, поэтому ее следует избегать. Если применение данной комбинации абсолютно необходимо, разрешается ее использовать только у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. При этом Реатаз® 400 мг и ритонавир 100 мг назначают в виде однократной дозы во время еды, а эфавиренз 100 мг - натощак, перед сном. Невирапин: невирапин, являясь индуктором CYP3A4, снижает действие атазанавира. Кроме того, из-за увеличения концентрации невирапина возрастает его токсичность, поэтому данная комбинация не рекомендуется. Ингибиторы протеазы ВИЧ Боцепривир: при совместном применении препарата Реатаз® 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз/сут с боцепривиром в дозе 800 мг 3 раза/сут концентрация атазанавира в крови снижается, в то время как концентрация боцепривира существенно не изменяется. Саквинавир (мягкие желатиновые капсулы): эффект саквинавира возрастает при совместном приеме с препаратом Реатаз®. Данных, позволяющих дать соответствующие рекомендации по дозированию данной комбинации, нет. Ритонавир: при совместном применении с препаратом Реатаз® концентрация атазанавира увеличивается. Другие ингибиторы протеазы ВИЧ: одновременное применение комбинации Реатаз®/ритонавир с другими ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется. Другие препараты Антациды и буферные препараты При совместном применении с антацидными и буферными препаратами снижается концентрация атазанавира в плазме крови. Реатаз® следует назначать за 2 ч до или через 1 ч после приема таких препаратов. Антиаритмические препараты Амиодарон, лидокаин (при парентеральном введении), хинидин: при одновременном применении с препаратом Реатаз® возможно увеличение их концентраций. Прием в таких сочетаниях требует повышенной осторожности, рекомендуется следить за концентрацией этих препаратов в плазме. Комбинация Реатаз®/ритонавир противопоказана для совместного применения с хинидином из-за возможности возникновения серьезных или угрожающих жизни реакций (аритмия). Бета-адреноблокаторы Атенолол: при одновременном применении препарата Реатаз® с бета-адреноблокаторами клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не ожидается, поэтому коррекции режима дозирования не требуется. Блокаторы медленных кальциевых каналов Дилтиазем: совместное применение с препаратом Реатаз® приводит к усилению действия дилтиазема и его метаболита - дезацетилдилтпазема. Рекомендуется снижение дозы дилтиазема на 50% и контроль ЭКГ. Фелодипин, нифедипин, никардипин и верапамил: следует соблюдать осторожность при

совместном применении, необходимо титрование дозы блокаторов кальциевых каналов, контроль ЭКГ. Антагонисты рецепторов эндотелина Бозентан: бозентан метаболизируется посредством изофермента CYP3A4, являясь его индуктором. Концентрация атазанавира в плазме может снижаться при одновременном применении препарата Реатаз® с бозентаном, но без ритонавира. В связи с этим комбинация Реатаз®/бозентан может применяться только с ритонавиром. Ниже приводятся режимы дозирования: 1.Назначение бозентана пациентам, принимающим Реатаз®/ритонавир в течение не менее 10 суток: бозентан в дозе 62.5 мг 1 раз/сут или через день (в зависимости от индивидуальной переносимости). 2. Назначение комбинации Реатаз®/ритонавир пациентам, принимающим бозентан: прекратить прием бозентана не менее чем за 36 ч до приема комбинации Реатаз®/ритонавир. Не ранее чем через 10 суток после начала приема комбинации Реатаз®/ритонавир возобновить прием бозентана в дозе 62.5 мг 1 раз/сут или через день (в зависимости от индивидуальной переносимости). Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы Аторвастатин: при совместном применении с препаратом Реатаз® действие аторвастатина может усиливаться. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может возрастать. Необходимо соблюдать осторожность. Следует использовать наименьшие эффективные дозы аторвастатина в комбинациях с препаратом Реатаз® или Реатаз®/ритонавир. Правастатин, флувастатин: потенциал взаимодействия в комбинациях с препаратом Реатаз® или Реатаз®/ритонавир неизвестен. Ингибиторы протоновой помпы Во время лечения препаратом Реатаз® ингибиторы протоновой помпы назначают только в том случае, если их применение крайне показано. При совместном применении препарата Реатаз® 400 мг или комбинации Реатаз® 300 мг/ритонавир 100 мг с омепразолом 40 мг (все препараты 1 раз/сут) концентрации азатанавира в плазме крови значительно снижались, что может привести к снижению терапевтической активности препарата и к развитию резистентности. Пациентам с ВИЧ при отсутствии возможного или выявленного снижения чувствительности к атазанавиру рекомендуется назначать комбинацию Реатаз® 400 мг/ритонавир 100 мг с омепразолом в максимальной дозе 20 мг 1 раз/сут (или другим препаратом из группы ингибиторов протоновой помпы в эквивалентной дозе). Не рекомендуется назначать омепразол в дозе более 20 мг/сут (или другой препарат из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе). Блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов Концентрация азатанавира в плазме крови значительно снижалась при совместном применении препарата Реатаз® 400 мг 1 раз/сут с фамотидином 40 мг 2 раза/сут, что может приводить к снижению терапевтической активности препарата или к развитию резистентности. При лечении больных, ранее не получавших терапию, Реатаз® 400 мг может применяться 1 раз/сут с пищей за 2 ч до и не менее чем через 10 ч после применения блокаторов гистаминовых Н2-рецепторов. Однако однократная доза блокаторов гистаминовых Н2-рецепторов не должна превышать дозу, соответствующую дозе фамотидина 20 мг,

а общая ежедневная их доза не должна превышать дозу, соответствующую 40 мг фамотидина. Альтернативно, Реатаз® 300 мг с ритонавиром 100 мг может применяться 1 раз/сут во время еды, за 2 ч до и не менее чем через 10 ч после применения блокаторов гистаминовых Н2-рецепторов в однократной дозе, сравнимой с 40 мг фамотидина. При лечении пациентов, ранее получавших терапию, ежедневная доза блокаторов гистаминовых Н2-рецепторов не должна превышать дозу, соответствующую 40 мг фамотидина. У таких пациентов Реатаз® 300 мг /ритонавир 100 мг следует применять 1 раз/сут с пищей за 2 ч до и не менее чем через 12 ч после применения блокаторов гистаминовых Н2-рецепторов (1 раз/сут) в дозе, соответствующей 40 мг фамотидина. Альтернативно, Реатаз® 300 мг/ритонавир 100 мг может применяться 1 раз/сут во время еды одновременно с блокаторами гистаминовых Н2-рецепторов, за 2 ч до и не менее чем через 10 ч после применения блокаторов гистаминовых Н2-рецепторов в дозе, не превышающей дозу, которая соответствует 20 мг фамотидина. Эта доза может быть принята 1 или 2 раза/сут. При назначении таким пациентам комбинации Реатаз®/ритонавир и тенофовир с блокатором гистаминовых Н2-рецепторов следует использовать дозы - Реатаз® 400 мг и ритонавир 100 мг 1 раз/сут. Иммунодепрессанты Циклоспорин, такролимус, сиролимус: при совместном применении циклоспорина, такролимуса, сиролимуса и препарата Реатаз® возможно повышение в крови концентрации иммунодепрессантов, поэтому рекомендуется мониторинг их концентрации. Антидепрессанты Трициклические антидепрессанты: при совместном применении препарата Реатаз® с трициклическими антидепрессантами возникновение серьезных и/или угрожающих жизни побочных реакций, связанных с антидепрессантами. Рекомендуется контролировать концентрации этих препаратов при совместном применении с препаратом Реатаз®. Тразодон: при совместном применении тразодона с препаратом Реатаз® или с комбинацией Реатаз®/ритонавир возможно увеличение концентрации тразодона в плазме крови. При совместном применении тразодона и ритонавира сообщалось о возникновении тошноты, головокружения, снижении АД и кратковременной потере сознания. При совместном применении тразодона с ингибиторами CYP3A4, такими как Реатаз®, следует использовать меньшие дозы тразодона. Бензодиазепины Мидазолам метаболизируется изоферментом CYP3A4. Несмотря на то, что исследований не проводилось, при совместном применении препарата Реатаз® и мидазолама можно ожидать значительного увеличения концентрации последнего. При этом увеличение концентрации мидазолама при пероральном применении будет значительно выше, чем при парентеральном введении. Применение препарата Реатаз® совместно с мидазоламом для приема внутрь противопоказано. Данные об одновременном использовании препарата Реатаз® с мидазоламом в виде инъекций отсутствуют, на основании данных об одновременном использовании других ингибиторов протеазы ВИЧ с мидазоламом

можно предположить возможное увеличение концентрации мидазолама в плазме в 3-4 раза. При совместном применении препарата Реатаз® с инъекционным мидазоламом следует соблюдать осторожность, контролировать дыхательную функцию и длительность седативного эффекта. В некоторых случаях необходима коррекция режима дозирования. Макролидные антибиотики Кларитромицин: при совместном применении кларитромицина с препаратом Реатаз® концентрация кларитромицина увеличивается, что может вызывать удлинение интервала QT, поэтому доза антибиотика должна быть снижена на 50%. Пероральные контрацептивы Этинилэстрадиол и норэтистерон или норгестимат: при совместном применении с препаратом Реатаз® концентрации этинилэстрадиола и норэтистерона возрастают. Совместное применение комбинации Реатаз®/ритонавир с этинилэстрадиолом и норгестиматом снижает среднюю концентрацию этинилэстрадиола и повышает среднюю концентрацию 17-деацетилноргестимата, активного метаболита норгестимата. В случае совместного применения пероральных контрацептивов и комбинации Реатаз®/ритонавир рекомендуется использовать контрацептивы с содержанием этинилэстрадиола не менее 30 мкг. Если вместе с контрацептивами используется Реатаз® без ритонавира, содержание этинилэстрадиола в пероральных контрацептивах не должно превышать 30 мкг. При совместном применении препарата Реатаз® и пероральных контрацептивов следует соблюдать осторожность, поскольку эффект увеличения концентрации прогестагенов не известен, риск развития акне, дислипидемии и резистентности к инсулину может увеличиваться. При увеличении концетрации норэтистеона возможно снижение концентрации ЛПВП или повышение резистентности к инсулину, особенно у женщин с сопутствующим сахарным диабетом. Рекомендуется использовать наименьшие эффективные дозы каждого компонента перорального контрацептива, целесообразно также использовать другие надежные методы контрацепции. Совместное применение препарата Реатаз® или комбинации Реатаз®/ритонавир с другими формами гормональных контрацептивов (контрацептивные пластыри, контрацептивные влагалищные кольца, инъекционные контрацептивы) или с пероральными контрацептивами, содержащими прогестагены, отличные от норэтистерона или норгестимата, а также с препаратами, содержащими менее 25 мкг этинилэстрадиола, не изучалось, поэтому данные методы контрацепции не следует использовать в сочетании с препаратом Реатаз®. Препараты для лечения подагры Колхицин: колхицин является субстратом изофермента CYP3A4, его эффект может усиливаться при его применении одновременно с препаратом Реатаз®. Рекомендуемые дозы колхицина при применении одновременно с препаратом Реатаз® приведены ниже. Острый приступ подагры: 0.6 мг - 1-й прием, затем - 0.3 мг через 1 ч после первого приема. Нельзя использовать данную схему более 3 суток. Профилактика острых приступов подагры: если обычный режим дозирования составлял 0.6 мг 2 раза/сут, следует снизить дозу до 0.3 мг 2 раза/сут, если обычный

режим дозирования составлял 0.6 мг 1 раз/сут, следует снизить дозу до 0.3 мг через день. Семейная средиземноморская лихорадка: максимальная суточная доза колхицина составляет 0.6 мг. Эту дозу можно разделить на 2 приема - по 0.3 мг 2 раза /сут. Противотуберкулезные препараты Рифабутин: активность рифабутина при совместном применении с препаратом Реатаз® увеличивается. При одновременном приеме этих препаратов рекомендуется снижение дозы рифабутина до 75% обычной дозы: 150 мг через день или 3 раза в неделю. Необходим тщательный мониторинг побочных реакций у пациентов, принимающих рифабутин и Реатаз® или комбинацию Реатаз®/ритонавир, может потребоваться дальнейшая коррекция дозы рифабутина. Ингибиторы ФДЭ 5 Применение при эректильной дисфункции Силденафил, тадалафил, варденафил: При совместном применении ингибиторов протеазы ВИЧ с данным ингибиторами ФДЭ 5 возможно значительное увеличение концентрации ингибиторов ФДЭ 5 и усиление их побочных эффектов. Рекомендуются уменьшение доз: силденафил - 25 мг не чаще чем каждые 48 ч при применении с ритонавиром или без него, тадалафил - 10 мг не чаще чем каждые 72 ч при применении с ритонавиром или без него, варденафил - 2.5 мг не чаще чем каждые 72 ч при применении с ритонавиром и 2.5 мг не чаще чем каждые 24 ч при применении без ритонавира, необходим мониторинг побочных реакций. Применение при легочной гипертензии Силденафил: применение совместно с препаратом Реатаз® при легочной гипертензии противопоказано. Тадалафил: для пациентов, принимающих препарат Реатаз® в течение не менее 7 дней: тадалафил назначают в дозе 20 мг 1 раз/сут, дозу можно повысить до 40 мг 1 раз/сут (в зависимости от индивидуальной переносимости), для пациентов, принимающих таладафил: прекратить прием таладафила не менее чем за 24 ч до начала приема препарата Реатаз®. Не ранее чем через 7 суток после начала приема препарата Реатаз®, возобновить прием тадалафила в дозе 20 мг 1 раз/сут. Дозу можно повысить до 40 мг 1 раз/сут (в зависимости от индивидуальной переносимости). Противогрибковые препараты Кетоконазол, итраконазол, вориконазол: изучалось только совместное применение кетоконазола с препаратом Реатаз® без ритонавира, концентрации атазанавира при использовании данной комбинации незначительно повышаются. Кетоконазол и итраконазол могут увеличивать концентрации атазанавира и ритонавира в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при применении кетоконазола и итраконазола в суточных дозах выше 200 мг совместно с комбинацией Реатаз®/ритонавир. Не рекомендуется совместное применение вориконазола с препаратами Реатаз® и ритонавир. Антикоагулянты Варфарин: из-за усиления активности варфарина одновременное применение с препаратом Реатаз® может вызывать тяжелое и/или угрожающее жизни кровотечение. Рекомендуется контролировать МНО. Ингаляционные/назальные ГКС (взаимодействие с ритонавиром) При совместном применении ритонавира с флутиказона пропионатом здоровыми добровольцами концентрация кортизола

значительно снижалась. Совместное применение комбинации Реатаз®/ритонавир с флутиказона пропионатом может привести к подобному эффекту. При совместном применении ритонавира и ингаляционных (или интраназальных) препаратов флутиказона пропионата отмечалось развитие системных побочных эффектов ГКС (синдром Иценко-Кушинга, угнетение коры надпочечников). Подобные эффекты возможны и при совместном применении с другими ГКС, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, например, с будесонидом. В связи с этим применение комбинации Реатаз®/ритонавир совместно с флутиказона пропионатом или другими ГКС, метаболизирующимися CYP3A4, оправдано только в том случае, если потенциальная польза терапии превышает риск системных эффектов ГКС. При совместном применении препарата Реатаз® (без ритонавира) и флутиказона пропионата концентрация последнего в плазме крови может увеличиваться. Следует соблюдать осторожность и, по возможности, использовать препараты, не содержащие флутиказона пропионат, особенно при длительном применении. Субстраты других изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) Клинически значимого взаимодействия между атазанавиром и субстратами изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 или CYP2E1 не ожидается. Атазанавир - слабый ингибитор CYP2C8. Следует соблюдать осторожность при совместном использовании препарата Реатаз® (без ритонавира) и препаратов, в большой степени зависящих от CYP2C8 и имеющих узкий терапевтический профиль (например, паклитаксел, репаглинид). При использовании комбинации Реатаз®/ритонавир совместно с субстратами CYP2C8 клинически значимого взаимодействия не ожидается. Опиоидные анальгетики Бупренорфин: в связи с ингибированием изоферментов CYP3A4 и UGT1A1 при совместном применении препарата Реатаз® или комбинации Реатаз®/ритонавир и бупренорфина концентрации бупренорфина и норбупренорфина повышались. При применении комбинации Реатаз®/ритонавир с бупренорфином существенного изменения концентрации атазанавира в плазме не выявлено, применение той же комбинации, но без ритонавира, может приводить к значительному снижению концентрации атазанавира в плазме. При одновременном применении комбинации Реатаз®/ритонавир и бупренорфина необходим тщательный мониторинг состояния пациента (оценка седативного действия и когнитивных функций). Может потребоваться снижение дозы бупренорфина.

Особые указания

Пациентов необходимо предупредить о том, что антиретровирусная терапия не предотвращает риск передачи ВИЧ через кровь или во время половых контактов. Пациенты должны следует соблюдать меры предосторожности. Сахарный диабет /гипергликемия На фоне лечения ингибиторами протеазы у некоторых ВИЧ-

инфицированных пациентов отмечены гипергликемия, возникновение сахарного диабета или декомпенсация имевшегося диабета. В некоторых случаях отмечался диабетический кетоацидоз. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена. Гемофилия У пациентов с гемофилией типа А и В на фоне лечения ингибиторами протеазы ВИЧ описаны кровотечения, в т.ч. спонтанные кожные кровоизлияния и гемартрозы. Некоторым из этих пациентов требовалось введение фактора VIII. В большинстве случаев лечение ингибиторами протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено после перерыва. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена. Перераспределение жировой клетчатки Отмечались единичные случаи перераспределения жировой клетчатки, что проявлялось ожирением по центральному типу, увеличением жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне ("буйволиный горб"), похудание конечностей и лица, увеличение груди, "кушингоидное лицо". Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена. Синдром восстановления иммунитета У ВИЧ-инфицированных пациентов в начале комбинированной антиретровирусной терапии могут появиться признаки воспалительной реакции в ответ на протекающие бессимптомно или остаточные оппортунистические инфекции (вызванные Mycobacterium avium, цитомегаловирусом, Pneumocystis jiroveci или туберкулез). Могут потребоваться обследование и соответствующее лечение. Печеночная недостаточность Атазанавир метаболизируется, главным образом, в печени, поэтому применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью, следует с осторожностью из-за возможного увеличения его концентрации. У пациентов с вирусным гепатитом В или С или отмеченным до начала лечения увеличением активности печеночных трансаминаз, повышается риск дальнейшего повышения активности трансаминаз. Гипербилирубинемия У пациентов, получавших Реатаз®, отмечались случаи обратимого увеличения непрямого (свободного) билирубина, связанные с ингибированием уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УГТ). Следует учесть, что увеличение активности трансаминаз, отмечающееся при повышенном билирубине у пациентов, получающих Реатаз®, может быть вызвано другими заболеваниями, также сопровождающимися гипербилирубинемией. Нет долгосрочных данных о безопасности применения для пациентов, имеющих постоянное повышение уровня билирубина более, чем в 5 раз по сравнению с нормой. Может рассматриваться возможность назначения альтернативной препарату Реатаз® антиретровирусной терапии, если желтуха или иктеричность склер представляют для пациентов косметические проблемы. Снижение дозы Реатаза не рекомендуется т.к. данные об эффективности препарата в сниженных дозах отсутствуют. Удлинение интервала PR Атазанавир может удлинять интервал PR у некоторых пациентов. Следует соблюдать

осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями сердечной проводимости. Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Реатаз® с препаратами, удлиняющими интервал PR (например, атенолол, дилтиазем, верапамил). Сыпь Макуло-папулезная сыпь, обычно от легкой до средней степени, может наблюдаться в течение первых 3 недель от начала терапии препаратом Реатаз®. У большинства пациентов сыпь исчезает в течение 2 недель при продолжении терапии. Применение препарата должно быть прекращено при развитии тяжелой степени сыпи. Могут отмечаться также синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, токсическая кожная реакция (DRESS), включающая лекарственную сыпь, эозинофилию и системные симптомы. Нефролитиаз В ходе постмаркетинговых исследований по безопасности применения препарата Реатаз® ВИЧ-инфицированных пациентов отмечались случаи нефролитиаза. При наличии симптомов нефролитиаза следует временно прервать терапию или полностью прекратить прием препарата. Одновременный прием ГКС При необходимости приема ГКС рекомендуется прием препаратов, не являющихся субстратами изофермента CYP3A4 (беклометазон). Остеонекроз В редких случаях при применении комбинированной антиретровирусной терапии в течение длительного периода времени отмечались случаи остеонекроза, особенно у пациентов с факторами риска (высокая масса тела, употребление алкоголя, сопутствующее применение кортикостероидов). При появлении у пациента болезненности в суставах или затруднениях при движении следует учитывать возможность развития остеонекроза. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Специальных исследований по изучению влияния препарата Реатаз® на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось.