

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АРПАКСЕЛ

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

лекарственная форма, дозировка

АО «Р-Фарм», Российская Федерация

наименование производителя, страна

## Изменение № 1

Дата внесения Изменения « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</b><br>Ритонавир является ингибитором СУР3А и может повышать концентрацию в плазме лекарственных средств, которые в основном метаболизируются СУР3А. Лекарственные средства, которые экстенсивно метаболизируются СУР3А и имеют высокий уровень метаболизма при первом прохождении, по-видимому, наиболее подвержены значительному увеличению экспозиции при совместном применении с нирматрелвиром/ритонавиром. Таким | <b>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</b><br>Ритонавир является ингибитором СУР3А и может повышать концентрацию в плазме лекарственных средств, которые в основном метаболизируются СУР3А. Лекарственные средства, которые экстенсивно метаболизируются СУР3А и имеют высокий уровень метаболизма при первом прохождении, по-видимому, наиболее подвержены значительному увеличению экспозиции при совместном применении с нирматрелвиром/ритонавиром. Таким |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>образом, противопоказано одновременное применение нирматрелвира/ритонавира с лекарственными средствами, клиренс которых сильно зависит от изофермента CYP3A и для которых повышенные концентрации в плазме крови связаны с серьезными и/или опасными для жизни явлениями (табл. 4).</p> <p>Ритонавир обладает высоким сродством к нескольким изоформам цитохрома P450 (CYP) и может ингибировать окисление в следующем порядке: CYP3A4 → CYP2D6.</p> <p>Ритонавир также имеет высокое сродство к Р-гликопротеину (Р-gp) и может ингибировать этот переносчик.</p> <p>Ритонавир может индуцировать глюкуронизацию и окисление с помощью CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, тем самым усиливая биотрансформацию некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся этими путями, что может привести к снижению системного воздействия таких лекарственных средств и снизить или сократить их терапевтический эффект.</p> <p>Одновременное введение других субстратов CYP3A4, которое может привести к потенциально значимому взаимодействию (см. табл. 4), следует рассматривать только в том случае, если польза превышает риск.</p> <p>Нирматрелвир и ритонавир являются субстратами CYP3A, поэтому</p> | <p>образом, противопоказано одновременное применение нирматрелвира/ритонавира с лекарственными средствами, клиренс которых сильно зависит от изофермента CYP3A и для которых повышенные концентрации в плазме крови связаны с серьезными и/или опасными для жизни явлениями (табл. 4).</p> <p>Ритонавир обладает высоким сродством к нескольким изоформам цитохрома P450 (CYP) и может ингибировать окисление в следующем порядке: CYP3A4 → CYP2D6.</p> <p>Ритонавир также имеет высокое сродство к Р-гликопротеину (Р-gp) и может ингибировать этот переносчик.</p> <p>Ритонавир может индуцировать глюкуронизацию и окисление с помощью CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, тем самым усиливая биотрансформацию некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся этими путями, что может привести к снижению системного воздействия таких лекарственных средств и снизить или сократить их терапевтический эффект.</p> <p>Одновременное введение других субстратов CYP3A4, которое может привести к потенциально значимому взаимодействию (см. табл. 4), следует рассматривать только в том случае, если польза превышает риск.</p> <p>Нирматрелвир и ритонавир являются субстратами CYP3A, поэтому</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>лекарственные средства, индуцирующие СУРЗА, могут снижать концентрации нирматрелвира и ритонавира в плазме и, таким образом, терапевтический эффект препарата АРПАКСЕЛ.</p> <p>В качестве консервативной меры для препарата АРПАКСЕЛ следует применять лекарственные взаимодействия, относящиеся к ритонавиру, используемому при хронической ВИЧ-инфекции (600 мг 2 раза в день, когда он первоначально использовался в качестве антиретровирусного средства, и 100 мг 2 раза в день, который в настоящее время используется в качестве усилителя фармакокинетики с другими антиретровирусными средствами). Будущие исследования могут позволить скорректировать рекомендации, касающиеся лекарственного взаимодействия, с учетом 5-дневной продолжительности лечения препаратом АРПАКСЕЛ.</p> <p>Список лекарственных препаратов, перечисленных в таблице 4, является ориентировочным и не считается исчерпывающим списком всех возможных лекарственных препаратов, которые противопоказаны или могут взаимодействовать с нирматрелвиром/ритонавиром.</p> <p><b>Таблица 4. Взаимодействие</b></p> | <p>лекарственные средства, индуцирующие СУРЗА, могут снижать концентрации нирматрелвира и ритонавира в плазме и, таким образом, терапевтический эффект препарата АРПАКСЕЛ.</p> <p>В качестве консервативной меры для препарата АРПАКСЕЛ следует применять лекарственные взаимодействия, относящиеся к ритонавиру, используемому при хронической ВИЧ-инфекции (600 мг 2 раза в день, когда он первоначально использовался в качестве антиретровирусного средства, и 100 мг 2 раза в день, который в настоящее время используется в качестве усилителя фармакокинетики с другими антиретровирусными средствами). Будущие исследования могут позволить скорректировать рекомендации, касающиеся лекарственного взаимодействия, с учетом 5-дневной продолжительности лечения препаратом АРПАКСЕЛ.</p> <p>Список лекарственных препаратов, перечисленных в таблице 4, является ориентировочным и не считается исчерпывающим списком всех возможных лекарственных препаратов, которые противопоказаны или могут взаимодействовать с нирматрелвиром/ритонавиром.</p> <p><b>Таблица 4. Взаимодействие</b></p> |

| Старая редакция                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Новая редакция                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| нирматрелвира/ритонавира с другими лекарственными средствами                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | нирматрелвира/ритонавира с другими лекарственными средствами                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Класс лекарственного средства, представитель класса лекарственных средств и изменение AUC и $C_{max}$ | Клинические комментарии                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Класс лекарственного средства, представитель класса лекарственных средств и изменение AUC и $C_{max}$ | Клинические комментарии                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторы</i>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторы</i>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ↑ Алфузозин                                                                                           | Повышение концентрации алфузозина в плазме крови может привести к выраженной гипотензии и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                | ↑ Алфузозин                                                                                           | Повышение концентрации алфузозина в плазме крови может привести к выраженной гипотензии и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                |
| <i>Производные амфетамина</i>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Производные амфетамина</i>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ↑ Амфетамин                                                                                           | Ритонавир, принимаемый в качестве антиретровирусного средства, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентрации амфетамина и его производных. При одновременном применении этих препаратов с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов | ↑ Амфетамин                                                                                           | Ритонавир, принимаемый в качестве антиретровирусного средства, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентрации амфетамина и его производных. При одновременном применении этих препаратов с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов |
| <i>Анальгетики</i>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Анальгетики</i>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ↑ Бупренорфин (57%, 77%)<br>↑ Норбупренорфин (33%, 108%)                                              | Повышение уровня бупренорфина и его активного метаболита в плазме крови не приводило к клинически значимым фармакодинамическим изменениям в популяции пациентов, толерантных к опиоидам. Таким образом, коррекция                                                                                                                | ↑ Бупренорфин (57%, 77%)<br>↑ Норбупренорфин (33%, 108%)                                              | Повышение уровня бупренорфина и его активного метаболита в плазме крови не приводило к клинически значимым фармакодинамическим изменениям в популяции пациентов, толерантных к опиоидам. Таким образом, коррекция                                                                                                                |

| Старая редакция                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Новая редакция                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | дозы бупренорфина может не потребоваться при совместном применении                                                                                                                                                                                                                                                  |                                            | дозы бупренорфина может не потребоваться при совместном применении                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ↑ Петидин<br>↑ Пироксикам<br>↑ Пропоксифен | Повышенные концентрации норпетидина, пироксикама и пропоксифена в плазме могут привести к серьезному угнетению дыхания или гематологическим нарушениям, и поэтому одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                          | ↑ Петидин<br>↑ Пироксикам<br>↑ Пропоксифен | Повышенные концентрации норпетидина, пироксикама и пропоксифена в плазме могут привести к серьезному угнетению дыхания или гематологическим нарушениям, и поэтому одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                          |
| ↑ Фентанил                                 | Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации фентанила в плазме. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов (включая угнетение дыхания) при одновременном применении фентанила и ритонавира | ↑ Фентанил                                 | Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации фентанила в плазме. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов (включая угнетение дыхания) при одновременном применении фентанила и ритонавира |
| ↓ Метадон (36%, 38%)                       | При совместном применении с ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя, может потребоваться увеличение дозы метадона из-за индукции глюкуронизации. Коррекцию дозы следует рассматривать на основании клинического ответа пациента на терапию метадоном                                     | ↓ Метадон (36%, 38%)                       | При совместном применении с ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя, может потребоваться увеличение дозы метадона из-за индукции глюкуронизации. Коррекцию дозы следует рассматривать на основании клинического ответа пациента на терапию метадоном                                     |

| Старая редакция                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                    | Новая редакция                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ↓ Морфин                                                                                            | Уровень морфина может снижаться из-за индукции глюкуронизации при совместном применении с ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя                                                                       | ↓ Морфин                                                                                            | Уровень морфина может снижаться из-за индукции глюкуронизации при совместном применении с ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя                                                                       |
| <i>Антиангинальные средства</i>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                    | <i>Антиангинальные средства</i>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                    |
| ↑ Ранолазин                                                                                         | Из-за ингибирования ритонавиром CYP3A ожидается повышение концентрации ранолазина. Одновременный прием с ранолaziном противопоказан (см. раздел «Противопоказания»)                                                                | ↑ Ранолазин                                                                                         | Из-за ингибирования ритонавиром CYP3A ожидается повышение концентрации ранолазина. Одновременный прием с ранолaziном противопоказан (см. раздел «Противопоказания»)                                                                |
| <i>Антиаритмические средства</i>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                    | <i>Антиаритмические средства</i>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                    |
| ↑ Амiodарон<br>↑ Бепридил<br>↑ Дронедарон<br>↑ Энкаинид<br>↑ Флекаинид<br>↑ Пропафенон<br>↑ Хинидин | Совместное применение с ритонавиром может привести к повышению плазменных концентраций амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания») | ↑ Амiodарон<br>↑ Бепридил<br>↑ Дронедарон<br>↑ Энкаинид<br>↑ Флекаинид<br>↑ Пропафенон<br>↑ Хинидин | Совместное применение с ритонавиром может привести к повышению плазменных концентраций амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания») |
| ↑ Дигоксин                                                                                          | Это взаимодействие может быть связано с модификацией P-гp-опосредованного выведения дигоксина ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя                                                                   | ↑ Дигоксин                                                                                          | Это взаимодействие может быть связано с модификацией P-гp-опосредованного выведения дигоксина ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя                                                                   |
| <i>Противоастматические средства</i>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                    | <i>Противоастматические средства</i>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                    |
| ↓ Теофиллин (43%, 32%)                                                                              | При одновременном применении с ритонавиром может потребоваться повышенная доза теофиллина из-за                                                                                                                                    | ↓ Теофиллин (43%, 32%)                                                                              | При одновременном применении с ритонавиром может потребоваться повышенная доза теофиллина из-за                                                                                                                                    |

| Старая редакция                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Новая редакция                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | индукции CYP1A2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                   | индукции CYP1A2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Противоопухолевые средства</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <i>Противоопухолевые средства</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ↑ Афатиниб                        | Концентрация в сыворотке крови может быть увеличена из-за BCRP и острого ингибирования P-gp ритонавиром. Степень увеличения AUC и $C_{max}$ зависит от времени приема ритонавира. Следует соблюдать осторожность при назначении афатиниба вместе с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром (см. инструкцию по медицинскому применению (ИМП) афатиниба). Контролируйте нежелательные реакции, связанные с афатинибом | ↑ Афатиниб                        | Концентрация в сыворотке крови может быть увеличена из-за BCRP и острого ингибирования P-gp ритонавиром. Степень увеличения AUC и $C_{max}$ зависит от времени приема ритонавира. Следует соблюдать осторожность при назначении афатиниба вместе с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром (см. инструкцию по медицинскому применению (ИМП) афатиниба). Контролируйте нежелательные реакции, связанные с афатинибом |
| ↑ Абемациклиб                     | Концентрации в сыворотке крови могут повышаться из-за ингибирования CYP3A4 ритонавиром. Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Если такое совместное применение необходимо, обратитесь к ИМП абемациклиба для получения рекомендаций по коррекции дозы. Контролируйте нежелательные реакции, связанные с абемациклибом                                   | ↑ Абемациклиб                     | Концентрации в сыворотке крови могут повышаться из-за ингибирования CYP3A4 ритонавиром. Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Если такое совместное применение необходимо, обратитесь к ИМП абемациклиба для получения рекомендаций по коррекции дозы. Контролируйте нежелательные реакции, связанные с абемациклибом                                   |
| ↑ Апалутамид                      | Апалутамид является умеренным или сильным индуктором CYP3A4, что может привести к снижению экспозиции нирматрелвира/ритонавира и возможной                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ↑ Апалутамид                      | Апалутамид является умеренным или сильным индуктором CYP3A4, что может привести к снижению экспозиции нирматрелвира/ритонавира и возможной                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Старая редакция                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Новая редакция                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | потере вирусологического ответа. Кроме того, концентрации апалутамида в сыворотке крови могут повышаться при совместном применении с ритонавиром, что может привести к серьезным нежелательным явлениям, включая судороги. Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и апалутамида не рекомендуется                 |                                                            | потере вирусологического ответа. Кроме того, концентрации апалутамида в сыворотке крови могут повышаться при совместном применении с ритонавиром, что может привести к серьезным нежелательным явлениям, включая судороги. Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и апалутамида не рекомендуется                 |
| ↑ Церитиниб                                                | Концентрация церитиниба в сыворотке крови может повышаться из-за ингибирования СУР3А и Р-гр ритонавиром. Следует соблюдать осторожность при назначении церитиниба вместе с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Рекомендации по корректировке дозы см. в ИМП церитиниба. Контролируйте нежелательные реакции, связанные с церитинибом | ↑ Церитиниб                                                | Концентрация церитиниба в сыворотке крови может повышаться из-за ингибирования СУР3А и Р-гр ритонавиром. Следует соблюдать осторожность при назначении церитиниба вместе с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Рекомендации по корректировке дозы см. в ИМП церитиниба. Контролируйте нежелательные реакции, связанные с церитинибом |
| ↑ Дазатиниб<br>↑ Нилотиниб<br>↑ Винкристин<br>↑ Винбластин | Концентрации в сыворотке крови могут повышаться при одновременном применении с ритонавиром, что может привести к увеличению частоты нежелательных реакций                                                                                                                                                                                        | ↑ Дазатиниб<br>↑ Нилотиниб<br>↑ Винкристин<br>↑ Винбластин | Концентрации в сыворотке крови могут повышаться при одновременном применении с ритонавиром, что может привести к увеличению частоты нежелательных реакций                                                                                                                                                                                        |
| ↑ Энкорафениб                                              | Концентрации энкорафениба в сыворотке крови могут повышаться при одновременном применении с ритонавиром, что                                                                                                                                                                                                                                     | ↑ Энкорафениб                                              | Концентрации энкорафениба в сыворотке крови могут повышаться при одновременном применении с ритонавиром, что                                                                                                                                                                                                                                     |

| Старая редакция |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Новая редакция |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | может повышать риск токсичности, включая риск серьезных нежелательных явлений, таких как удлинение интервала QT. Следует избегать одновременного применения энкорафениба и ритонавира. Если считается, что польза превышает риск и ритонавир необходимо использовать, то пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет безопасности               |                | может повышать риск токсичности, включая риск серьезных нежелательных явлений, таких как удлинение интервала QT. Следует избегать одновременного применения энкорафениба и ритонавира. Если считается, что польза превышает риск и ритонавир необходимо использовать, то пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет безопасности               |
| ↑ Фостаматиниб  | Совместное применение фостаматиниба и ритонавира может увеличить экспозицию метаболита фостаматиниба R406, что может привести к дозозависимым нежелательным явлениям, таким как гепатотоксичность, нейтропения, артериальная гипертензия или диарея. Обратитесь к ИМП фостаматиниба для получения рекомендаций по снижению дозы в случае возникновения таких явлений | ↑ Фостаматиниб | Совместное применение фостаматиниба и ритонавира может увеличить экспозицию метаболита фостаматиниба R406, что может привести к дозозависимым нежелательным явлениям, таким как гепатотоксичность, нейтропения, артериальная гипертензия или диарея. Обратитесь к ИМП фостаматиниба для получения рекомендаций по снижению дозы в случае возникновения таких явлений |
| ↑ Ибрутиниб     | Концентрации ибрутиниба в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A ритонавиром, что приводит к повышенному риску токсичности, включая риск синдрома лизиса опухоли. Следует избегать одновременного применения ибрутиниба и ритонавира. Если считается, что польза                                                                                       | ↑ Ибрутиниб    | Концентрации ибрутиниба в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A ритонавиром, что приводит к повышенному риску токсичности, включая риск синдрома лизиса опухоли. Следует избегать одновременного применения ибрутиниба и ритонавира. Если считается, что польза                                                                                       |

| Старая редакция |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Новая редакция |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | превышает риск и необходимо использовать ритонавир, уменьшите дозу ибрутиниба до 140 мг и внимательно следите за состоянием пациента на предмет токсичности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                | превышает риск и необходимо использовать ритонавир, уменьшите дозу ибрутиниба до 140 мг и внимательно следите за состоянием пациента на предмет токсичности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ↑ Нератиниб     | Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования СУРЗА4 ритонавиром. Одновременное применение нератиниба и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано из-за серьезных и/или опасных для жизни потенциальных реакций, включая гепатотоксичность (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                          | ↑ Нератиниб    | Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования СУРЗА4 ритонавиром. Одновременное применение нератиниба и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано из-за серьезных и/или опасных для жизни потенциальных реакций, включая гепатотоксичность (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                          |
| ↑ Венетоклакс   | Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования СУРЗА ритонавиром, что приводит к повышенному риску синдрома лизиса опухоли в начале введения дозы и во время фазы нарастания дозы, поэтому совместный прием противопоказан (см. раздел «Противопоказания» и ИМП венетоклакса). Для пациентов, которые завершили фазу наращивания и получают постоянную суточную дозу венетоклакса, уменьшите дозу венетоклакса как минимум на 75% при использовании с сильными ингибиторами СУРЗА (см. ИМП венетоклакса) | ↑ Венетоклакс  | Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования СУРЗА ритонавиром, что приводит к повышенному риску синдрома лизиса опухоли в начале введения дозы и во время фазы нарастания дозы, поэтому совместный прием противопоказан (см. раздел «Противопоказания» и ИМП венетоклакса). Для пациентов, которые завершили фазу наращивания и получают постоянную суточную дозу венетоклакса, уменьшите дозу венетоклакса как минимум на 75% при использовании с сильными ингибиторами СУРЗА (см. ИМП венетоклакса) |

| Старая редакция                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Новая редакция                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Антикоагулянты</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <i>Антикоагулянты</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ↑ Ривароксабан (153%, 53%)                                 | Ингибирование СYP3A и P-gp приводит к повышению уровня ривароксабана в плазме и фармакодинамических эффектов, что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому применение ритонавира не рекомендуется пациентам, получающим ривароксабан                                                                                                                                       | ↑ Ривароксабан (153%, 53%)                                 | Ингибирование СYP3A и P-gp приводит к повышению уровня ривароксабана в плазме и фармакодинамических эффектов, что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому применение ритонавира не рекомендуется пациентам, получающим ривароксабан                                                                                                                                       |
| ↑ Вораксар                                                 | Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования СYP3A ритонавиром. Одновременное применение вораксара с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не рекомендуется (см. ИМП вораксара)                                                                                                                                                                                  | ↑ Вораксар                                                 | Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования СYP3A ритонавиром. Одновременное применение вораксара с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не рекомендуется (см. ИМП вораксара)                                                                                                                                                                                  |
| Варфарин:<br>↑↓ S-варфарин (9%, 9%)<br>↓↔ R-варфарин (33%) | Индукция СYP1A2 и СYP2C9 приводит к снижению уровня R-варфарина, в то время как при совместном применении с ритонавиром отмечается незначительный фармакокинетический эффект S-варфарина. Снижение уровня R-варфарина может привести к снижению антикоагулянтной активности, поэтому рекомендуется контролировать параметры антикоагуляции при приеме варфарина одновременно с ритонавиром | Варфарин:<br>↑↓ S-варфарин (9%, 9%)<br>↓↔ R-варфарин (33%) | Индукция СYP1A2 и СYP2C9 приводит к снижению уровня R-варфарина, в то время как при совместном применении с ритонавиром отмечается незначительный фармакокинетический эффект S-варфарина. Снижение уровня R-варфарина может привести к снижению антикоагулянтной активности, поэтому рекомендуется контролировать параметры антикоагуляции при приеме варфарина одновременно с ритонавиром |
| <i>Противосудорожные средства</i>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <i>Противосудорожные средства</i>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Карбамазепин<br>Фенобарбитал                               | Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин являются                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Карбамазепин<br>Фенобарбитал                               | Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин являются                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Старая редакция                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Новая редакция                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фенитоин                                                                                       | сильными индукторами CYP3A4, и это может привести к уменьшению воздействия нирматрелвира и ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Одновременное применение карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                  | Фенитоин                                                                                       | сильными индукторами CYP3A4, и это может привести к уменьшению воздействия нирматрелвира и ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Одновременное применение карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                  |
| ↓ Дивалпрокс<br>↓ Ламотриджин<br>↓ Фенитоин                                                    | Ритонавир, введенный в качестве фармакокинетического усилителя, индуцирует окисление с помощью CYP2C9 и глюкуронирование, в результате чего ожидается снижение концентрации противосудорожных препаратов в плазме. При одновременном применении этих препаратов и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг показателей сыворотки крови или терапевтических эффектов. Фенитоин может снижать уровень ритонавира в сыворотке крови | ↓ Дивалпрокс<br>↓ Ламотриджин<br>↓ Фенитоин                                                    | Ритонавир, введенный в качестве фармакокинетического усилителя, индуцирует окисление с помощью CYP2C9 и глюкуронирование, в результате чего ожидается снижение концентрации противосудорожных препаратов в плазме. При одновременном применении этих препаратов и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг показателей сыворотки крови или терапевтических эффектов. Фенитоин может снижать уровень ритонавира в сыворотке крови |
| Антидепрессанты                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Антидепрессанты                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ↑ Амитриптилин<br>↑ Флуоксетин<br>↑ Имипрамин<br>↑ Нортриптилин<br>↑ Пароксетин<br>↑ Сертралин | Ритонавир, применяемый в качестве антиретровирусного средства, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентрации имипрамина, амитриптилина,                                                                                                                                                                                                                                                              | ↑ Амитриптилин<br>↑ Флуоксетин<br>↑ Имипрамин<br>↑ Нортриптилин<br>↑ Пароксетин<br>↑ Сертралин | Ритонавир, применяемый в качестве антиретровирусного средства, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентрации имипрамина, амитриптилина,                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Старая редакция                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Новая редакция                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | нортриптилина, флуоксетина, пароксетина или сертралина. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира (см. раздел «Особые указания»)                                                                                                                                     |                                      | нортриптилина, флуоксетина, пароксетина или сертралина. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира (см. раздел «Особые указания»)                                                                                                                                     |
| ↑ Дезипрамин (145%, 22%)             | AUC и C <sub>max</sub> 2-гидроксиметаболита снижались на 15 и 67% соответственно. При одновременном применении с ритонавиром рекомендуется снижение дозы дезипрамина                                                                                                                                                                                                                   | ↑ Дезипрамин (145%, 22%)             | AUC и C <sub>max</sub> 2-гидроксиметаболита снижались на 15 и 67% соответственно. При одновременном применении с ритонавиром рекомендуется снижение дозы дезипрамина                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Противоподагрические средства</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <i>Противоподагрические средства</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ↑ Колхицин                           | Ожидается, что концентрация колхицина увеличится при совместном применении с ритонавиром. У пациентов, получавших колхицин и ритонавир, сообщалось об опасных для жизни и смертельных лекарственных взаимодействиях (ингибирование CYP3A4 и P-gp). Одновременное применение колхицина с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания») | ↑ Колхицин                           | Ожидается, что концентрация колхицина увеличится при совместном применении с ритонавиром. У пациентов, получавших колхицин и ритонавир, сообщалось об опасных для жизни и смертельных лекарственных взаимодействиях (ингибирование CYP3A4 и P-gp). Одновременное применение колхицина с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания») |
| <i>Антигистаминные средства</i>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <i>Антигистаминные средства</i>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ↑ Астемизол<br>↑ Терфенадин          | Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови. Таким образом, увеличивается риск                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ↑ Астемизол<br>↑ Терфенадин          | Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови. Таким образом, увеличивается риск                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Старая редакция                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Новая редакция                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                      | серьезных аритмий от этих агентов, и, следовательно, одновременное применение с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                 |                                                                                                      | серьезных аритмий от этих агентов, и, следовательно, одновременное применение с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                 |
| ↑ Фексофенадин                                                                                       | Ритонавир может модифицировать опосредованный Р-гр транспорт фексофенадина при применении в качестве фармакокинетического усилителя, что приводит к повышению концентрации фексофенадина                                                                                                       | ↑ Фексофенадин                                                                                       | Ритонавир может модифицировать опосредованный Р-гр транспорт фексофенадина при применении в качестве фармакокинетического усилителя, что приводит к повышению концентрации фексофенадина                                                                                                       |
| ↑ Лоратадин                                                                                          | Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует СУРЗА, в результате чего ожидается повышение концентрации лоратадина в плазме крови. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении лоратадина и ритонавира | ↑ Лоратадин                                                                                          | Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует СУРЗА, в результате чего ожидается повышение концентрации лоратадина в плазме крови. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении лоратадина и ритонавира |
| <i>Противоинфекционные средства</i>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <i>Противоинфекционные средства</i>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ↑ Рифабутин (4-кратный, 2,5-кратный)<br>↑ Метаболит 25-О-дезацетилрифабутин (38-кратный, 16-кратный) | Из-за значительного увеличения AUC рифабутин может быть показано снижение дозы рифабутин до 150 мг 3 раза в неделю при одновременном применении с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя                                                                                        | ↑ Рифабутин (4-кратный, 2,5-кратный)<br>↑ Метаболит 25-О-дезацетилрифабутин (38-кратный, 16-кратный) | Из-за значительного увеличения AUC рифабутин может быть показано снижение дозы рифабутин до 150 мг 3 раза в неделю при одновременном применении с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя                                                                                        |
| ↓ Вориконазол (39%, 24%)                                                                             | Следует избегать одновременного применения                                                                                                                                                                                                                                                     | ↓ Вориконазол (39%, 24%)                                                                             | Следует избегать одновременного применения                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Старая редакция                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Новая редакция                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | вориконазола и ритонавира, применяемого в качестве фармакокинетического усилителя, за исключением случаев, когда оценка соотношения польза/риск для пациента оправдывает применение вориконазола                                                                                                                                    |                                 | вориконазола и ритонавира, применяемого в качестве фармакокинетического усилителя, за исключением случаев, когда оценка соотношения польза/риск для пациента оправдывает применение вориконазола                                                                                                                                    |
| ↑ Кетоконазол (в 3,4 раза, 55%) | Ритонавир ингибирует СУРЗА-опосредованный метаболизм кетоконазола. В связи с увеличением частоты нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и печени следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кетоконазола при совместном применении с ритонавиром                                                               | ↑ Кетоконазол (в 3,4 раза, 55%) | Ритонавир ингибирует СУРЗА-опосредованный метаболизм кетоконазола. В связи с увеличением частоты нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и печени следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кетоконазола при совместном применении с ритонавиром                                                               |
| ↑ Итраконазол<br>↑ Эритромицин  | Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует СУРЗА4, в результате чего ожидается повышение концентрации итраконазола и эритромицина в плазме крови. При одновременном применении эритромицина или итраконазола и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов | ↑ Итраконазол<br>↑ Эритромицин  | Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует СУРЗА4, в результате чего ожидается повышение концентрации итраконазола и эритромицина в плазме крови. При одновременном применении эритромицина или итраконазола и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов |
| ↓ Атовахон                      | Ритонавир, введенный в качестве фармакокинетического усилителя, индуцирует глюкуронизацию, в результате чего ожидается снижение концентрации в плазме                                                                                                                                                                               | ↓ Атовахон                      | Ритонавир, введенный в качестве фармакокинетического усилителя, индуцирует глюкуронизацию, в результате чего ожидается снижение концентрации в плазме                                                                                                                                                                               |

| Старая редакция |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Новая редакция |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>крови атовахона. При одновременном применении атовахона и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг его уровней в сыворотке крови или терапевтических эффектов</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                | <p>крови атовахона. При одновременном применении атовахона и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг его уровней в сыворотке крови или терапевтических эффектов</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ↑ Бедаквилин    | <p>Нет доступных исследований взаимодействия только с ритонавиром. Из-за риска нежелательных явлений, связанных с бедаквилином, следует избегать их совместного применения. Если польза превышает риск, совместное применение бедаквилина и ритонавира следует проводить с осторожностью. Рекомендуется более частый мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) и трансаминаз (см. ИМП бедаквилина)</p>                                                                                            | ↑ Бедаквилин   | <p>Нет доступных исследований взаимодействия только с ритонавиром. Из-за риска нежелательных явлений, связанных с бедаквилином, следует избегать их совместного применения. Если польза превышает риск, совместное применение бедаквилина и ритонавира следует проводить с осторожностью. Рекомендуется более частый мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) и трансаминаз (см. ИМП бедаквилина)</p>                                                                                            |
| Деламанид       | <p>Нет доступных исследований взаимодействия только с ритонавиром. В исследовании лекарственного взаимодействия деламанида в дозе 100 мг 2 раза в сутки и лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней с участием здоровых добровольцев экспозиция метаболита деламанида DM-6705 увеличивалась на 30%. Из-за риска удлинения интервала QTc, связанного с DM-6705, при одновременном применении деламанида и ритонавира рекомендуется очень частый мониторинг</p> | Деламанид      | <p>Нет доступных исследований взаимодействия только с ритонавиром. В исследовании лекарственного взаимодействия деламанида в дозе 100 мг 2 раза в сутки и лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней с участием здоровых добровольцев экспозиция метаболита деламанида DM-6705 увеличивалась на 30%. Из-за риска удлинения интервала QTc, связанного с DM-6705, при одновременном применении деламанида и ритонавира рекомендуется очень частый мониторинг</p> |

| Старая редакция                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Новая редакция                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | ЭКГ в течение всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и ИМП деламанида)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                            | ЭКГ в течение всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и ИМП деламанида)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ↑ Кларитромицин (77%, 31%)<br>↓ 14-ОН-метаболит кларитромицина (100%, 99%) | Из-за большого терапевтического диапазона кларитромицина нет необходимости в снижении дозы у пациентов с нормальной функцией почек. Кларитромицин в дозах более 1 г в сутки не следует назначать одновременно с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя. Для пациентов с почечной недостаточностью следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кларитромицина: для пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу следует уменьшить на 50%, для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин дозу следует снизить на 75% | ↑ Кларитромицин (77%, 31%)<br>↓ 14-ОН-метаболит кларитромицина (100%, 99%) | Из-за большого терапевтического диапазона кларитромицина нет необходимости в снижении дозы у пациентов с нормальной функцией почек. Кларитромицин в дозах более 1 г в сутки не следует назначать одновременно с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя. Для пациентов с почечной недостаточностью следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кларитромицина: для пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу следует уменьшить на 50%, для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин дозу следует снизить на 75% |
| Сульфаметоксазол/триметоприм                                               | Изменения дозы сульфаметоксазола/триметоприма во время сопутствующей терапии ритонавиром не требуется                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Сульфаметоксазол/триметоприм                                               | Изменения дозы сульфаметоксазола/триметоприма во время сопутствующей терапии ритонавиром не требуется                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ↑ Фузидовая кислота                                                        | Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации в плазме как фузидовой кислоты, так и ритонавира, поэтому оно противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ↑ Фузидовая кислота                                                        | Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации в плазме как фузидовой кислоты, так и ритонавира, поэтому оно противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Рифампицин                                                                 | Рифампицин является сильным индуктором CYP3A4, и это может привести к уменьшению воздействия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Рифампицин                                                                 | Рифампицин является сильным индуктором CYP3A4, и это может привести к уменьшению воздействия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Старая редакция                       |                                                                                                                                                                                                                                     | Новая редакция                        |                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | нирматрелвира/ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Одновременное применение рифампицина с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                         |                                       | нирматрелвира/ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Одновременное применение рифампицина с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                         |
| <i>Противовирусные (ВИЧ) средства</i> |                                                                                                                                                                                                                                     | <i>Противовирусные (ВИЧ) средства</i> |                                                                                                                                                                                                                                     |
| ↑ Эфавиренз (21%)                     | При одновременном применении эфавиренза и ритонавира наблюдалась более высокая частота побочных реакций (головокружение, тошнота, парестезии) и отклонений лабораторных показателей (повышение активности печеночных ферментов)     | ↑ Эфавиренз (21%)                     | При одновременном применении эфавиренза и ритонавира наблюдалась более высокая частота побочных реакций (головокружение, тошнота, парестезии) и отклонений лабораторных показателей (повышение активности печеночных ферментов)     |
| ↑ Маравирок (161%, 28%)               | Ритонавир повышает уровень маравирока в сыворотке крови в результате ингибирования СУР3А. Маравирок можно назначать с ритонавиром для увеличения воздействия маравирока. Для получения дополнительной информации см. ИМП маравирока | ↑ Маравирок (161%, 28%)               | Ритонавир повышает уровень маравирока в сыворотке крови в результате ингибирования СУР3А. Маравирок можно назначать с ритонавиром для увеличения воздействия маравирока. Для получения дополнительной информации см. ИМП маравирока |
| ↓ Ралтегравир (16%, 1%)               | Одновременное применение ритонавира и ралтегравира приводит к незначительному снижению уровня ралтегравира                                                                                                                          | ↓ Ралтегравир (16%, 1%)               | Одновременное применение ритонавира и ралтегравира приводит к незначительному снижению уровня ралтегравира                                                                                                                          |
| ↓ Зидовудин (25%, ND)                 | Ритонавир может индуцировать глюкуронирование зидовудина, что приводит к незначительному                                                                                                                                            | ↓ Зидовудин (25%, ND)                 | Ритонавир может индуцировать глюкуронирование зидовудина, что приводит к незначительному                                                                                                                                            |

| Старая редакция                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Новая редакция                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                    | снижению уровня зидовудина. Коррекции дозы не требуется                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                    | снижению уровня зидовудина. Коррекции дозы не требуется                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Противовирусные средства для лечения инфекций, вызванных вирусом гепатита С</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <i>Противовирусные средства для лечения инфекций, вызванных вирусом гепатита С</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ↑ Глекапревир / пибрентасвир                                                       | Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования ритонавиром P-gr, BCRP и OATP1B. Одновременное применение глекапревира/пибрентасвира и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не рекомендуется из-за увеличения риска повышения уровня АЛТ, связанного с увеличением воздействия глекапревира | ↑ Глекапревир / пибрентасвир                                                       | Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования ритонавиром P-gr, BCRP и OATP1B. Одновременное применение глекапревира/пибрентасвира и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не рекомендуется из-за увеличения риска повышения уровня АЛТ, связанного с увеличением воздействия глекапревира |
| <i>Антипсихотические средства</i>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <i>Антипсихотические средства</i>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ↑ Клозапин<br>↑ Пимозид                                                            | Совместное применение ритонавира может привести к повышению концентраций клозапина или пимозида в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                           | ↑ Клозапин<br>↑ Пимозид                                                            | Совместное применение ритонавира может привести к повышению концентраций клозапина или пимозида в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                           |
| ↑ Галоперидол<br>↑ Рисперидон<br>↑ Тиоридазин                                      | Ритонавир, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается увеличение концентраций галоперидола, рисперидона и тиоридазина. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира                   | ↑ Галоперидол<br>↑ Рисперидон<br>↑ Тиоридазин                                      | Ритонавир, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается увеличение концентраций галоперидола, рисперидона и тиоридазина. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира                   |
| ↑ Луразидон                                                                        | Из-за ингибирования CYP3A ритонавиром                                                                                                                                                                                                                                                                              | ↑ Луразидон                                                                        | Из-за ингибирования CYP3A ритонавиром                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Старая редакция                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Новая редакция                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               | ожидается увеличение концентрации луразидона. Одновременный прием с луразидоном противопоказан (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                   |                                                               | ожидается увеличение концентрации луразидона. Одновременный прием с луразидоном противопоказан (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                   |
| ↑ Кветиапин                                                   | Ожидается, что из-за ингибирования СYP3A ритонавиром концентрация кветиапина возрастет. Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и кветиапина противопоказано, так как это может повысить токсичность кветиапина (см. раздел «Противопоказания»)                                   | ↑ Кветиапин                                                   | Ожидается, что из-за ингибирования СYP3A ритонавиром концентрация кветиапина возрастет. Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и кветиапина противопоказано, так как это может повысить токсичность кветиапина (см. раздел «Противопоказания»)                                   |
| <i>Бета<sub>2</sub>-адреномиметики (длительного действия)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Бета<sub>2</sub>-адреномиметики (длительного действия)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ↑ Салметерол                                                  | Ритонавир ингибирует СYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации салметерола в плазме. Таким образом, одновременное применение не рекомендуется                                                                                                                                                   | ↑ Салметерол                                                  | Ритонавир ингибирует СYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации салметерола в плазме. Таким образом, одновременное применение не рекомендуется                                                                                                                                                   |
| <i>Блокаторы кальциевых каналов</i>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Блокаторы кальциевых каналов</i>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ↑ Амлодипин<br>↑ Дилтиазем<br>↑ Нифедипин                     | Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует СYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации антагонистов кальциевых каналов в плазме. При одновременном применении этих препаратов с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг | ↑ Амлодипин<br>↑ Дилтиазем<br>↑ Нифедипин                     | Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует СYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации антагонистов кальциевых каналов в плазме. При одновременном применении этих препаратов с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг |

| Старая редакция                                                      |                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция                                                       |                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      | терапевтических и побочных эффектов                                                                                                                                                                                                         |                                                                      | терапевтических и побочных эффектов                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Антагонисты эндотелина</i>                                        |                                                                                                                                                                                                                                             | <i>Антагонисты эндотелина</i>                                        |                                                                                                                                                                                                                                             |
| ↑ Бозентан                                                           | Одновременное применение бозентана и ритонавира может увеличить $C_{max}$ и AUC бозентана                                                                                                                                                   | ↑ Бозентан                                                           | Одновременное применение бозентана и ритонавира может увеличить $C_{max}$ и AUC бозентана                                                                                                                                                   |
| ↑ Риоцигуат                                                          | Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A и P-gp ритонавиром. Одновременное применение риоцигуата с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не рекомендуется (см. ИМП риоцигуата)                          | ↑ Риоцигуат                                                          | Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A и P-gp ритонавиром. Одновременное применение риоцигуата с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не рекомендуется (см. ИМП риоцигуата)                          |
| <i>Производные спорыньи</i>                                          |                                                                                                                                                                                                                                             | <i>Производные спорыньи</i>                                          |                                                                                                                                                                                                                                             |
| ↑ Дигидроэрготамин<br>↑ Эргоновин<br>↑ Эрготамин<br>↑ Метилэргоновин | Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации производных спорыньи в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                   | ↑ Дигидроэрготамин<br>↑ Эргоновин<br>↑ Эрготамин<br>↑ Метилэргоновин | Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации производных спорыньи в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                   |
| <i>Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта</i>               |                                                                                                                                                                                                                                             | <i>Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта</i>               |                                                                                                                                                                                                                                             |
| ↑ Цизаприд                                                           | Повышение концентрации цизаприда в плазме. Таким образом, увеличивается риск серьезных аритмий, и, следовательно, одновременное применение с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания») | ↑ Цизаприд                                                           | Повышение концентрации цизаприда в плазме. Таким образом, увеличивается риск серьезных аритмий, и, следовательно, одновременное применение с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания») |
| <i>Растительное лекарственное средство</i>                           |                                                                                                                                                                                                                                             | <i>Растительное лекарственное средство</i>                           |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Зверобой продырявленный ( <i>Hypericum perforatum</i> )              | Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с                                                                                                                                                                                  | Зверобой продырявленный ( <i>Hypericum perforatum</i> )              | Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с                                                                                                                                                                                  |

| Старая редакция                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Новая редакция                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                     | ритонавиром с растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный ( <i>Hypericum perforatum</i> ), противопоказано из-за риска снижения концентрации в плазме и ослабления клинических эффектов нирматрелвира и ритонавира (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                     | ритонавиром с растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный ( <i>Hypericum perforatum</i> ), противопоказано из-за риска снижения концентрации в плазме и ослабления клинических эффектов нирматрелвира и ритонавира (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <i>Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ↑ Аторвастатин<br>↑ Флувастатин<br>↑ Ловастатин<br>↑ Правастатин<br>↑ Розувастатин<br>↑ Симвастатин | Ожидается, что концентрации в плазме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые в значительной степени зависят от метаболизма СУР3А, таких как ловастатин и симвастатин, будут заметно увеличиваться при совместном введении с ритонавиром в качестве антиретровирусного агента или в качестве фармакокинетического усилителя. Поскольку повышенные концентрации ловастатина и симвастатина могут predispose пациентов к развитию миопатий, включая рабдомиолиз, комбинация этих лекарственных средств с ритонавиром противопоказана (см. раздел «Противопоказания»). Метаболизм аторвастатина в меньшей степени зависит от СУР3А. Хотя элиминация розувастатина не зависит от СУР3А, сообщалось об увеличении экспозиции розувастатина при одновременном | ↑ Аторвастатин<br>↑ Флувастатин<br>↑ Ловастатин<br>↑ Правастатин<br>↑ Розувастатин<br>↑ Симвастатин | Ожидается, что концентрации в плазме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые в значительной степени зависят от метаболизма СУР3А, таких как ловастатин и симвастатин, будут заметно увеличиваться при совместном введении с ритонавиром в качестве антиретровирусного агента или в качестве фармакокинетического усилителя. Поскольку повышенные концентрации ловастатина и симвастатина могут predispose пациентов к развитию миопатий, включая рабдомиолиз, комбинация этих лекарственных средств с ритонавиром противопоказана (см. раздел «Противопоказания»). Метаболизм аторвастатина в меньшей степени зависит от СУР3А. Хотя элиминация розувастатина не зависит от СУР3А, сообщалось об увеличении экспозиции розувастатина при одновременном |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ  
от 30.05.2024 № 10768  
(Входящий МЗ №4283931)

| Старая редакция                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Новая редакция                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>применении с ритонавиром. Механизм этого взаимодействия неясен, но может быть результатом ингибирования транспортера. При использовании ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства следует назначать минимальные дозы аторвастатина или розувастатина. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от CYP3A, и взаимодействия с ритонавиром не ожидается. Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется правастатин или флувастатин</p> |                                   | <p>применении с ритонавиром. Механизм этого взаимодействия неясен, но может быть результатом ингибирования транспортера. При использовании ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства следует назначать минимальные дозы аторвастатина или розувастатина. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от CYP3A, и взаимодействия с ритонавиром не ожидается. Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется правастатин или флувастатин</p> |
| <i>Гормональные контрацептивы</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <i>Гормональные контрацептивы</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ↓ Этинилэстрадиол (40%, 32%)      | <p>Из-за снижения концентрации этинилэстрадиола следует рассмотреть возможность использования барьерных или других негормональных методов контрацепции при одновременном применении ритонавира, когда он применяется в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя. Ритонавир, вероятно, изменит профиль маточных кровотечений и снизит эффективность контрацептивов, содержащих эстрадиол</p>                                                                                      | ↓ Этинилэстрадиол (40%, 32%)      | <p>Из-за снижения концентрации этинилэстрадиола следует рассмотреть возможность использования барьерных или других негормональных методов контрацепции при одновременном применении ритонавира, когда он применяется в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя. Ритонавир, вероятно, изменит профиль маточных кровотечений и снизит эффективность контрацептивов, содержащих эстрадиол</p>                                                                                      |
| <i>Иммуносупрессанты</i>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <i>Иммуносупрессанты</i>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ↑ Циклоспорин                     | Ритонавир,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ингибиторы                        | Ритонавир,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Старая редакция                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | (Входящий МЗ №4283931)<br>Новая редакция                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ↑ Такролимус<br>↑ Эверолимус                 | применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует СУРЗА4, в результате чего ожидается увеличение концентрации циклоспорина, такролимуса или эверолимуса в плазме крови. При одновременном применении этих препаратов с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов            | кальциневрина:<br>↑ Циклоспорин<br>↑ Такролимус<br><br>Ингибиторы mTOR:<br>↑ Эверолимус<br>↑ Сиролимус | применяемый в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира или антиретровирусного средства, ингибирует СУРЗА4, в результате чего ожидается повышение концентрации циклоспорина, такролимуса, эверолимуса, сиролимуса в плазме крови. В случае совместного применения этих препаратов с ритонавиром необходимо проведение терапевтического лекарственного мониторинга концентраций и побочных эффектов с целью возможной коррекции дозы иммуносупрессантов в соответствии с их инструкцией по медицинскому применению. Важно, чтобы проведение терапевтического лекарственного мониторинга осуществлялось не только во время их совместного применения, но и после лечения. Для оценки межлекарственного взаимодействия необходима консультация клинических фармакологов при совместном применении данных препаратов (см. раздел «Особые указания»). |
| Гиполипидемические средства                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ↑ Ломитапид                                  | Ингибиторы СУРЗА4 увеличивают экспозицию ломитапида, а сильные ингибиторы увеличивают экспозицию примерно в 27 раз. В связи с ингибированием ритонавиром СУРЗА4 ожидается повышение концентрации ломитапида. Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и ломитапида противопоказано (см. ИМП ломитапида) (см. раздел «Противопоказания») |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ↑ Аванафил (13-кратный, 2,4-кратный)         | Одновременное применение аванафила с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                                   | Гиполипидемические средства                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ↑ Ломитапид                                                                                            | Ингибиторы СУРЗА4 увеличивают экспозицию ломитапида, а сильные ингибиторы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Старая редакция                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Новая редакция                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ↑ Силденафил (11-кратный, 4-кратный)  | Одновременное применение силденафила для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя следует проводить с осторожностью, и доза силденафила ни в коем случае не должна превышать 25 мг за 48 часов. Одновременное применение силденафила и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел «Противопоказания») |                                              | увеличивают экспозицию примерно в 27 раз. В связи с ингибированием ритонавиром СУРЗА4 ожидается повышение концентрации ломитапида. Одновременное применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и ломитапида противопоказано (см. ИМП ломитапида) (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                  |
|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ↑ Тадалафил (124%, ↔)                 | Одновременное применение тадалафила для лечения эректильной дисфункции и ритонавира, применяемого в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя, следует осуществлять с осторожностью и в сниженных дозах (не более 10 мг тадалафила каждые 72 часа) при повышенном мониторинге нежелательных реакций                                                                                                                                 | ↑ Аванафил (13-кратный, 2,4-кратный)         | Одновременное применение аванафила с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ↑ Силденафил (11-кратный, 4-кратный)         | Одновременное применение силденафила для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя следует проводить с осторожностью, и доза силденафила ни в коем случае не должна превышать 25 мг за 48 часов. Одновременное применение силденафила и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел «Противопоказания») |
| ↑ Варденафил (49-кратный, 13-кратный) | Одновременное применение варденафила и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ↑ Тадалафил (124%, ↔)                        | Одновременное применение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Седативные/снотворные                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Старая редакция                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Новая редакция                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ↑ Клоразепат<br>↑ Диазепам<br>↑ Эстазолам<br>↑ Флуразепам | Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации клоразепата, диазепам, эстазолама и флуразепам в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                       | тадалафила для лечения эректильной дисфункции и ритонавира, применяемого в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя, следует осуществлять с осторожностью и в сниженных дозах (не более 10 мг тадалафила каждые 72 часа) при повышенном мониторинге нежелательных реакций |
| ↑ Пероральный и парентеральный мидазолам                  | Мидазолам интенсивно метаболизируется СУРЗА4. Одновременное применение с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром может вызвать значительное повышение концентрации мидазолама. Ожидается, что концентрация мидазолама в плазме будет значительно выше при пероральном приеме мидазолама. Таким образом, препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует назначать одновременно с пероральным мидазоламом (см. раздел «Противопоказания»), в то же время следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и парентерального мидазолама. Данные по одновременному применению мидазолама для парентерального введения с другими ингибиторами протеазы свидетельствуют о | ↑ Варденафил (49-кратный, 13-кратный) | Одновременное применение варденафила и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                |
| <i>Седативные/снотворные</i>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ↑ Клоразепат<br>↑ Диазепам<br>↑ Эстазолам<br>↑ Флуразепам |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                       | Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации клоразепата, диазепам, эстазолама и флуразепам в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                 |
| ↑ Пероральный и парентеральный мидазолам                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                       | Мидазолам интенсивно метаболизируется СУРЗА4. Одновременное применение с препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром может вызвать значительное повышение концентрации мидазолама. Ожидается, что концентрация мидазолама в плазме будет значительно                                                             |

| Старая редакция                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Новая редакция |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | возможном 3–4-кратном повышении уровня мидазолама в плазме крови. Если препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром назначается совместно с парентеральным мидазоламом, это следует делать в отделении интенсивной терапии или в аналогичном учреждении, которое обеспечивает тщательный клинический мониторинг и соответствующее медикаментозное лечение в случае угнетения дыхания и/или продолжительной седации. Следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы мидазолама, особенно если вводится более одной дозы мидазолама |                | выше при пероральном приеме мидазолама. Таким образом, препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует назначать одновременно с пероральным мидазоламом (см. раздел «Противопоказания»), в то же время следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром и парентерального мидазолама. Данные по одновременному применению мидазолама для парентерального введения с другими ингибиторами протеазы свидетельствуют о возможном 3–4-кратном повышении уровня мидазолама в плазме крови. Если препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром назначается совместно с парентеральным мидазоламом, это следует делать в отделении интенсивной терапии или в аналогичном учреждении, которое обеспечивает тщательный клинический мониторинг и соответствующее медикаментозное лечение в случае угнетения дыхания и/или продолжительной седации. Следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы мидазолама, особенно если вводится более |
| ↑ Триазолам (>20 раз, 87%)                                 | Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации триазолама в плазме и поэтому противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ↓ Петидин (62%, 59%)<br>↑ Метаболит норпетидина (47%, 87%) | Применение петидина и ритонавира противопоказано из-за повышенных концентраций метаболита норпетидина, обладающего как анальгетическим, так и стимулирующим центральную нервную систему (ЦНС) действием. Повышенные концентрации норпетидина могут увеличить риск воздействия на ЦНС                                                                                                                                                                                                                                           |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Старая редакция                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Новая редакция                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | (например, судороги)<br>(см. раздел<br>«Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                  | одной дозы мидазолама                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ↑ Алпразолам (в 2,5<br>раза, ↔)                          | Метаболизм<br>алпразолама угнетается<br>после введения<br>ритонавира. Следует<br>соблюдать<br>осторожность в течение<br>первых нескольких<br>дней при<br>одновременном<br>применении<br>алпразолама и<br>ритонавира в качестве<br>антиретровирусного<br>средства или в качестве<br>фармакокинетического<br>усилителя до того, как<br>разовьется индукция<br>метаболизма<br>алпразолама | ↑ Триазолам (>20 раз,<br>87%)                                    | Одновременное<br>применение<br>ритонавира может<br>привести к повышению<br>концентрации<br>триазолама в плазме и<br>поэтому<br>противопоказано (см.<br>раздел<br>«Противопоказания»)                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ↓ Петидин (62%, 59%)<br>↑ Метаболит<br>норпетидина (47%,<br>87%) | Применение петидина<br>и ритонавира<br>противопоказано из-за<br>повышенных<br>концентраций<br>метаболита<br>норпетидина,<br>обладающего как<br>анальгетическим, так и<br>стимулирующим<br>центральную нервную<br>систему (ЦНС)<br>действием.<br>Повышенные<br>концентрации<br>норпетидина могут<br>увеличить риск<br>воздействия на ЦНС<br>(например, судороги)<br>(см. раздел<br>«Противопоказания») |
| ↑ Бупирон                                                | Ритонавир,<br>применяемый в<br>качестве<br>фармакокинетического<br>усилителя или<br>антиретровирусного<br>средства, ингибирует<br>CYP3A, в результате<br>чего ожидается<br>повышение<br>концентрации<br>бупирона в плазме<br>крови. При совместном<br>применении бупирона<br>и ритонавира<br>рекомендуется<br>тщательный<br>мониторинг<br>терапевтических и<br>побочных эффектов       | ↑ Алпразолам (в 2,5<br>раза, ↔)                                  | Метаболизм<br>алпразолама угнетается<br>после введения<br>ритонавира. Следует<br>соблюдать<br>осторожность в течение<br>первых нескольких<br>дней при<br>одновременном<br>применении<br>алпразолама и<br>ритонавира в качестве<br>антиретровирусного<br>средства или в качестве<br>фармакокинетического<br>усилителя до того, как<br>разовьется индукция<br>метаболизма<br>алпразолама                |
| <i>Снотворные средства</i>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ↑ Золпидем (28%, 22%)                                    | Золпидем и ритонавир<br>можно назначать<br>одновременно с<br>тщательным контролем<br>чрезмерного<br>седативного эффекта                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Препараты для лечения никотиновой<br/>зависимости</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ↓ Бупропион (22%, 21%)                                   | Бупропион в основном<br>метаболизируется<br>CYP2B6. Ожидается,<br>что одновременное<br>применение<br>бупропиона с                                                                                                                                                                                                                                                                      | ↑ Бупирон                                                        | Ритонавир,<br>применяемый в<br>качестве<br>фармакокинетического<br>усилителя или<br>антиретровирусного<br>средства, ингибирует                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Старая редакция                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Новая редакция                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                   | повторными дозами ритонавира снизит уровень бупропиона. Считается, что эти эффекты представляют собой индукцию метаболизма бупропиона. Однако, поскольку <i>in vitro</i> также было показано, что ритонавир ингибирует CYP2B6, не следует превышать рекомендуемую дозу бупропиона. В отличие от длительного приема ритонавира, после кратковременного введения низких доз ритонавира (200 мг 2 раза в день в течение 2 дней) значимого взаимодействия с бупропионом не наблюдалось, что позволяет предположить, что снижение концентрации бупропиона могло начаться через несколько дней после начала назначения совместного приема с ритонавиром |                                                      | СYP3A, в результате чего ожидается повышение концентрации буспирона в плазме крови. При совместном применении буспирона и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <i>Снотворные средства</i>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ↑ Золпидем (28%, 22%)                                | Золпидем и ритонавир можно назначать одновременно с тщательным контролем чрезмерного седативного эффекта                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <i>Препараты для лечения никотиновой зависимости</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ↓ Бупропион (22%, 21%)                               | Бупропион в основном метаболизируется CYP2B6. Ожидается, что одновременное применение бупропиона с повторными дозами ритонавира снизит уровень бупропиона. Считается, что эти эффекты представляют собой индукцию метаболизма бупропиона. Однако, поскольку <i>in vitro</i> также было показано, что ритонавир ингибирует CYP2B6, не следует превышать рекомендуемую дозу бупропиона. В отличие от длительного приема ритонавира, после кратковременного введения низких доз ритонавира (200 мг 2 раза в день в течение 2 дней) значимого взаимодействия с бупропионом не наблюдалось, что позволяет предположить, что снижение концентрации бупропиона могло |
| <i>Стероиды</i>                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ингаляционный, инъекционный или интраназальный флутиказона пропионат<br>Будесонид<br>Триамцинолон | У пациентов, получавших ритонавир и ингаляционный или интраназальный флутиказона пропионат, сообщалось о системных эффектах кортикостероидов, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников (уровень кортизола в плазме снизился на 86%); подобные эффекты могут возникать и при применении других кортикостероидов, метаболизируемых CYP3A, например будесонида и триамцинолона.                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Старая редакция         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Новая редакция                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | Следовательно, одновременное введение ритонавира в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя и этих глюкокортикоидов не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза от лечения превышает риск системных эффектов кортикостероидов. Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы глюкокортикоида при тщательном мониторинге местных и системных эффектов или переходе на глюкокортикоид, который не является субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикоидов может потребоваться прогрессивное снижение дозы в течение более длительного периода |                                                                                                   | начаться через несколько дней после начала назначения совместного приема с ритонавиром                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <i>Стероиды</i>                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ингаляционный, инъекционный или интраназальный флутиказона пропионат<br>Будесонид<br>Триамцинолон | У пациентов, получавших ритонавир и ингаляционный или интраназальный флутиказона пропионат, сообщалось о системных эффектах кортикостероидов, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников (уровень кортизола в плазме снизился на 86%); подобные эффекты могут возникать и при применении других кортикостероидов, метаболизируемых CYP3A, например будесонида и триамцинолона. Следовательно, одновременное введение ритонавира в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя и этих глюкокортикоидов не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза от лечения превышает риск системных эффектов кортикостероидов. Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы глюкокортикоида при тщательном мониторинге местных и системных эффектов или переходе на глюкокортикоид, который не является субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикоидов |
| ↑ Дексаметазон          | Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A, в результате чего ожидается повышение концентрации дексаметазона в плазме крови. При одновременном применении дексаметазона и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ↑ Преднизолон (28%, 9%) | Рекомендуется тщательный                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении преднизолона и ритонавира. AUC метаболита преднизолона увеличивалась на 37 и 28% после 4 и 14 дней приема ритонавира соответственно                                                                                                                         |                                                           | может потребоваться прогрессивное снижение дозы в течение более длительного периода                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Заместительная терапия гормонами щитовидной железы</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Левотироксин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Сообщалось о постмаркетинговых случаях, указывающих на потенциальное взаимодействие между препаратами, содержащими ритонавир, и левотироксином. Необходимо контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получающих левотироксин, по крайней мере в течение первого месяца после начала и/или окончания лечения ритонавиром | ↑ Дексаметазон                                            | Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует СУРЗА, в результате чего ожидается повышение концентрации дексаметазона в плазме крови. При одновременном применении дексаметазона и ритонавира рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ↑ Преднизолон (28%, 9%)                                   | Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении преднизолона и ритонавира. AUC метаболита преднизолона увеличивалась на 37 и 28% после 4 и 14 дней приема ритонавира соответственно                                                                                             |
| ND – не определен.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <i>Заместительная терапия гормонами щитовидной железы</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Влияние других лекарственных средств на нирматрелвир</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Левотироксин                                              | Сообщалось о постмаркетинговых случаях, указывающих на потенциальное взаимодействие между препаратами, содержащими ритонавир, и левотироксином. Необходимо контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получающих                                                                                                      |
| Одновременный прием многократных пероральных доз итраконазола по 200 мг увеличивал AUC <sub>1au</sub> и C <sub>max</sub> нирматрелвира. Отношения скорректированных средних геометрических (90% ДИ) для AUC <sub>1au</sub> и C <sub>max</sub> нирматрелвира составили 138,82% (129,25%, 149,11%) и 118,57% (112,50%, 124,97%) соответственно при одновременном применении нирматрелвира/ритонавира с |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>многократными дозами итраконазола по сравнению с монотерапией нирматрелвиром/ритонавиром.</p> <p>Совместное введение многократных пероральных доз карбамазепина 300 мг снижало <math>AUC_{inf}</math> и <math>C_{max}</math> нирматрелвира. Отношения скорректированных средних геометрических для <math>AUC_{inf}</math> и <math>C_{max}</math> нирматрелвира (90% ДИ) составили 44,50% (90% ДИ 33,77%, 58,65%) и 56,82% (90% ДИ 47,04%, 68,62%) соответственно после совместного введения нирматрелвира/ритонавира 300/100 мг с многократными пероральными дозами карбамазепина по сравнению с нирматрелвиром/ритонавиром, вводимым отдельно.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>левотироксин, по крайней мере в течение первого месяца после начала и/или окончания лечения ритонавиром</p> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>ND – не определен.</p> <p><i>Влияние других лекарственных средств на нирматрелвир</i></p> <p>Одновременный прием многократных пероральных доз итраконазола по 200 мг увеличивал <math>AUC_{tau}</math> и <math>C_{max}</math> нирматрелвира. Отношения скорректированных средних геометрических (90% ДИ) для <math>AUC_{tau}</math> и <math>C_{max}</math> нирматрелвира составили 138,82% (129,25%, 149,11%) и 118,57% (112,50%, 124,97%) соответственно при одновременном применении нирматрелвира/ритонавира с многократными дозами итраконазола по сравнению с монотерапией нирматрелвиром/ритонавиром.</p> <p>Совместное введение многократных пероральных доз карбамазепина 300 мг снижало <math>AUC_{inf}</math> и <math>C_{max}</math> нирматрелвира. Отношения скорректированных средних геометрических для <math>AUC_{inf}</math> и <math>C_{max}</math> нирматрелвира (90% ДИ) составили 44,50% (90% ДИ 33,77%, 58,65%) и 56,82% (90% ДИ 47,04%, 68,62%) соответственно после совместного введения нирматрелвира/ритонавира 300/100 мг с многократными пероральными дозами карбамазепина по сравнению с нирматрелвиром/ритонавиром, вводимым</p> |                                                                                                                |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | отдельно.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>Особые указания</b></p> <p><b>Факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения</b></p> <p>Ряд сопутствующих заболеваний увеличивают риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения, в том числе: возраст <math>\geq 60</math> лет, ожирение (индекс массы тела <math>30 \text{ кг/м}^2</math>), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.</p> <p>Применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром возможно только под наблюдением врача.</p> <p>При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.</p> <p>При назначении лекарственного препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром женщинам с детородным потенциалом, в том числе в постменопаузе менее 2 лет, необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема лекарственного препарата.</p> <p>Женщинам с детородным потенциалом следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после</p> | <p><b>Особые указания</b></p> <p><b>Факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения</b></p> <p>Ряд сопутствующих заболеваний увеличивают риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения, в том числе: возраст <math>\geq 60</math> лет, ожирение (индекс массы тела <math>30 \text{ кг/м}^2</math>), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.</p> <p>Применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром возможно только под наблюдением врача.</p> <p>При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.</p> <p>При назначении лекарственного препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром женщинам с детородным потенциалом, в том числе в постменопаузе менее 2 лет, необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема лекарственного препарата.</p> <p>Женщинам с детородным потенциалом следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>завершения лечения препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя может снизить эффективность комбинированных гормональных контрацептивов. Пациенткам, использующим комбинированные гормональные контрацептивы, следует рекомендовать использовать эффективный альтернативный метод контрацепции или дополнительный барьерный метод контрацепции во время лечения и до окончания одного полного менструального цикла после прекращения приема препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Исходя из возможности развития побочных реакций у младенца грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и в течение 7 дней после приема последней дозы препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.</p> <p><b>Риск серьезных побочных реакций из-за взаимодействия с другими лекарственными средствами</b></p> <p>Применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром, являющимся ингибитором СУР3А, у пациентов, получающих лекарственные средства, метаболизируемые СУР3А, или начало приема лекарственных средств, метаболизируемых СУР3А, у пациентов, уже получающих препарат АРПАКСЕЛ в</p> | <p>завершения лечения препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя может снизить эффективность комбинированных гормональных контрацептивов. Пациенткам, использующим комбинированные гормональные контрацептивы, следует рекомендовать использовать эффективный альтернативный метод контрацепции или дополнительный барьерный метод контрацепции во время лечения и до окончания одного полного менструального цикла после прекращения приема препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Исходя из возможности развития побочных реакций у младенца грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и в течение 7 дней после приема последней дозы препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.</p> <p><b>Риск серьезных побочных реакций из-за взаимодействия с другими лекарственными средствами</b></p> <p>Применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром, являющимся ингибитором СУР3А, у пациентов, получающих лекарственные средства, метаболизируемые СУР3А, или начало приема лекарственных средств, метаболизируемых СУР3А, у пациентов, уже получающих препарат АРПАКСЕЛ в</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>комбинации с ритонавиром, может повысить концентрацию лекарственных средств в плазме крови, метаболизируемых СУРЗА.</p> <p>Начало приема лекарственных препаратов, которые ингибируют или индуцируют СУРЗА, может увеличить или уменьшить концентрацию нирматрелвира/ритонавира соответственно.</p> <p>Эти взаимодействия могут привести к:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• клинически значимым побочным реакциям, потенциально приводящим к тяжелым, опасным для жизни или смертельным исходам в результате повышенного воздействия сопутствующих лекарственных средств на фоне терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром;</li> <li>• клинически значимым побочным реакциям, вызванным повышенным воздействием ритонавира и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром;</li> <li>• потере терапевтического эффекта нирматрелвира/ритонавира и возможному развитию вирусной резистентности.</li> </ul> <p>В таблице 4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» выше) приведены лекарственные средства, которые противопоказаны для одновременного применения с</p> | <p>комбинации с ритонавиром, может повысить концентрацию лекарственных средств в плазме крови, метаболизируемых СУРЗА.</p> <p>Начало приема лекарственных препаратов, которые ингибируют или индуцируют СУРЗА, может увеличить или уменьшить концентрацию нирматрелвира/ритонавира соответственно.</p> <p>Эти взаимодействия могут привести к:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• клинически значимым побочным реакциям, потенциально приводящим к тяжелым, опасным для жизни или смертельным исходам в результате повышенного воздействия сопутствующих лекарственных средств на фоне терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром;</li> <li>• клинически значимым побочным реакциям, вызванным повышенным воздействием ритонавира и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром;</li> <li>• потере терапевтического эффекта нирматрелвира/ритонавира и возможному развитию вирусной резистентности.</li> </ul> <p>В таблице 4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» выше) приведены лекарственные средства, которые противопоказаны для одновременного применения с</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>комбинацией нирматрелвир/ритонавир. Взаимодействие нирматрелвир/ритонавир представлено в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». Следует учитывать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами до и во время терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Во время терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром следует пересмотреть сопутствующие лекарственные средства, и пациент должен находиться под наблюдением на предмет побочных реакций, связанных с сопутствующими лекарственными средствами.</p>                                      | <p>комбинацией нирматрелвир/ритонавир. Взаимодействие нирматрелвир/ритонавир представлено в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». Следует учитывать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами до и во время терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Во время терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром следует пересмотреть сопутствующие лекарственные средства, и пациент должен находиться под наблюдением на предмет побочных реакций, связанных с сопутствующими лекарственными средствами.</p>                                                            |
| <p><b>Тяжелая почечная недостаточность</b><br/>Клинические данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью (включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН)) отсутствуют. Основываясь на фармакокинетических данных (см. раздел «Фармакологические свойства»), применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью может привести к чрезмерному воздействию с потенциальной токсичностью. На данном этапе не удалось разработать никаких рекомендаций в отношении коррекции дозы до проведения специального расследования. Поэтому</p> | <p>При совместном применении комбинации нирматрелвир/ритонавир с ингибиторами кальциневрина (циклоспорин, такролимус) и ингибиторами mTOR (эверолимус и сиролимус) необходима консультация клинических фармакологов для проведения терапевтического лекарственного мониторинга концентраций с целью возможной коррекции дозы иммуносупрессантов в соответствии с их инструкцией по медицинскому применению (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p><b>Тяжелая почечная недостаточность</b><br/>Клинические данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью (включая пациентов с терминальной</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ &lt;30 мл/мин), включая пациентов с ТПН, находящихся на гемодиализе.</p>                                                                                                                                                                                         | <p>почечной недостаточностью (ТПН)) отсутствуют. Основываясь на фармакокинетических данных (см. раздел «Фармакологические свойства»), применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью может привести к чрезмерному воздействию с потенциальной токсичностью. На данном этапе не удалось разработать никаких рекомендаций в отношении коррекции дозы до проведения специального расследования. Поэтому препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует применять у</p> |
| <p><b>Тяжелая печеночная недостаточность</b></p> <p>Фармакокинетические и клинические данные у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Поэтому препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.</p>                                                                                                | <p>пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ &lt;30 мл/мин), включая пациентов с ТПН, находящихся на гемодиализе.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Гепатотоксичность</b></p> <p>У пациентов, получавших ритонавир, наблюдались повышение уровня печеночных трансаминаз, клинический гепатит и желтуха. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром пациентам с уже существующими заболеваниями печени, отклонениями от нормы показателей печеночных ферментов или гепатитом.</p> | <p><b>Тяжелая печеночная недостаточность</b></p> <p>Фармакокинетические и клинические данные у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Поэтому препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует применять у</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Риск развития резистентности к ВИЧ-1</b></p> <p>Поскольку нирматрелвир назначается одновременно с ритонавиром, может возникнуть риск развития устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы ВИЧ у лиц с неконтролируемой или недиагностированной инфекцией ВИЧ-1.</p>                                                                                                                     | <p>пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>Вспомогательные вещества</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>Гепатотоксичность</b></p> <p>У пациентов, получавших ритонавир, наблюдались повышение уровня печеночных трансаминаз, клинический гепатит и желтуха. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                      | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Таблетки нирматрелвира содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не следует принимать этот препарат.</p> | <p>препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром пациентам с уже существующими заболеваниями печени, отклонениями от нормы показателей печеночных ферментов или гепатитом.</p> <p><b>Риск развития резистентности к ВИЧ-1</b></p> <p>Поскольку нирматрелвир назначается одновременно с ритонавиром, может возникнуть риск развития устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы ВИЧ у лиц с неконтролируемой или недиагностированной инфекцией ВИЧ-1.</p> <p><b>Вспомогательные вещества</b></p> <p>Таблетки нирматрелвира содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не следует принимать этот препарат.</p> |

Руководитель отдела регистрации дженериков  
Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»



Е.К. Кулаева