МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001272- 230419
СОГЛАСОВАНО

Норвир®
наименование лекарственного препарата

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг
лекарственная форма, дозировка

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко. КГ, Германия
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г. 230419

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами ***Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата*** Ритонавир обладает высоким сродством к нескольким изоформам цитохрома P450 (CYP) и ингибирует окисление в следующем порядке: CYP3A4 > CYP2D6. Применение ритонавира одновременно с лекарствен-	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата*** Ритонавир обладает высоким сродством к нескольким изоформам цитохрома P450 (CYP) и ингибирует окисление в следующем порядке: CYP3A4 > CYP2D6. Применение ритонавира одновременно с лекарствен-

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

Старая редакция	Новая редакция
протеазы. ***Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию ритонавира в крови*** Уровень ритонавира в сыворотке крови может снижаться при одновременном применении растительных лекарственных препаратов, содержащих зверобой *(Hypericum perforatum)*. Это связано с индуцирующим действием зверобоя на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты. Растительные лекарственные препараты, содержащие зверобой, нельзя использовать одновременно с ритонавиром. Если на момент начала лечения ритонавиром пациент уже принимает растительные препараты, содержащие зверобой, необходимо прекратить лечение ими и при необходимости проверить уровень вирусной нагрузки. После прекращения лечения лекарственными препаратами, содержащими зверобой, уровень ритонавира может возрасти. Может потребоваться корректировка дозы ритонавира. Индуцирующее действие может сохраняться на протяжении как минимум 2 недель после прекращения лечения растительными препаратами, содержащими зверобой (см. раздел «Противопоказания»). Уровень ритонавира в сыворотке крови может меняться при одновременном применении отдельных лекарственных препаратов (например, делавирдина, эфавиренза, фенитоина и рифампицина). Эти взаимодействия описаны в таблицах взаимодействий лекарственных препаратов ниже. ***Лекарственные препараты, на концентрацию которых влияет рито-***	протеазы. ***Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию ритонавира в крови*** Уровень ритонавира в сыворотке крови может снижаться при одновременном применении растительных лекарственных препаратов, содержащих зверобой *(Hypericum perforatum)*. Это связано с индуцирующим действием зверобоя на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты. Растительные лекарственные препараты, содержащие зверобой, нельзя использовать одновременно с ритонавиром. Если на момент начала лечения ритонавиром пациент уже принимает растительные препараты, содержащие зверобой, необходимо прекратить лечение ими и при необходимости проверить уровень вирусной нагрузки. После прекращения лечения лекарственными препаратами, содержащими зверобой, уровень ритонавира может возрасти. Может потребоваться корректировка дозы ритонавира. Индуцирующее действие может сохраняться на протяжении, как минимум, 2 недель после прекращения лечения растительными препаратами, содержащими зверобой (см. раздел «Противопоказания»). Уровень ритонавира в сыворотке крови может меняться при одновременном применении отдельных лекарственных препаратов (например, делавирдина, эфавиренза, фенитоина и рифампицина). Эти взаимодействия описаны в таблицах взаимодействий лекарственных препаратов ниже. ***Лекарственные препараты, на концентрацию которых влияет рито-***

Старая редакция

навир

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

Взаимодействия лекарственных препаратов: ритонавир и ингибиторы протеазы

Применяемый одновременно лекарственный препарат	**Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)**	**Доза препарата Норвир® (мг)**	**Оцениваемый лекарственный препарат**	**AUC**	**$C_{мин}$**
Ампренавир	600 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Ампренавир[2]	↑ на 64 %	↑ в 5 раз
	Ритонавир повышает уровень ампренавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. В клинических исследованиях подтверждены безопасность и эффективность применения ампренавира в дозе 600 мг 2 р./сут. одновременно с ритонавиром в дозе 100 мг 2 р./сут. Для получения дополнительных сведений об ампренавире см инструкцию по применению				
Атазанавир	300 каждые 24 ч	100 каждые 24 ч	Атазанавир	↑ на 86 %	↑ в 11 раз
			Атазанавир[1]	↑ в 2 раза	↑ в 3–7 раз
	Ритонавир повышает уровень атазанавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. В ходе клинических исследований подтверждены безопасность и эффективность применения атазанавира в дозе 300 мг 1 р./сут. одновременно с ритонавиром в дозе 100 мг 1 р./сут. у ранее леченных пациентов. Дополнительные сведения об атазанавире см. инструкцию по применению				
Дарунавир	600 однократно	100 каждые 12 ч	Дарунавир	↑ в 14 раз	

Новая редакция

навир

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

Взаимодействия лекарственных препаратов: ритонавир и ингибиторы протеазы

Применяемый одновременно лекарственный препарат	**Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)**	**Доза препарата Норвир® (мг)**	**Оцениваемый лекарственный препарат**	**AUC**	**$C_{мин}$**
Ампренавир	600 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Ампренавир[2]	↑ на 64 %	↑ в 5 раз
	Ритонавир повышает уровень ампренавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. В клинических исследованиях подтверждены безопасность и эффективность применения ампренавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки одновременно с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Для получения дополнительных сведений об ампренавире см. инструкцию по применению.				
Атазанавир	300 каждые 24 ч	100 каждые 24 ч	Атазанавир	↑ на 86 %	↑ в 11 раз
			Атазанавир[1]	↑ в 2 раза	↑ в 3–7 раз
	Ритонавир повышает уровень атазанавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. В ходе клинических исследований подтверждены безопасность и эффективность применения атазанавира в дозе 300 мг 1 раз в сутки одновременно с ритонавиром в дозе 100 мг 1 раз в сутки у ранее леченых пациентов. Дополнительные сведения об атазанавире см. инструкцию по приме-				

Старая редакция

	Ритонавир повышает уровень дарунавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A. Дарунавир необходимо использовать одновременно с ритонавиром с целью гарантированного достижения терапевтического эффекта. Применение дарунавира одновременно с ритонавиром в дозах выше 100 мг 2 р./сут. изучено не было. Дополнительные сведения о дарунавире см. в соответствующей инструкции по применению				
Фосампренавир	700 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Ампренавир	↑ в 2,4 раза	↑ в 11 раз
	Ритонавир повышает уровень ампренавира (образующегося из фосампренавира) в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Фосампренавир необходимо использовать одновременно с ритонавиром с целью гарантированного достижения терапевтического эффекта. В ходе клинических исследований подтверждены безопасность и эффективность применения фосампренавира в дозе 700 мг 2 раза в сутки одновременно с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Применение фосампренавира одновременно с дозами ритонавира выше 100 мг 2 р./сут. изучено не было. Дополнительные сведения о фосампренавире см. в соответствующей инструкции по применению				
Индинавир	800 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Индинавир[3]	↑ на 178 %	н/о
			Ритонавир	↑ на 72 %	н/о
	400 каждые 12 ч	400 каждые 12 ч	Индинавир[3]	↔	↑ в 4 раза
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повышает уровень индинавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы. Минимальная польза фармакокинетического усиления, опосредуемого ритонавиром, может быть достигнута при его применении в дозах выше 100 мг 2 раза в сутки. При применении ритонавира (100 мг 2 р./сут.) одновременно с индинавиром (800 мг 2 раза в сутки.) необходимо соблюдать особую осторожность вследствие повышенного риска развития нефролитиаза				
Нелфинавир	1250 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Нелфинавир	↑ на 20-39 %	н/о

Новая редакция

	нению.				
Дарунавир	600 одно-кратно	100 каждые 12 ч	Дарунавир	↑ в 14 раз	
	Ритонавир повышает уровень дарунавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A. Дарунавир необходимо использовать одновременно с ритонавиром с целью гарантированного достижения терапевтического эффекта. Применение дарунавира одновременно с ритонавиром в дозах выше 100 мг 2 раза в сутки изучено не было. Дополнительные сведения о дарунавире см. в соответствующей инструкции по применению.				
Фосампренавир	700 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Ампренавир	↑ в 2,4 раза	↑ в 11 раз
	Ритонавир повышает уровень ампренавира (образующегося из фосампренавира) в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Фосампренавир необходимо использовать одновременно с ритонавиром с целью гарантированного достижения терапевтического эффекта. В ходе клинических исследований подтверждены безопасность и эффективность применения фосампренавира в дозе 700 мг 2 раза в сутки одновременно с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Применение фосампренавира одновременно с дозами ритонавира выше 100 мг 2 раза в сутки изучено не было. Дополнительные сведения о фосампренавире см. в соответствующей инструкции по применению.				
Индинавир	800 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Индинавир[3]	↑ на 178 %	н/о
			Ритонавир	↑ на 72 %	н/о
	400 каждые 12 ч	400 каждые 12 ч	Индинавир[3]	↔	↑ в 4 раза
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повышает уровень индинавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы. Минимальная польза фармакокинетического усиления, опосредуемого ритонавиром, может быть достигнута				

Старая редакция

	750 однократно	500 каждые 12 ч	Нелфинавир	↑ на 152 %	н/о
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повышает уровень нелфинавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы. Минимальная польза фармакокинетического усиления, опосредуемого ритонавиром, может быть достигнута при его применении в дозах выше 100 мг 2 раза в сутки.				
Саквинавир	1000 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Саквинавир[4]	↑ в 15 раз	↑ в 5 раз
			Ритонавир	↔	↔
	400 каждые 12 ч	400 каждые 12 ч	Саквинавир[4]	↑ в 17 раз	н/о
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повышает уровень саквинавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Саквинавир необходимо использовать только в комбинации с ритонавиром. При применении ритонавира в дозе 100 мг 2 раза в сутки одновременно с саквинавиром в дозе 1000 мг 2 р./сут. уровень системного воздействия саквинавира на протяжении 24 ч сходен с соответствующим уровнем при применении саквинавира по 1200 мг 3 р./сут. без ритонавира или превышает его. В клиническом исследовании взаимодействия рифампицина (600 мг 1 раза в сутки.) и саквинавира (1000 мг) с ритонавиром (100 мг 2 раза в сутки.) у здоровых добровольцев наблюдались случаи тяжелой гепатоцеллюлярной токсичности с повышением уровня трансаминаз более чем в 20 раз относительно верхней границы нормы спустя 1–5 дней сопутствующего применения. Таким образом, комбинацию саквинавира и ритонавира не следует использовать одновременно с рифампицином в связи с риском тяжелой гепатотоксичности. Дополнительные сведения о саквинавире см. в соответствующей				

Новая редакция

	при его применении в дозах выше 100 мг 2 раза в сутки. При применении ритонавира (100 мг 2 раза в сутки) одновременно с индинавиром (800 мг 2 раза в сутки.) необходимо соблюдать особую осторожность вследствие повышенного риска развития нефролитиаза.				
Нелфинавир	1250 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Нелфинавир	↑ на 20-39 %	н/о
	750 однократно	500 каждые 12 ч	Нелфинавир	↑ на 152 %	н/о
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повышает уровень нелфинавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы. Минимальная польза фармакокинетического усиления, опосредуемого ритонавиром, может быть достигнута при его применении в дозах выше 100 мг 2 раза в сутки.				
Саквинавир	1000 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Саквинавир[4]	↑ в 15 раз	↑ в 5 раз
			Ритонавир	↔	↔
	400 каждые 12 ч	400 каждые 12 ч	Саквинавир[4]	↑ в 17 раз	н/о
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повышает уровень саквинавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A4. Саквинавир необходимо использовать только в комбинации с ритонавиром. При применении ритонавира в дозе 100 мг 2 раза в сутки одновременно с саквинавиром в дозе 1000 мг 2 раза в сутки уровень системного воздействия саквинавира на протяжении 24 ч сходен с соответствующим уровнем при применении саквинавира по 1200 мг 3 раза в сутки без ритонавира или превышает его. В клиническом исследовании взаимодействия рифампицина (600 мг 1 раз в сутки) и саквинавира (1000 мг) с ритонавиром (100 мг 2 раза в сутки) у здоровых добровольцев наблюдались случаи тяжелой гепатоцеллюлярной токсичности с повышением уровня тран-				

Старая редакция

	инструкции по применению				
Типранавир	500 каждые 12 ч	200 каждые 12 ч	Типранавир	↑ в 11 раз	↑ в 29 раз
			Ритонавир	↓ на 40 %	н/о
	Ритонавир повышает уровень типранавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A. Типранавир необходимо использовать одновременно с низкими дозами ритонавира с целью гарантированного достижения терапевтического эффекта. При этом ритонавир не следует использовать в дозах менее 200 мг 2 р./сут., поскольку это может повлиять на эффективность комбинации. Дополнительные сведения о типранавире см. в соответствующей инструкции по применению				
	н/о: не определено. 1. На основании сравнения с монотерапией атазанавиром в дозе 400 мг 1 раза в сутки по данным разных исследований. 2. На основании сравнения с монотерапией ампренавиром в дозе 1200 мг 2 раза в сутки по данным разных исследований. 3. На основании сравнения с монотерапией индинавиром в дозе 800 мг 3 раза в сутки. по данным разных исследований. 4. На основании сравнения с монотерапией саквинавиром в дозе 600 мг 3 раза в сутки по данным разных исследований				

Взаимодействия лекарственных препаратов: ритонавир и антиретровирусные препараты, отличные от ингибиторов протеазы					
Одновременно применяемый лекарственный препарат	Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Оцениваемый лекарственный препарат	AUC	$C_{мин}$
Диданозин	200 каждые	600 каждые	Диданозин	↓ на 13 %	↔

Новая редакция

	саминаз более чем в 20 раз относительно верхней границы нормы спустя 1-5 дней сопутствующего применения. Таким образом, комбинацию саквинавира и ритонавира не следует использовать одновременно с рифампицином в связи с риском тяжелой гепатотоксичности. Дополнительные сведения о саквинавире см. в соответствующей инструкции по применению.				
Типранавир	500 каждые 12 ч	200 каждые 12 ч	Типранавир	↑ в 11 раз	↑ в 29 раз
			Ритонавир	↓ на 40 %	н/о
	Ритонавир повышает уровень типранавира в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A. Типранавир необходимо использовать одновременно с низкими дозами ритонавира с целью гарантированного достижения терапевтического эффекта. При этом ритонавир не следует использовать в дозах менее 200 мг 2 раза в сутки, поскольку это может повлиять на эффективность комбинации. Дополнительные сведения о типранавире см. в соответствующей инструкции по применению.				
	н/о: не определено. 1. На основании сравнения с монотерапией атазанавиром в дозе 400 мг 1 раз в сутки по данным разных исследований. 2. На основании сравнения с монотерапией ампренавиром в дозе 1200 мг 2 раза в сутки по данным разных исследований. 3. На основании сравнения с монотерапией индинавиром в дозе 800 мг 3 раза в сутки по данным разных исследований. 4. На основании сравнения с монотерапией саквинавиром в дозе 600 мг 3 раза в сутки по данным разных исследований.				

Взаимодействия лекарственных препаратов: ритонавир и антиретровирусные препараты, отличные от ингибиторов протеазы					
Одновременно применяемый лекарствен-	Доза одновременно применяемого лекар-	Доза препарата Норвир® (мг)	Оцениваемый лекарственный препарат	AUC	$C_{мин}$

Старая редакция

	12 ч	12 ч/через 2 ч			
	Поскольку ритонавир необходимо принимать во время еды, а диданозин — натощак, эти препараты необходимо принимать с интервалом в 2,5 ч. Корректировка доз не требуется				
Делавирдин	400 каждые 8 ч	600 каждые 12 ч	Делавирдин[1]	↔	↔
			Ритонавир	↑ на 50 %	↑ на 75 %
	Сравнение с ранее полученными данными показало, что ритонавир не влияет на фармакокинетику делавирдина. При применении ритонавира в комбинации с делавирдином может потребоваться снижение дозы ритонавира				
Эфавиренз	600 каждые 24 ч	500 каждые 12 ч	Эфавиренз	↑ на 21 %	
			Ритонавир	↑ на 17 %	
	При применении эфавиренза одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата наблюдалась более высокая частота нежелательных реакций (например, головокружения, тошноты и парестезии) и отклонений лабораторных показателей от нормы (повышение уровня печеночных ферментов)				
Маравирок	100 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Маравирок	↑ на 161 %	↑ на 28 %
	Ритонавир повышает уровень маравирока в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A. Маравирок можно использовать одновременно с ритонавиром с целью повышения уровня экспозиции. Дополнительные сведения о маравироке см. в соответствующей инструкции по применению				
Невирапин	200 каждые 12 ч	600 каждые 12 ч	Невирапин	↔	↔
			Ритонавир	↔	↔
	Применение ритонавира одновременно с невирапином не сопровождается клинически значимым изменением фармакокинетики препаратов				
Ралтегравир	400 однократ-	100 каждые	Ралтегравир	↓ на 16 %	↓ на 1

Новая редакция

ный препарат	ственного препарата (мг)				
Диданозин	200 каждые 12 ч	600 каждые 12 ч/через 2 ч	Диданозин	↓ на 13 %	↔
	Поскольку ритонавир необходимо принимать во время еды, а диданозин — натощак, эти препараты необходимо принимать с интервалом в 2,5 ч. Корректировка доз не требуется.				
Делавирдин	400 каждые 8 ч	600 каждые 12 ч	Делавирдин[1]	↔	↔
			Ритонавир	↑ на 50 %	↑ на 75 %
	Сравнение с ранее полученными данными показало, что ритонавир не влияет на фармакокинетику делавирдина. При применении ритонавира в комбинации с делавирдином может потребоваться снижение дозы ритонавира.				
Эфавиренз	600 каждые 24 ч	500 каждые 12 ч	Эфавиренз	↑ на 21 %	
			Ритонавир	↑ на 17 %	
	При применении эфавиренза одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата наблюдалась более высокая частота нежелательных реакций (например, головокружения, тошноты и парестезии) и отклонений лабораторных показателей от нормы (повышение уровня печеночных ферментов).				
Маравирок	100 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Маравирок	↑ на 161 %	↑ на 28 %
	Ритонавир повышает уровень маравирока в сыворотке крови вследствие ингибирования CYP3A. Маравирок можно использовать одновременно с ритонавиром с целью повышения уровня экспозиции. Дополнительные сведения о маравироке см. в соответствующей инструкции по применению.				
Невирапин	200 каждые 12 ч	600 каждые 12 ч	Невирапин	↔	↔
			Ритонавир	↔	↔
	Применение ритонавира одновременно с невирапином не со-				

Старая редакция

	но	12 ч			%
	Применение ритонавира одновременно с ралтегравиром ведет к незначительному снижению уровня ралтегравира				
Зидовудин	200 каждые 8 ч	300 каждые 6 ч	Зидовудин	↓ на 25 %	н/о
	Ритонавир может ингибировать глюкуронизацию зидовудина, что сопровождается незначительным снижением уровня последнего. Корректировка доз не требуется.				
	н/о: Не определено 1. На основании сравнения в параллельных группах.				

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов
Антагонисты альфа1-адренорецепторов				
Алфузозин	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации алфузозина в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»)			
Производные амфетамина				
Амфетамин	Применение одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата, может вести к ингибированию CYP2D6 и, как следствие, к повышению концентрации в крови амфетамина и его производных. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений (см. раздел «Особые указания»)			
Обезболивающие препараты				
Бупренорфин	16 каждые 24 ч	100 каждые	↑ на 57 %	↑ на 77 %

Новая редакция

	провождается клинически значимым изменением фармакокинетики препаратов				
Ралтегравир	400 однократно	100 каждые 12 ч	Ралтегравир	↓ на 16 %	↓ на 1 %
	Применение ритонавира одновременно с ралтегравиром ведет к незначительному снижению уровня ралтегравира.				
Зидовудин	200 каждые 8 ч	300 каждые 6 ч	Зидовудин	↓ на 25 %	н/о
	Ритонавир может ингибировать глюкуронизацию зидовудина, что сопровождается незначительным снижением уровня последнего. Корректировка доз не требуется.				
	н/о: Не определено 1. На основании сравнения в параллельных группах.				

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов
Антагонисты альфа1-адренорецепторов				
Алфузозин	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации алфузозина в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»).			
Производные амфетамина				
Амфетамин	Применение одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата, может вести к ингибированию CYP2D6 и, как следствие, к повышению концентрации в крови амфетамина и его производных. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений (см. раздел «Особые ука-			

Старая редакция

		12 ч		
Норбупренорфин			↑ на 33 %	↑ на 108 %
Глюкуронидные метаболиты			↔	↔
	Повышение уровня бупренорфина и его активного метаболита в плазме не сопровождается клинически значимыми изменениями фармакодинамики в группе пациентов, устойчивых к опиоидным анальгетикам. Таким образом, при применении бупренорфина одновременно с ритонавиром корректировка их доз не требуется. При применении ритонавира в комбинации с другим ингибитором протеазы и бупренорфином, особые указания по подбору дозы для пациентов из данной группы см. в инструкции для одновременно применяемого ИП			
Петидин, пироксикам, пропоксифен	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации петидина, пироксикама и пропоксифена в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»)			
Фентанил	Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата ведет к ингибированию CYP3A4 и, как следствие, повышению концентрации фентанила в плазме крови. При применении фентанила одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений (в том числе угнетения дыхания)			
Метадон[1]	5 однократно	500 каждые 12 ч	↓ на 36 %	↓ на 38 %
	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо использовать повышенные дозы метадона в связи с индукцией глюкуронизации. Корректировка дозы должна проводиться исходя из клинического ответа на метадон			
Морфин	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинети-			

Новая редакция

	зания»).			
Обезболивающие препараты				
Бупренорфин	16 каждые 24 ч	100 каждые 12 ч	↑ на 57 %	↑ на 77 %
Норбупренорфин			↑ на 33 %	↑ на 108 %
Глюкуронидные метаболиты			↔	↔
	Повышение уровня бупренорфина и его активного метаболита в плазме не сопровождается клинически значимыми изменениями фармакодинамики в группе пациентов, устойчивых к опиоидным анальгетикам. Таким образом, при применении бупренорфина одновременно с ритонавиром корректировка их доз не требуется. При применении ритонавира в комбинации с другим ингибитором протеазы и бупренорфином, особые указания по подбору дозы для пациентов из данной группы см. в инструкции для одновременно применяемого ИП.			
Петидин, пироксикам, пропоксифен	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации петидина, пироксикама и пропоксифена в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»).			
Фентанил	Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата ведет к ингибированию CYP3A4 и, как следствие, повышению концентрации фентанила в плазме крови. При применении фентанила одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений (в том числе угнетения дыхания).			
Метадон[1]	5 однократно	500 каждые 12 ч	↓ на 36 %	↓ на 38 %
	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо использовать повышенные дозы метадона в связи с индукцией глюкуронизации. Корректировка дозы должна проводиться исходя из клинического ответа на метадон.			
Морфин	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, уровень морфина может снижаться в связи с индук-			

Старая редакция

	ческого усилителя, уровень морфина может снижаться в связи с индукцией глюкуронизации			
Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов
Антиангинальные препараты				
Ранолазин	Из-за ингибирования CYP3A ритонавиром предполагается увеличение концентрации ранолазина. Совместный прием с ранолазином **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»)			
Антиаритмические препараты				
Амиодарон, бепридил, дронедарон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»)			
Дигоксин	0,5 однократно в/в	300 каждые 12 ч в теч. 3 дней	↑ на 86 %	н/о
	0,4 однократно внутрь	200 каждые 12 ч в теч. 13 дней	↑ на 22 %	↔
	Это взаимодействие может быть связано с модифицирующим влиянием ритонавира, используемого в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, на эффлюкс дигоксина, опосредуемый Р-гликопротеином. Степень повышения уровня дигоксина у пациентов, получающих ритонавир, может снижаться со временем по мере развития			

Новая редакция

	цией глюкуронизации.			
Антиангинальные препараты				
Ранолазин	Из-за ингибирования CYP3A ритонавиром предполагается увеличение концентрации ранолазина. Совместный прием с ранолазином **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»).			
Антиаритмические препараты				
Амиодарон, бепридил, дронедарон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»).			
Дигоксин	0,5 однократно в/в	300 каждые 12 ч в теч. 3 дней	↑ на 86 %	н/о
	0,4 однократно внутрь	200 каждые 12 ч в теч. 13 дней	↑ на 22 %	↔
	Это взаимодействие может быть связано с модифицирующим влиянием ритонавира, используемого в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, на эффлюкс дигоксина, опосредуемый Р-гликопротеином. Степень повышения уровня дигоксина у пациентов, получающих ритонавир, может снижаться со временем по мере развития индуцирующего действия (см. раздел «Особые указания»).			
Противоастматические препараты				
Теофиллин[1]	3 мг/кг каждые 8 ч	500 каждые 12 ч	↓ на 43 %	↓ на 32 %
	При применении одновременно с ритонавиром может потребоваться повышение дозы теофиллина в связи с индукцией CYP1A2.			
Противоопухолевые препараты				
Афатиниб	20 мг однократно	200 каждые 12 ч/за 1 ч	↑ на 48 %	↑ на 39 %
	40 мг однократно	200 каждые 12 ч/одновременно	↑ на 19 %	↑ на 4 %

Старая редакция					Новая редакция				
	индуцирующего действия (см. раздел «Особые указания»)								
Противоастматические препараты									
Теофиллин[1]	3 мг/кг каждые 8 ч	500 каждые 12 ч	↓ на 43 %	↓ на 32 %					
	При применении одновременно с ритонавиром может потребоваться повышение дозы теофиллина в связи с индукцией CYP1A2								
Противоопухолевые препараты									
Афатиниб	20 мг однократно	200 каждые 12 ч/за 1 ч	↑ на 48 %		↑ на 39 %				
	40 мг однократно	200 каждые 12 ч/одновременно	↑ на 19 %		↑ на 4 %				
	40 мг однократно	200 каждые 12 ч/через 6 ч	↑ на 11 %		↑ на 5 %				
	Концентрация в сыворотке крови может повыситься вследствие ингибирующего действия ритонавира на белок лекарственной устойчивости рака молочной железы (BCRP) и значимого ингибирования Р-гликопротеина. Степень повышения AUC и C_{max} зависит от режима применения ритонавира. При применении афатиниба одновременно с препаратом Норвир® необходимо соблюдать особую осторожность (см. инструкцию для афатиниба). Требуется мониторинг нежелательных реакций, связанных с афатинибом					40 мг однократно	200 каждые 12 ч/через 6 ч	↑ на 11 %	↑ на 5 %
Церитиниб	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке крови вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин. При применении церитиниба одновременно с препаратом Норвир® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по корректировке дозы см. в инструкции для церитиниба. Требуется мониторинг нежелательных реакций, связанных с церитинибом								
Дазатиниб, нилотиниб,	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация этих препаратов в сыворотке крови и, как								
						Концентрация в сыворотке крови может повыситься вследствие ингибирующего действия ритонавира на белок лекарственной устойчивости рака молочной железы (BCRP) и значимого ингибирования Р-гликопротеина. Степень повышения AUC и C_{max} зависит от режима применения ритонавира. При применении афатиниба одновременно с препаратом Норвир® необходимо соблюдать особую осторожность (см. инструкцию для афатиниба). Требуется мониторинг нежелательных реакций, связанных с афатинибом.				
						Церитиниб	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке крови вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин. При применении церитиниба одновременно с препаратом Норвир® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по корректировке дозы см. в инструкции для церитиниба. Требуется мониторинг нежелательных реакций, связанных с церитинибом.				
						Дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация этих препаратов в сыворотке крови и, как следствие, может повышаться частота развития нежелательных реакций.				
						Ибрутиниб	При совместном применении с ритонавиром может произойти повышение концентраций препаратов в сыворотке крови. Совместное применение ибрутиниба и ритонавира может усилить действие ибрутиниба, что может привести к серьезному риску развития синдрома лизиса опухоли.				
						Венетоклакс	Вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке крови и, как следствие, повышение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы наращивания дозы (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию по применению на венетоклакс). У пациентов, завершивших фазу наращивания дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с				

Старая редакция

винкристин, винбластин	следствие, может повышаться частота развития нежелательных реакций.			
Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов
Венетоклакс	Вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке крови и, как следствие, повышение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы наращивания дозы (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию по применению на венетоклакс) У пациентов, завершивших фазу наращивания дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A (см. инструкции на венетоклакс)			
Антикоагулянты				
Ривароксабан	10 однократно	600 каждые 12 ч	↑ на 153 %	↑ на 55 %
	Вследствие ингибирования CYP3A и P-гликопротеина возрастают уровень ривароксабана в плазме и его фармакодинамические эффекты, что сопровождается повышением риска кровотечений. Таким образом, применение ритонавира у пациентов, получающих ривароксабан, не рекомендовано			
Ворапаксар	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке крови вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A. Одновременный прием ворапаксара и препарата Норвир® не рекомендуется (см. раздел			

Новая редакция

	мощными ингибиторами CYP3A (см. инструкции на венетоклакс)			
Антикоагулянты				
Ривароксабан	10 однократно	600 каждые 12 ч	↑ на 153 %	↑ на 55%
	Вследствие ингибирования CYP3A и P-гликопротеина возрастают уровень ривароксабана в плазме и его фармакодинамические эффекты, что сопровождается повышением риска кровотечений. Таким образом, применение ритонавира у пациентов, получающих ривароксабан, не рекомендовано.			
Ворапаксар	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке крови вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A. Одновременный прием ворапаксара и препарата Норвир® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию по применению ворапаксара).			
Варфарин	5 однократно	400 каждые 12 ч		
S-энантиомер варфарина			↑ на 9 %	↓ на 9 %
R-энантиомер варфарина			↓ на 33 %	↔
	Вследствие индуцирующего действия ритонавира на CYP1A2 и CYP2C9 снижается уровень R-энантиомера варфарина в плазме, тогда как влияние ритонавира на фармакокинетику S-энантиомера варфарина незначительно. Снижение уровня R-энантиомера варфарина в плазме сопровождается снижением активности антикоагулянтной системы, в связи с чем при применении варфарина одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, рекомендован мониторинг показателей свертываемости.			
Противосудорожные препараты				
Карбамазепин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию карбамазепина в плазме крови. При применении карбамазепина одновременно с ритонави-			

Старая редакция				
	«Особые указания» и инструкцию по применению ворапаксара)			
Варфарин	5 однократно	400 каждые 12 ч		
S-энантиомер варфарина			↑ на 9 %	↓ на 9 %
R-энантиомер варфарина			↓ на 33 %	↔
	Вследствие индуцирующего действия ритонавира на CYP1A2 и CYP2C9 снижается уровень R-энантиомера варфарина в плазме, тогда как влияние ритонавира на фармакокинетику S-энантиомера варфарина незначительно. Снижение уровня R-энантиомера варфарина в плазме сопровождается снижением активности антикоагулянтной системы, в связи с чем при применении варфарина одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, рекомендован мониторинг показателей свертываемости			
Противосудорожные препараты				
Карбамазепин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию карбамазепина в плазме крови. При применении карбамазепина одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений			
Дивалпроекс, ламотриджин, фенитоин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, индуцирует окисление, опосредуемое CYP2C9, и глюкуронизацию и, как следствие, снижает концентрацию противосудорожных препаратов в плазме крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг их уровня в сыворотке крови и терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			

Новая редакция				
	ром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Дивалпроекс, ламотриджин, фенитоин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, индуцирует окисление, опосредуемое CYP2C9, и глюкуронизацию и, как следствие, снижает концентрацию противосудорожных препаратов в плазме крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг их уровня в сыворотке крови и терапевтических действий. При применении фенитоина одновременно с ритонавиром снижается уровень последнего в сыворотке крови.			
Антидепрессанты				
Амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин	Ритонавир, используемый в качестве антиретровирусного препарата, ингибирует CYP2D6 и, как следствие, повышает концентрацию имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, флуоксетина, пароксетина и сертралина. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений (см. раздел «Оосбые указания»).			
Дезипрамин	100 однократно внутрь	500 каждые 12 ч	↑ на 145 %	↑ на 22 %
	Величины AUC и C_{max} 2-гидроксиметаболита снижались на 15 и 67 % соответственно. При применении одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендуется использовать сниженные дозы дезипрамина.			
Тразодон	50 однократно	200 каждые 12 ч	↑ в 2,4 раза	↑ на 34 %
	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, наблюдалось повышение частоты развития нежелательных реакций, связанных с приемом тразодона. Использовать комбинацию тразодона и ритонавира следует с осторожностью: начинать лечение тразодоном нужно с минимальной дозы и проводить мониторинг клинического ответа и переносимости.			

Старая редакция

	ческих действий. При применении фенитоина одновременно с ритонавиром снижается уровень последнего в сыворотке крови			
Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов
Антидепрессанты				
Амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин	Ритонавир, используемый в качестве антиретровирусного препарата, ингибирует CYP2D6 и, как следствие, повышает концентрацию имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, флуоксетина, пароксетина и сертралина. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений (см. раздел «Оособые указания»)			
Дезипрамин	100 однократно внутрь	500 каждые 12 ч	↑ на 145 %	↑ на 22 %
	Величины AUC и C_{max} 2-гидроксиметаболита снижались на 15 и 67 % соответственно. При применении одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендуется использовать сниженные дозы дезипрамина			
Тразодон	50 однократно	200 каждые 12 ч	↑ в 2,4 раза	↑ на 34 %
	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, наблюдалось повышение частоты развития нежелательных реакций, связанных с приемом тразодона. Использовать комбинацию тразодона и ритонавира следует с осторожностью: начинать лечение тразодоном нужно с мини-			

Новая редакция

Противоподагрические препараты				
Колхицин	При применении одновременно с ритонавиром концентрация колхицина может повышаться При применении колхицина одновременно с ритонавиром (ингибитор CYP3A4 и Р-гликопротеина) у пациентов с нарушениями функции почек и (или) печени сообщалось об угрожающих жизни лекарственных взаимодействиях, приведших к смертельному исходу (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина.			
Антигистаминные препараты				
Астемизол, терфенадин	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»).			
Фексофенадин	Ритонавир, используемый в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, влияет на эффлюкс фексофенадина, опосредуемый Р-гликопротеином, что сопровождается повышением концентрации фексофенадина. Повышенный уровень фексофенадина может снижаться со временем по мере развития индуцирующего действия.			
Лоратадин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A и, как следствие, повышает концентрацию лоратадина в плазме крови. При применении лоратадина одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Антибактериальные препараты				
Фузидовая кислота	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации фузидовой кислоты и ритонавира в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»)			
Рифабутин[1]	150 /сут.	500 каждые 12 ч	↑ в 4 раза	↑ в 2,5 раза
25-*O*-дезацетило-			↑ в 38 раз	↑ в 16 раз
	В связи со значительным увеличением AUC рифабутина его при-			

Старая редакция		Новая редакция	
	мальной дозы и проводить мониторинг клинического ответа и переносимости	вый метаболит рифабутина	менение одновременно с ритонавиром как антиретровирусным препаратом **противопоказано** (см. «Противопоказания»). При применении отдельных ИП одновременно с ритонавиром, используемым в качестве фармакокинетического усилителя, показано снижение дозы рифабутина до 150 мг 3 раза в неделю. Отдельные рекомендации см. в инструкции по применению на соответствующий ингибитор протеазы. Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.
Противоподагрические препараты			
Колхицин	При применении одновременно с ритонавиром концентрация колхицина может повышаться При применении колхицина одновременно с ритонавиром (ингибитор CYP3A4 и Р-гликопротеина) у пациентов с нарушениями функции почек и (или) печени сообщалось об угрожающих жизни лекарственных взаимодействиях, приведших к смертельному исходу (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина	Рифампицин	Несмотря на то, что рифампицин индуцирует метаболизм ритонавира, ограниченные данные указывают на то, что при применении рифампицина одновременно с высокими дозами ритонавира (600 мг 2 раза в сутки) дополнительное индуцирующее действие рифампицина (дополнительное по отношению к действию ритонавира) незначительно и не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию ритонавира в рамках высокодозной терапии ритонавиром. Влияние ритонавира на рифампицин не установлено.
Антигистаминные препараты			
Астемизол, терфенадин	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»)	Вориконазол	200 каждые 12 ч / 400 каждые 12 ч / ↓ на 82 % / ↓ на 66 % 200 каждые 12 ч / 100 каждые 12 ч / ↓ на 39 % / ↓ на 24 % Применение ритонавира в качестве антиретровирусного препарата одновременно с вориконазолом **противопоказано** по причине снижения концентрации вориконазола (см. раздел «Противопоказания»). Применение вориконазола одновременно с ритонавиром, используемым в качестве фармакокинетического усилителя, не рекомендовано, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превосходит потенциальный риск для пациента.
Фексофенадин	Ритонавир, используемый в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, влияет на эффлюкс фексофенадина, опосредуемый Р-гликопротеином, что сопровождается повышением концентрации фексофенадина. Повышенный уровень фексофенадина может снижаться со временем по мере развития индуцирующего действия	Атовахон	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, индуцирует глюкуронизацию и, как следствие, снижает концентрацию атовахона в плазме крови. При применении атовахона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг концентрации первого в сыворотке крови и его терапевтического эффекта.
Лоратадин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A и, как следствие, повышает концентрацию лоратадина в плазме крови. При применении лоратадина одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений	Бедаквилин	Исследования взаимодействия с одним только ритонавиром не
Антибактериальные препараты			
Фузидовая кислота	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению концентрации фузидовой кислоты и ритонавира в плазме крови, в связи с чем он **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»)		

Старая редакция	Новая редакция

Рифабутин[1]	150 /сут.	500 каждые 12 ч	↑ в 4 раза	↑ в 2,5 раза

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов
25-*O*-дезацетиловый метаболит рифабутина			↑ в 38 раз	↑ в 16 раз
	В связи со значительным увеличением AUC рифабутина его применение одновременно с ритонавиром как антиретровирусным препаратом **противопоказано** (см. «Противопоказания»). При применении отдельных ИП одновременно с ритонавиром, используемым в качестве фармакокинетического усилителя, показано снижение дозы рифабутина до 150 мг 3 р./нед. Отдельные рекомендации см. в инструкции по применению на соответствующий ингибитор протеазы. Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.			
Рифампицин	Несмотря на то, что рифампицин индуцирует метаболизм ритонавира, ограниченные данные указывают на то, что при применении рифампицина одновременно с высокими дозами ритонавира (600 мг 2 раза в сутки) дополнительное индуцирующее действие рифампицина (дополнительное по отношению к действию ритонавира) незначительно и не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию ритонавира в рамках высокодозной терапии ритонавиром. Влияние ритонавира на			

	проводились. В исследовании взаимодействия однократной дозы бедаквилина и многократных доз лопинавира в комбинации с ритонавиром наблюдалось увеличение AUC бедаквилина на 22 %. Это можно объяснить действием ритонавира, и при продолжительном сопутствующем применении препаратов может наблюдаться более выраженный эффект. Одновременного применения этих препаратов следует избегать в связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с приемом бедаквилина. Тем не менее, если ожидаемая польза применения бедаквилина одновременно с ритонавиром превосходит риск, то оно допускается при соблюдении особых мер предосторожности. К этим мерам предосторожности относятся более частый мониторинг электрокардиограмм и контроль уровня трансаминаз (см. раздел «Особые указания» и инструкции по применению бедаквилина).			
Кларитромицин	500 каждые 12 ч	200 каждые 8 ч	↑ на 77 %	↑ на 31 %
14-гидроксиметаболит кларитромицина			↓ на 100 %	↓ на 99 %
	В связи с широким терапевтическим диапазоном кларитромицина при его применении у пациентов с нормальной функцией почек снижать дозу не требуется. При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, кларитромицин следует использовать в дозах не выше 1 г/сут. Кларитромицин следует использовать в сниженных дозах у пациентов с нарушениями функции почек; пациентам с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин дозу следует снизить на 50 %, с клиренсом кретинина менее 30 мл/мин — на 75 %.			
Деламанид	Исследования взаимодействия с одним только ритонавиром не проводились. В исследовании лекарственного взаимодействия деламанида в дозе 100 мг 2 раза в сутки и комбинации лопинавира и ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки длительностью 14 дней у здоровых добровольцев отмечалось повышение уровня системного воздействия метаболита деламанида DM-6705 на 30 %. В связи с повышенным риском удлинения интервала QTc под действием DM-6705 при необходимости применения деламанида од-			

Старая редакция				
	рифампицин не установлено.			
Вориконазол	200 каждые 12 ч	400 каждые 12 ч	↓ на 82 %	↓ на 66 %
	200 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	↓ на 39 %	↓ на 24 %
	Применение ритонавира в качестве антиретровирусного препарата одновременно с вориконазолом **противопоказано** по причине снижения концентрации вориконазола (см. раздел «Противопоказания»). Применение вориконазола одновременно с ритонавиром, используемым в качестве фармакокинетического усилителя, не рекомендовано, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превосходит потенциальный риск для пациента			
Атовахон	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, индуцирует глюкуронизацию и, как следствие, снижает концентрацию атовахона в плазме крови. При применении атовахона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг концентрации первого в сыворотке крови и его терапевтического эффекта			
Бедаквилин	Исследования взаимодействия с одним только ритонавиром не проводились. В исследовании взаимодействия однократной дозы бедаквилина и многократных доз лопинавира в комбинации с ритонавиром наблюдалось увеличение AUC бедаквилина на 22 %. Это можно объяснить действием ритонавира, и при продолжительном сопутствующем применении препаратов может наблюдаться более выраженный эффект. Одновременного применения этих препаратов следует избегать в связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с приемом бедаквилина. Тем не менее, если ожидаемая польза применения бедаквилина одновременно с ритонавиром превосходит риск, то оно допускается при соблюдении особых мер предосторожности. К этим мерам предосторожности относятся более частый мониторинг электрокардиограмм и контроль			

Новая редакция				
	новременно с ритонавиром рекомендовано очень частое получение ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для деламанида).			
Эритромицин, итраконазол	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию эритромицина и итраконазола в плазме крови. При применении эритромицина одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Кетоконазол	200 /сут.	500 каждые 12 ч	↑ в 3,4 раза	↑ на 55 %
	Ритонавир ингибирует метаболические превращения кетоконазола, опосредуемые CYP3A. В связи с повышенной частотой развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и печени при применении кетоконазола одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, следует рассмотреть необходимость снижения дозы кетоконазола.			
Сульфаметоксазол/триметоприм[2]	800/160 однократно	500 каждые 12 ч	↓ на 20 % / ↑ на 20 %	↔
	Корректировка дозы сульфаметоксазола/триметоприма во время сопутствующего лечения ритонавиром не требуется.			
Антипсихотики/нейролептики				
Клозапин, пимозид	Одновременный прием с ритонавиром **противопоказан**, т.к. может привести к повышению концентрации клозапина и пимозида в плазме (см. раздел «Противопоказания»).			
Галоперидол, рисперидон, тиоридазин	Ритонавир, принимаемый в качестве антиретровирусного препарата, ингибирует CYP2D6 и, как следствие, повышает концентрацию галоперидола, рисперидона и тиоридазина в плазме крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелатель-			

Старая редакция

	уровня трансаминаз (см. раздел «Особые указания» и инструкции по применению бедаквилина)			
Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов
Кларитромицин	500 каждые 12 ч	200 каждые 8 ч	↑ на 77 %	↑ на 31 %
14-гидроксиметаболит кларитромицина			↓ на 100 %	↓ на 99 %
	В связи с широким терапевтическим диапазоном кларитромицина при его применении у пациентов с нормальной функцией почек снижать дозу не требуется. При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, кларитромицин следует использовать в дозах не выше 1 г/сут. Кларитромицин следует использовать в сниженных дозах у пациентов с нарушениями функции почек; пациентам с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин дозу следует снизить на 50 %, с клиренсом кретинина менее 30 мл/мин — на 75 %			
Деламанид	Исследования взаимодействия с одним только ритонавиром не проводились. В исследовании лекарственного взаимодействия деламанида в дозе 100 мг 2 р./сут. и комбинации лопинавира и ритонавира в дозе 400/100 мг 2 р./сут. длительностью 14 дней у здоровых добровольцев отмечалось повышение уровня системного воздействия метаболита деламанида DM-6705 на 30 %. В связи с повышенным риском удлинения интервала QTc под действием DM-6705 при необходимости применения дела-			

Новая редакция

	ных явлений.
Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A ритонавиром предполагается увеличение концентрации луразидона. Совместный прием с луразидоном **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»).
Кветиапин	В связи с ингибирующим действием ритонавира на CYP3A предполагается увеличение концентрации кветиапина. Применение препарата Норвир® одновременно с кветиапином **противопоказано**, поскольку это может привести к повышенному токсическому действию кветиапина (см. раздел «Противопоказания»).
β2-адреномиметики (длительного действия)	
Салметерол	В связи с ингибирующим действием ритонавира на CYP3A4 ожидается выраженное повышение концентрации одновременно применяемого салметерола в плазме крови. В связи с этим одновременное применение данных препаратов не рекомендовано.
Блокаторы кальциевых каналов	
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию антагонистов кальциевых каналов в плазме крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.
Антагонисты эндотелиновых рецепторов	
Бозентан	Применение бозентана одновременно с ритонавиром сопровождается повышением максимальной концентрации бозентана в плазме (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой бозентана в равновесном состоянии (AUC).
Риоцигуат	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке крови вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A и P-гликопротеин. Одновременный прием риоцигуата с препаратом Норвир® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкции по применению

Старая редакция				
	манида одновременно с ритонавиром рекомендовано очень частое получение ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для деламанида)			
Эритромицин, итраконазол	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию эритромицина и итраконазола в плазме крови. При применении эритромицина одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений			
Кетоконазол	200 /сут.	500 каждые 12 ч	↑ в 3,4 раза	↑ на 55 %
	Ритонавир ингибирует метаболические превращения кетоконазола, опосредуемые CYP3A. В связи с повышенной частотой развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и печени при применении кетоконазола одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, следует рассмотреть необходимость снижения дозы кетоконазола			
Сульфаметоксазол/триметоприм[2]	800/160 однократно	500 каждые 12 ч	↓ на 20 % / ↑ на 20 %	↔
	Корректировка дозы сульфаметоксазола/триметоприма во время сопутствующего лечения ритонавиром не требуется			
Антипсихотики/нейролептики				
Клозапин, пимозид	Одновременный прием с ритонавиром **противопоказан**, т.к. может привести к повышению концентрации клозапина и пимозида в плазме (см. раздел «Противопоказания»))			
Галоперидол, рисперидон, тиоридазин	Ритонавир, принимаемый в качестве антиретровирусного препарата, ингибирует CYP2D6 и, как следствие, повышает концентрацию галоперидола, рисперидона и тиоридазина в плазме			

Новая редакция				
	риоцигуата).			
Производные алкалоидов спорыньи				
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Одновременный прием с ритонавиром **противопоказан**, поскольку может вести к повышению концентрации производных алкалоидов спорыньи в плазме (см. раздел «Противопоказания»).			
Стимуляторы моторики ЖКТ				
Цизаприд	Одновременный прием с ритонавиром **противопоказан**, т.к. может привести к повышению концентрации цизаприда в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).			
Ингибиторы протеазы ВГС				
Симепревир	200 /сут.	100 каждые 12 ч	↑ в 7,2 раза	↑ в 4,7 раза
	Ритонавир повышает концентрацию симепревира в плазме вследствие ингибирования CYP3A4. Одновременное применение ритонавира и симепревира не рекомендовано.			
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА				
Аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, ожидается выраженное повышение в плазме крови уровня ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА, таких как ловастатин и симвастатин, поскольку их метаболизм в высокой степени опосредован CYP3A. При повышении концентрации ловастатина и симвастатина возрастает предрасположенность пациентов к миопатиям, включая рабдомиолиз, в связи с чем применение этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром **противопоказано** (см. раздел «Противопоказания»). Метаболизм аторвастатина в меньшей степени опосредован CYP3A. Выведение розувастатина не зависит от CYP3A, однако при его применении одновременно с ритонавиром сообщалось об увеличении экспозиции розувастати-			

Старая редакция

	крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром в качестве антиретровирусного препарата рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты

Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов
Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A ритонавиром предполагается увеличение концентрации луразидона. Совместный прием с луразидоном **противопоказан** (см. раздел «Противопоказания»)			
Кветиапин	В связи с ингибирующим действием ритонавира на CYP3A предполагается увеличение концентрации кветиапина. Применение препарата Норвир® одновременно с кветиапином **противопоказано**, поскольку это может привести к повышенному токсическому действию кветиапина (см. раздел «Противопоказания»)			
β2-адреномиметики (длительного действия)				
Салметерол	В связи с ингибирующим действием ритонавира на CYP3A4 ожидается выраженное повышение концентрации одновременно применяемого салметерола в плазме крови. В связи с этим одновременное применение данных препаратов не рекомендовано			
Блокаторы кальциевых каналов				
Амлодипин, дилтиазем,	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует			

Новая редакция

	на. Механизм этого взаимодействия не выяснен, однако это может быть следствием ингибирования переносчика. При применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата одновременно с аторвастатином или розувастатином последние необходимо назначать в как можно более низких дозах. Метаболизм правастатина и флувастатина не опосредован CYP3A, в связи с чем взаимодействия с ритонавиром не предполагается. При необходимости лечения ингибитором редуктазы ГМГ-КоА рекомендуется выбирать правастатин или флувастатин.			
Гормональные контрацептивы				
Этинилэстрадиол	50 мкг однократно	500 каждые 12 ч	↓ на 40 %	↓ на 32 %
	При применении этинилэстрадиола одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо использовать барьерные или другие негормональные методы контрацепции. Ритонавир изменяет профиль маточного кровотечения и снижает эффективность эстрадиол-содержащих контрацептивов (см. раздел «Особые указания»).			
Иммунодепрессанты				
Циклоспорин, такролимус, эверолимус	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию циклоспорина, такролимуса или эверолимуса в плазме крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5)				
Аванафил	50 однократно	600 каждые 12 ч	↑ в 13 раз	↑ в 2,4 раза
	Одновременное применение аванафила и ритонавира **противопо-**			

Старая редакция				
нифедипин	CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию антагонистов кальциевых каналов в плазме крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений			
Антагонисты эндотелиновых рецепторов				
Бозентан	Применение бозентана одновременно с ритонавиром сопровождается повышением максимальной концентрации бозентана в плазме (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой бозентана в равновесном состоянии (AUC)			
Риоцигуат	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке крови вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A и P-гликопротеин. Одновременный прием риоцигуата с препаратом Норвир® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкции по применению риоцигуата)			
Производные алкалоидов спорыньи				
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Одновременный прием с ритонавиром **противопоказан**, поскольку может вести к повышению концентрации производных алкалоидов спорыньи в плазме (см. раздел «Противопоказания»)			
Стимуляторы моторики ЖКТ				
Цизаприд	Одновременный прием с ритонавиром **противопоказан**, т.к. может привести к повышению концентрации цизаприда в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»)			
Ингибиторы протеазы ВГС				
Симепревир	200 /сут.	100 каждые 12 ч	↑ в 7,2 раза	↑ в 4,7 раза

Новая редакция				
	казано (см. раздел «Противопоказания»).			
Силденафил	100 однократно	500 каждые 12 ч	↑ в 11 раз	↑ в 4 раза
	При применении силденафила с целью лечения эректильной дисфункции одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо соблюдать особую осторожность, а доза силденафила не должна превышать 25 мг за 48 ч (также см. раздел «Особые указания»). Сопутствующее применение силденафила и ритонавира **противопоказано** пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел «Противопоказания»).			
Тадалафил	20 однократно	200 каждые 12 ч	↑ на 124 %	↔
	При применении тадалафила с целью лечения эректильной дисфункции одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо соблюдать особую осторожность, а тадалафил необходимо назначать в сниженных дозах не более 10 мг с интервалом в 72 ч при усиленном мониторинге нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»). При применении тадалафила одновременно с ритонавиром у пациентов с легочной артериальной гипертензией необходимо соблюдать указания из инструкции по применению тадалафила.			
Варденафил	5 однократно	600 каждые 12 ч	↑ в 49 раз	↑ в 13 раз
	Одновременное применение варденафила и ритонавира **противопоказано** (см. раздел «Противопоказания»).			
Седативные и снотворные препараты				
Клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, предназначенный для приема внутрь или	Одновременный прием с ритонавиром **противопоказан**, поскольку может привести к повышению концентрации клоразепата, диазепама, эстазолама и флуразепама в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»). Метаболизм мидазолама в высокой степени опосредован CYP3A4. Применение одновременно с препаратом Норвир® может сопровождаться существенным повышением концентрации бензодиазе-			

Старая редакция

	Ритонавир повышает концентрацию симепревира в плазме вследствие ингибирования CYP3A4. Одновременное применение ритонавира и симепревира не рекомендовано

Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА				
Аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин	При применении одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, ожидается выраженное повышение в плазме крови уровня ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА, таких как ловастатин и симвастатин, поскольку их метаболизм в высокой степени опосредован CYP3A. При повышении концентрации ловастатина и симвастатина возрастает предрасположенность пациентов к миопатиям, включая рабдомиолиз, в связи с чем применение этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром **противопоказано** (см. раздел «Противопоказания»). Метаболизм аторвастатина в меньшей степени опосредован CYP3A. Выведение розувастатина не зависит от CYP3A, однако при его применении одновременно с ритонавиром сообщалось об увеличении экспозиции розувастатина. Механизм этого взаимодействия не выяснен, однако это может быть следствием ингибирования переносчика. При применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата одновременно с аторвастатином или розувастатином последние необходимо назначать в как				

Новая редакция

парентерально мидазолам	пина. Исследования взаимодействия препарата Норвир® и бензодиазепинов не проводились. На основании данных для других ингибиторов CYP3A4 концентрация мидазолама в плазме при его применении внутрь будет значительно выше. Таким образом, Норвир® не следует принимать одновременно с мидазоламом (внутрь) (см. раздел «Противопоказания»), а при его применении одновременно с мидазоламом, вводимым парентерально, следует соблюдать особую осторожность. Данные об одновременном применении мидазолама, вводимого парентерально, и других ингибиторов протеазы указывают на возможное повышение уровня мидазолама в плазме крови в 3-4 раза. При необходимости применения препарата Норвир® одновременно с мидазоламом, вводимым парентерально, это следует осуществлять в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или в аналогичных условиях для усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться корректировка дозы мидазолама, особенно при многократном введении.			
Триазолам	0,125 однократно	200, 4 дозы	↑ > в 20 раз	↑ на 87 %
	Одновременный прием ритонавира **противопоказан**, т.к. может привести к повышению концентрации триазолама в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).			
Петидин	50 однократно внутрь	500 каждые 12 ч	↓ на 62 %	↓ на 59 %
Норпетидиновый метаболит			↑ на 47 %	↑ на 87 %
	Одновременное применение петидина и ритонавира **противопоказано** в связи с возможным повышением концентрации норпетидинового метаболита, который обладает обезболивающим действием и одновременно стимулирует ЦНС. При повышенной концентрации норпетидина возрастает риск развития побочных реакций со стороны ЦНС (например, эпилептиформных припадков), см. раздел «Противопоказания».			

Старая редакция				
	можно более низких дозах. Метаболизм правастатина и флувастатина не опосредован CYP3A, в связи с чем взаимодействия с ритонавиром не предполагается. При необходимости лечения ингибитором редуктазы ГМГ-КоА рекомендуется выбирать правастатин или флувастатин			
Гормональные контрацептивы				
Этинилэстрадиол	50 мкг однократно	500 каждые 12 ч	↓ на 40 %	↓ на 32 %
	При применении этинилэстрадиола одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо использовать барьерные или другие негормональные методы контрацепции. Ритонавир изменяет профиль маточного кровотечения и снижает эффективность эстрадиол-содержащих контрацептивов (см. раздел «Особые указания»)			
Иммунодепрессанты				
Циклоспорин, такролимус, эверолимус	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A4 и, как следствие, повышает концентрацию циклоспорина, такролимуса или эверолимуса в плазме крови. При применении этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром рекомендован тщательный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений			
Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5)				
Аванафил	50 однократно	600 каждые 12 ч	↑ в 13 раз	↑ в 2,4 раза
	Одновременное применение аванафила и ритонавира **противопоказано** (см. раздел «Противопоказания»))			
Силденафил	100 однократно	500 каждые 12 ч	↑ в 11 раз	↑ в 4 раза

Новая редакция				
Алпразолам	1 однократно	200 каждые 12 ч в теч. 2 дней	↑ в 2,5 раза	↔
		500 каждые 12 ч в теч. 10 дней	↓ на 12 %	↓ на 16 %
	Введение в схему лечения ритонавира сопровождалось ингибированием метаболизма алпразолама. После применения ритонавира на протяжении 10 дней ингибирующее действие исчезало. В первые несколько дней применения алпразолама одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, до развития индуцирующего действия на метаболизм алпразолама, необходимо соблюдать особую осторожность.			
Буспирон	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A и, как следствие, повышает концентрацию буспирона в плазме крови. При применении буспирона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Снотворные препараты				
Золпидем	5	200, 4 дозы	↑ на 28 %	↑ на 22 %
	Применение золпидема одновременно с ритонавиром допускается при усиленном мониторинге избыточных седативных эффектов.			
Препараты для отказа от курения				
Бупропион	150	100 каждые 12 ч	↓ на 22 %	↓ на 21 %
	150	600 каждые 12 ч	↓ на 66 %	↓ на 62 %
	Бупропион метаболизируется преимущественно CYP2B6. При применении бупропиона одновременно с многократными дозами ритонавира может снижаться его уровень. Этот эффект можно объяснить индуцирующим действием ритонавира на метаболизм бупропиона. Тем не менее, ритонавир также ингибирует CYP2B6 *in vitro*, в связи с чем бупропион следует использовать в дозах не			

Старая редакция

	При применении силденафила с целью лечения эректильной дисфункции одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо соблюдать особую осторожность, а доза силденафила не должна превышать 25 мг за 48 ч (также см. раздел «Особые указания»). Сопутствующее применение силденафила и ритонавира **противопоказано** пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел «Противопоказания»)			
Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты				
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов
Тадалафил	20 однократно	200 каждые 12 ч	↑ на 124 %	↔
	При применении тадалафила с целью лечения эректильной дисфункции одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя, необходимо соблюдать особую осторожность, а тадалафил необходимо назначать в сниженных дозах не более 10 мг с интервалом в 72 ч при усиленном мониторинге нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания») При применении тадалафила одновременно с ритонавиром у пациентов с легочной артериальной гипертензией необходимо соблюдать указания из инструкции по применению тадалафила			
Варденафил	5 однократно	600 каждые 12 ч	↑ в 49 раз	↑ в 13 раз
	Одновременное применение варденафила и ритонавира **противопоказано** (см. раздел «Противопоказания»)			

Новая редакция

	выше рекомендуемых. В отличие от эффектов при продолжительном применении ритонавира, после его применения в низких дозах на протяжении короткого периода (200 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней) значимых взаимодействий с бупропионом не наблюдалось, на основании чего можно предположить, что концентрация бупропиона начинает снижаться спустя несколько дней после начала сопутствующего применения ритонавира.
Стероиды	
Флутиказона пропионат, применяемый ингаляционно, интраназально или посредством инъекций, будесонид, триамцинолон	При применении ритонавира одновременно с флутиказона пропионатом, вводимым ингаляционно или интраназально, сообщалось о развитии системных эффектов кортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и угнетение функции надпочечников (в вышеупомянутом исследовании уровень кортизола в плазме снизился до 86 %). Аналогичные эффекты также наблюдались при применении ритонавира одновременно с другими кортикостероидами, метаболизируемыми CYP3A, например, будесонидом и триамцинолоном. Таким образом, применение ритонавира в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя одновременно с данными глюкокортикоидными препаратами не рекомендовано, за исключением случаев, когда потенциальная польза такого лечения превосходит потенциальный риск развития системных эффектов, связанных с приемом кортикостероидов (см. раздел «Особые указания»). В последнем случае необходимо использовать сниженные дозы глюкокортикоидного препарата и проводить усиленный мониторинг местного и системного действия, либо переходить на другой глюкокортикоидный препарат, не являющийся субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикоидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.
Дексаметазон	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A и, как следствие, повышает концентрацию дексаметазона в плазме

Старая редакция

Седативные и снотворные препараты				
Клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, предназначенный для приема внутрь или парентерально мидазолам	Одновременный прием с ритонавиром **противопоказан**, поскольку может привести к повышению концентрации клоразепата, диазепама, эстазолама и флуразепама в плазме крови (см. раздел «Противопоказания») Метаболизм мидазолама в высокой степени опосредован CYP3A4. Применение одновременно с препаратом Норвир® может сопровождаться существенным повышением концентрации бензодиазепина. Исследования взаимодействия препарата Норвир® и бензодиазепинов не проводились. На основании данных для других ингибиторов CYP3A4 концентрация мидазолама в плазме при его применении внутрь будет значимо выше. Таким образом, Норвир® не следует принимать одновременно с мидазоламом (внутрь) (см. раздел «Противопоказания»), а при его применении одновременно с мидазоламом, вводимым парентерально, следует соблюдать особую осторожность. Данные об одновременном применении мидазолама, вводимого парентерально, и других ингибиторов протеазы указывают на возможное повышение уровня мидазолама в плазме крови в 3–4 раза. При необходимости применения препарата Норвир® одновременно с мидазоламом, вводимым парентерально, это следует осуществлять в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или в аналогичных условиях для усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться корректировка дозы мидазолама, особенно при многократном введении			
Триазолам	0,125 однократно	200, 4 дозы	↑ > в 20 раз	↑ на 87 %
	Одновременный прием ритонавира **противопоказан**, т.к. может привести к повышению концентрации триазолама в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»))			
Петидин	50 однократно	500 каждые	↓ на 62 %	↓ на 59 %

Новая редакция

	крови. При применении дексаметазона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
Преднизолон	20	200 каждые 12 ч	↑ на 28 %	↑ на 9 %
	При применении преднизолона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений. Через 4 и 14 дней сопутствующего применения преднизолона и ритонавира величина AUC метаболита преднизолона возросла на 37 и 28 % соответственно.			

н/о: не определено
1. На основании сравнения в параллельных группах.
2. Сульфаметоксазол применялся одновременно с триметоприм

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

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

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя

Важные сведения о взаимодействиях ритонавира, используемого в каче-

Старая редакция					Новая редакция
	внутрь	12 ч			стве фармакокинетического усилителя, с лекарственными препаратами также приведены в инструкции для одновременно применяемого ингибитора протеазы.
Норпетидиновый метаболит			↑ на 47 %	↑ на 87 %	*Ингибиторы протонного насоса и блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов*
	Одновременное применение петидина и ритонавира **противопоказано** в связи с возможным повышением концентрации норпетидинового метаболита, который обладает обезболивающим действием и одновременно стимулирует ЦНС. При повышенной концентрации норпетидина возрастает риск развития побочных реакций со стороны ЦНС (например, эпилептиформных припадков), см. раздел «Противопоказания»				При применении ингибиторов протонного насоса и блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов (например, омепразола или ранитидина) может снижаться концентрация одновременно применяемых ингибиторов протеазы. Подробные сведения о влиянии одновременного применения лекарственных препаратов, снижающих кислотность, приведены в инструкции для одновременно применяемого ингибитора протеазы. Согласно результатам исследований взаимодействий с ингибиторами протеазы, действие которых усиливает ритонавир (лопинавир в комбинации с ритонавиром, атазанавир), при одновременном применении омепразола или ранитидина с ритонавиром, используемым в качестве фармакокинетического усилителя, эффективность последнего значимо не меняется, несмотря на небольшое изменение уровня системного воздействия (примерно на 6–18 %).
Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты					
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных препаратов	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов	
Алпразолам	1 однократно	200 каждые 12 ч в теч. 2 дней	↑ в 2,5 раза	↔	
		500 каждые 12 ч в теч. 10 дней	↓ на 12 %	↓ на 16 %	
	Введение в схему лечения ритонавира сопровождалось ингибированием метаболизма алпразолама. После применения ритонавира на протяжении 10 дней ингибирующее действие исчезало. В первые несколько дней применения алпразолама одновременно с ритонавиром, используемым в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усили-				

Старая редакция					Новая редакция
	теля, до развития индуцирующего действия на метаболизм алпразолама, необходимо соблюдать особую осторожность				
Буспирон	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A и, как следствие, повышает концентрацию буспирона в плазме крови. При применении буспирона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений				
Снотворные препараты					
Золпидем	5	200, 4 дозы	↑ на 28 %	↑ на 22 %	
	Применение золпидема одновременно с ритонавиром допускается при усиленном мониторинге избыточных седативных эффектов				
Препараты для отказа от курения					
Бупропион	150	100 каждые 12 ч	↓ на 22 %	↓ на 21 %	
	150	600 каждые 12 ч	↓ на 66 %	↓ на 62 %	
	Бупропион метаболизируется преимущественно CYP2B6. При применении бупропиона одновременно с многократными дозами ритонавира может снижаться его уровень. Этот эффект можно объяснить индуцирующим действием ритонавира на метаболизм бупропиона. Тем не менее, ритонавир также ингибирует CYP2B6 *in vitro*, в связи с чем бупропион следует использовать в дозах не выше рекомендуемых. В отличие от эффектов при продолжительном применении ритонавира, после его применения в низких дозах на протяжении короткого периода (200 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней) значимых взаимодействий с бупропионом не наблюдалось, на основании чего можно предположить, что концентрация бупропиона начинает снижаться спустя несколько дней после начала сопутствующе-				

Старая редакция					Новая редакция
	го применения ритонавира				
Стероиды					
Флутиказона пропионат, применяемый ингаляционно, интраназально или посредством инъекций, будесонид, триамцинолон	При применении ритонавира одновременно с флутиказона пропионатом, вводимым ингаляционно или интраназально, сообщалось о развитии системных эффектов кортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и угнетение функции надпочечников (в вышеупомянутом исследовании уровень кортизола в плазме снизился до 86 %). Аналогичные эффекты также наблюдались при применении ритонавира одновременно с другими кортикостероидами, метаболизируемыми CYP3A, например, будесонидом и триамцинолоном. Таким образом, применение ритонавира в качестве антиретровирусного препарата или фармакокинетического усилителя одновременно с данными глюкокортикоидными препаратами не рекомендовано, за исключением случаев, когда потенциальная польза такого лечения превосходит потенциальный риск развития системных эффектов, связанных с приемом кортикостероидов (см. раздел «Оосбые указания»). В последнем случае необходимо использовать сниженные дозы глюкокортикоидного препарата и проводить усиленный мониторинг местного и системного действия, либо переходить на другой глюкокортикоидный препарат, не являющийся субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикоидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени				
Влияние ритонавира на одновременно применяемые неантиретровирусные лекарственные препараты					
Одновременно применяемые лекарственные препараты	Доза одновременно применяемых лекарственных препаратов (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Влияние на AUC одновременно применяемых лекарственных	Влияние на C_{max} одновременно применяемых лекарственных препаратов	

Старая редакция	Новая редакция

			препаратов	
Дексаметазон	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата, ингибирует CYP3A и, как следствие, повышает концентрацию дексаметазона в плазме крови. При применении дексаметазона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений			
Преднизолон	20	200 каждые 12 ч	↑ на 28 %	↑ на 9 %
	При применении преднизолона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений. Через 4 и 14 дней сопутствующего применения преднизолона и ритонавира величина AUC метаболита преднизолона возросла на 37 и 28 % соответственно			
н/о: Не определено 1. На основании сравнения в параллельных группах. 2. Сульфаметоксазол применялся одновременно с триметоприм				

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

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

Старая редакция	Новая редакция
зи с ними. ***Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя*** Важные сведения о взаимодействиях ритонавира, используемого в качестве фармакокинетического усилителя, с лекарственными препаратами также приведены в инструкции для одновременно применяемого ингибитора протеазы. *Ингибиторы протонного насоса и блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов* При применении ингибиторов протонного насоса и блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов (например, омепразола или ранитидина) может снижаться концентрация одновременно применяемых ингибиторов протеазы. Подробные сведения о влиянии одновременного применения лекарственных препаратов, снижающих кислотность, приведены в инструкции для одновременно применяемого ингибитора протеазы. Согласно результатам исследований взаимодействий с ингибиторами протеазы, действие которых усиливает ритонавир (лопинавир в комбинации с ритонавиром, атазанавир), при одновременном применении омепразола или ранитидина с ритонавиром, используемым в качестве фармакокинетического усилителя, эффективность последнего значимо не меняется, несмотря на небольшое изменение уровня системного воздействия (примерно на 6–18 %).	

Старая редакция	Новая редакция
Владелец регистрационного удостоверения ООО «ЭббВи», Россия 125047, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1.	**Владелец регистрационного удостоверения** ООО «ЭббВи», Россия 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1.
Наименование и адрес организации, уполномоченной принимать претензии на лекарственный препарат ООО «ЭббВи», Россия 125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А» Тел.: (495) 258 42 77 Факс: (495) 258 42 87	**Наименование и адрес организации, уполномоченной принимать претензии на лекарственный препарат** ООО «ЭббВи», Россия 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А» Тел.: (495) 258 42 77 Факс: (495) 258 42 87

Менеджер по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи», Россия Знаменщикова Т.В.

«ЭббВи» для документов

CCDS02340418