МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
77-001272- 011119
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 № 2

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г. 011119

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания • Установленная повышенная чувствительность к ритонавиру или любому другому компоненту препарата. • Если ритонавир применяется в качестве фармакокинетического усилителя других ингибиторов протеазы ВИЧ необходимо учитывать информацию, содержащуюся в инструкциях по применению соответствующих ин-	**Противопоказания** ▪ Установленная повышенная чувствительность к ритонавиру или любому другому компоненту препарата. ▪ Если ритонавир применяется в качестве фармакокинетического усилителя других ингибиторов протеазы ВИЧ необходимо учитывать информацию, содержащуюся в инструкциях по применению соответствующих ингибиторов протеазы ВИЧ.

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>гибиторов протеазы ВИЧ.
• Ритонавир противопоказан в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени.
• Период грудного вскармливания.
• Детский возраст до 3 лет.
• В исследованиях in vitro и in vivo было установлено, что ритонавир является мощным ингибитором метаболических реакций, опосредуемых CYP3A и CYP2D6. Ниже перечислены лекарственные препараты, применение которых одновременно с ритонавиром противопоказано. Если не указано иное, то эти противопоказания основаны на ингибирующем действии ритонавира на метаболизм одновременно применяемых лекарственных препаратов. Ингибирующее действие сопровождается повышением уровня системной экспозиции и риска развития клинически значимых побочных эффектов указанных лекарственных препаратов.
Модулирующее действие ритонавира на активность ферментов зависит от дозы. Противопоказания к применению некоторых лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром более актуальны для ритонавира в качестве антиретровирусного препарата, а не фармакокинетического усилителя (например, для рифабутина и вориконазола):</td><td>▪ Ритонавир противопоказан в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного препарата у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени.
▪ Период грудного вскармливания.
▪ Детский возраст до 3 лет.
▪ В исследованиях in vitro и in vivo было установлено, что ритонавир является мощным ингибитором метаболических реакций, опосредуемых CYP3A и CYP2D6. Ниже перечислены лекарственные препараты, применение которых одновременно с ритонавиром противопоказано. Если не указано иное, то эти противопоказания основаны на ингибирующем действии ритонавира на метаболизм одновременно применяемых лекарственных препаратов. Ингибирующее действие сопровождается повышением уровня системной экспозиции и риска развития клинически значимых побочных эффектов указанных лекарственных препаратов.
Модулирующее действие ритонавира на активность ферментов зависит от дозы. Противопоказания к применению некоторых лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром более актуальны для ритонавира в качестве антиретровирусного препарата, а не фармакокинетического усилителя (например, для рифабутина и вориконазола):</td></tr>
<tr><td><table><tr><th>Класс лекарственных препаратов</th><th>Представители класса</th><th>Обоснование</th></tr></table></td><td><table><tr><th>Класс лекарственных препаратов</th><th>Представители класса</th><th>Обоснование</th></tr></table></td></tr>
</table>

Старая редакция			Новая редакция		
Повышение или снижение уровня одновременно применяемого лекарственного препарата			**Повышение или снижение уровня одновременно применяемого лекарственного препарата**		
Антагонисты α_1-адренорецепторов	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме, что связано с риском гипотонии высокой степени тяжести (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Антагонисты α_1-адренорецепторов	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме, что связано с риском гипотонии высокой степени тяжести (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Обезболивающие препараты	Петидин, пироксикам, пропоксифен	Повышение концентрации норпетидина, пироксикама и пропоксифена в плазме крови. Возрастает риск тяжелого угнетения дыхания, гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений, свойственных этим препаратам	Обезболивающие препараты	Петидин, пироксикам, пропоксифен	Повышение концентрации норпетидина, пироксикама и пропоксифена в плазме крови. Возрастает риск тяжелого угнетения дыхания, гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений, свойственных этим препаратам
Антиангинальные препараты	Ранолазин	Повышение концентрации ранолазина в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Антиангинальные препараты	Ранолазин	Повышение концентрации ранолазина в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Противоопухолевые препараты	Венетоклакс	Повышение концентрации венетоклакса в плазме крови. Увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы титрования дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Противоопухолевые препараты	Венетоклакс	Повышение концентрации венетоклакса в плазме крови. Увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы титрования дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
				Нератиниб	Повышение концентрации нератиниба в плазме. Увеличивается риск развития серьезных и/или опасных для жизни нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
				Апалутамид	Апалутамид является умеренным/сильным индуктором изофермента CYP3A4, что может привести к снижению эффекта ритонавира и потенциальной потере вирусологического ответа.
Антиаритмические препараты	Амиодарон, бепридил, дронедарон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Повышение концентрации амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина в плазме крови. При этом возрастает риск аритмии и других серьезных нежелательных явлений, свойственных этим препаратам			
Антибиотики	Фузидовая кислота	Повышение концентрации фузидовой кислоты и ритонавира в плазме крови			
Противогрибковые препара-	Вориконазол	Применение ритонавира (400 мг 2 раза в сутки и более) одновременно с воликона-			

Старая редакция			Новая редакция		
ты		золом противопоказано в связи со снижением концентрации вориконазола в плазме крови и возможным снижением его терапевтического эффекта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			Кроме того, повышение концентрации апалутамида в плазме крови может привести к серьезным нежелательным явлениям, в том числе судорогам (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови. Возрастает риск развития серьезных аритмий	Антиаритмические препараты	Амиодарон, бепридил, дронедарон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Повышение концентрации амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина в плазме крови. При этом возрастает риск аритмии и других серьезных нежелательных явлений, свойственных этим препаратам
Противоподагрические препараты	Колхицин	Возможно развитие серьезных и (или) угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушениями функции почек и (или) печени (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Антибиотики	Фузидовая кислота	Повышение концентрации фузидовой кислоты и ритонавира в плазме крови
Антимикобактериальные препараты	Рифабутин	Применение ритонавира (500 мг 2 раза в сутки) в качестве антиретровирусного препарата одновременно с рифабутином противопоказано в связи с повышением концентрации рифабутина в сыворотке крови и риском развития нежелательных реакций, включая увеит (см. раздел «Особые указания»). Рекомендации по применению ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя одновременно с рифабутином приведены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»	Противогрибковые препараты	Вориконазол	Применение ритонавира (400 мг 2 раза в сутки и более) одновременно с вориконазолом противопоказано в связи со снижением концентрации вориконазола в плазме крови и возможным снижением его терапевтического эффекта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Антипсихотики / нейролептики	Луразидон	Повышение концентрации луразидона в плазме крови может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови. Возрастает риск развития серьезных аритмий
	Клозапин, пимозид	Повышение концентрации клозапина и	Противоподагрические препараты	Колхицин	Возможно развитие серьезных и (или) угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушениями функции почек и (или) печени (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
			Антимикобактериальные препараты	Рифабутин	Применение ритонавира (500 мг 2 раза в сутки) в качестве антиретровирусного препарата одновременно с рифабутином

Старая редакция			Новая редакция		
		пимозида в плазме крови. Возрастает риск развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных побочных эффектов этих препаратов			противопоказано в связи с повышением концентрации рифабутина в сыворотке крови и риском развития нежелательных реакций, включая увеит (см. раздел «Особые указания»). Рекомендации по применению ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя одновременно с рифабутином приведены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»
	Кветиапин	Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Применение ритонавира одновременно с кветиапином противопоказано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Антипсихотики / нейролептики	Луразидон	Повышение концентрации луразидона в плазме крови может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Производные алкалоидов спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Повышение концентрации производных алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая вазоспазм и ишемию		Клозапин, пимозид	Повышение концентрации клозапина и пимозида в плазме крови. Возрастает риск развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных побочных эффектов этих препаратов
Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме крови. Возрастает риск развития серьезных аритмий		Кветиапин	Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Применение ритонавира одновременно с кветиапином противопоказано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме крови, что ведет к повышению риска миопатий, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Производные алкалоидов спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Повышение концентрации производных алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая вазоспазм и ишемию
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	Аванафил	Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме крови. Возрастает риск развития серьезных аритмий
			Ингибиторы	Ловастатин,	Повышение концентрации ловастатина и

Старая редакция			Новая редакция		
	Силденафил	Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме крови. Возрастает вероятность развития нежелательных явлений, связанных с применением силденафила, включая гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению силденафила у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»	редуктазы ГМГ-КоА	симвастатин	симвастатина в плазме крови, что ведет к повышению риска миопатий, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
	Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов	Ломитапид	Повышение концентрации ломитапида в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Седативные и снотворные препараты	Клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, предназначенные для приема внутрь мидазолам и триазолам	Повышение концентрации клоразепата, диазепама, эстазолама, флуразепама, предназначенных для приема внутрь мидазолама и триазолама в плазме крови. Возрастает риск избыточной сонливости и угнетения дыхания. Особые указания по мидазоламу, вводимому парентерально, см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»	Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	Аванафил	Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
				Силденафил	Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме крови. Возрастает вероятность развития нежелательных явлений, связанных с применением силденафила, включая гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению силденафила у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»
				Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Снижение уровня ритонавира					
Растительные лекарственные препараты	Зверобой	Применение растительных лекарственных препаратов, содержащих зверобой *(Hypericum perforatum)*, одновременно с ритонавиром противопоказано в связи с риском снижения концентрации ритонавира в плазме и ослабления его клинических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными сред-			

Старая редакция	Новая редакция
	ствами»)	
		Седативные и снотворные препараты	Клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, предназначенные для приема внутрь мидазолам и триазолам	Повышение концентрации клоразепата, диазепама, эстазолама, флуразепама, предназначенных для приема внутрь мидазолама и триазолама в плазме крови. Возрастает риск избыточной сонливости и угнетения дыхания. Особые указания по мидазоламу, вводимому парентерально, см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»
		Снижение уровня ритонавира		
		Растительные лекарственные препараты	Зверобой	Применение растительных лекарственных препаратов, содержащих зверобой *(Hypericum perforatum)*, одновременно с ритонавиром противопоказано в связи с риском снижения концентрации ритонавира в плазме и ослабления его клинических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
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 лекарственными препаратами, метаболизируемыми преимущественно CYP3A, может привести к увеличению концентрации одновременно применяемого ле-	**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 лекарственными препаратами, метаболизируемыми преимущественно CYP3A, может привести к увеличению концентрации одновременно применяемого ле-

Старая редакция	Новая редакция
карственного 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 протеазы. ***Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию ритонавира в***	карственного 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 протеазы. ***Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию ритонавира в***

Старая редакция	Новая редакция
крови	***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 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.	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 ритонавир	***Лекарственные препараты, на концентрацию которых влияет ритонавир***
В таблицах ниже рассмотрены взаимодействия между ритонавиром и ин-	В таблицах ниже рассмотрены взаимодействия между ритонавиром и ин-

Старая редакция

гибиторами 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 применению.				
Дарунавир	600 однократно	100 каждые 12 ч	Дарунавир	↑ в 14 раз	

Новая редакция

гибиторами 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 применению.				
Дарунавир	600 однократно	100 каждые 12 ч	Дарунавир	↑ в 14 раз	

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 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 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				

Новая 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 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 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				

Старая редакция

	осторожность вследствие повышенного риска развития нефролитиаза.				
Нелфинавир	1250 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Нелфинавир	↑ на 20-39 %	н/о
	750 одно-кратно	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 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				

Новая редакция

	осторожность вследствие повышенного риска развития нефролитиаза.				
Нелфинавир	1250 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	Нелфинавир	↑ на 20-39 %	н/о
	750 одно-кратно	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 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				

Старая редакция

	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 лекарственный препарат	Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Оцениваемый лекарственный препарат	AUC	$C_{мин}$

Новая редакция

	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 лекарственный препарат	Доза одновременно применяемого лекарственного препарата (мг)	Доза препарата Норвир® (мг)	Оцениваемый лекарственный препарат	AUC	$C_{мин}$

Старая редакция

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 сопровождается клинически значимым изменением фармакокинетики препаратов				
Ралтегравир	400 одно-	100 каждые	Ралтегравир	↓ на 16 %	↓ на 1 %

Новая редакция

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 сопровождается клинически значимым изменением фармакокинетики препаратов				
Ралтегравир	400 одно-	100 каждые	Ралтегравир	↓ на 16 %	↓ на 1 %

Старая редакция

	кратно	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				
Бупренор-	16 каждые	100 каждые	↑ на 57 %	↑ на 77 %

Новая редакция

	кратно	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				
Бупренор-	16 каждые	100 каждые	↑ на 57 %	↑ на 77 %

Старая редакция

фин	24 ч	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 фармакокинетического усилителя, уровень морфина может снижаться в связи с индукцией глюкуронизации.			
Антиангинальные препараты				
Ранолазин	Из-за ингибирования CYP3A ритонавиром предполагается увели-			

Новая редакция

фин	24 ч	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 фармакокинетического усилителя, уровень морфина может снижаться в связи с индукцией глюкуронизации.			
Антиангинальные препараты				
Ранолазин	Из-за ингибирования CYP3A ритонавиром предполагается увели-			

Старая редакция

	чение 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 %
	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			

Новая редакция

	чение 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 %
	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			

Старая редакция					Новая редакция	
	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.					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.				Абемациклиб	В связи с ингибированием CYP3A4 ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать. Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата Норвир®. В случае, если одновременного применения данных препаратов избежать не удается, необходима коррекция дозы абемациклиба в соответствии с его инструкцией по применению. Необходим мониторинг нежелательных явлений, которые могут быть вызваны применением абемациклиба.
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.				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.
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.				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.
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)				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.
Антикоагулянты					Нератиниб	В связи с ингибированием CYP3A4 ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать. Одновременное применение нератиниба и препарата Норвир® противопоказано по причине риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел «Противопоказания»).
Ривароксабан	10 однократно	600 каждые 12 ч	↑ на 153 %	↑ на 55%		

Старая редакция					Новая редакция				
	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.				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)			
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).				Энкорафениб, ивосидениб	Одновременное применение энкорафениба или ивосидениба и препарата Норвир® может увеличить системное воздействие энкорафениба или ивосидениба, что может повысить риск развития серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.			
Варфарин	5 однократно	400 каждые 12 ч			Апалутамид	Поскольку апалутамид является умеренным / сильным индуктором CYP3A4, это может привести к снижению системного воздействия ритонавира. Кроме того, при одновременном применении апалутамида с препаратом Норвир® концентрации апалутамида в сыворотке могут возрастать, что может повысить риск развития серьезных нежелательных реакций, таких как судороги. Одновременное применение апалутамида и препарата Норвир® противопоказано (см. раздел «Противопоказания» .			
S-энантиомер варфарина			↑ на 9 %	↓ на 9 %	**Антикоагулянты**				
R-энантиомер варфарина			↓ на 33 %	↔	Ривароксабан	10 однократно	600 каждые 12 ч	↑ на 153 %	↑ на 55%
	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.					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.			
Противосудорожные препараты					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 указа-			
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.								
Дивалпро-	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического уси-								

Старая редакция				
екс, ламотриджин, фенитоин	лителя 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.			
Противоподагрические препараты				
Колхицин	При применении одновременно с ритонавиром концентрация колхицина может повышаться			

Новая редакция				
	ния» 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 терапевтических действий. При применении фенитоина одновременно с ритонавиром снижается уровень последнего в сыворотке крови.			
Антидепрессанты				

Старая редакция					Новая редакция				
	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.				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»).			
Антигистаминные препараты					Дезипрамин	100 однократно внутрь	500 каждые 12 ч	↑ на 145 %	↑ на 22 %
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»).					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.			
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.				Тразодон	50 однократно	200 каждые 12 ч	↑ в 2,4 раза	↑ на 34 %
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.					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.			
Антибактериальные препараты					**Противоподагрические 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»)				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.			
Рифабутин[1]	150 /сут.	500 каждые 12 ч	↑ в 4 раза	↑ в 2,5 раза	**Антигистаминные препараты**				
25-*O*-дезацетиловый метаболит рифабутина			↑ в 38 раз	↑ в 16 раз	Астемизол,	Одновременный прием ритонавира может привести к повышению			
	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, исполь-								

Старая редакция				
	зуемым 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.			
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.			
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 %.			

Новая редакция				
терфенадин	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*-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 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.			
Рифампицин	Несмотря на то, что рифампицин индуцирует метаболизм ритонавира, ограниченные данные указывают на то, что при применении рифампицина одновременно с высокими дозами ритонавира (600			

Старая редакция					Новая редакция				
	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).					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.				
Кларитромицин	500 каждые 12 ч	200 каждые 8 ч	↑ на 77 %	↑ на 31 %	Вориконазол	200 каждые 12 ч	400 каждые 12 ч	↓ на 82 %	↓ на 66 %
14-гидроксиметаболит кларитромицина			↓ на 100 %	↓ на 99 %		200 каждые 12 ч	100 каждые 12 ч	↓ на 39 %	↓ на 24 %
	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 %.					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.				
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 одновременно с ритонавиром рекомендовано очень частое получение ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для деламанида).					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 электрокардио-				

Старая редакция				
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 нежелательных явлений.			
Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A ритонавиром предполагается увеличение концентрации луразидона. Совместный прием с луразидо-			

Новая редакция				
	грамм 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 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 %

Старая редакция	
	ном **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 Р-гликопротеин. Одновременный прием риоцигуата с препаратом Норвир® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкции по применению риоцигуата).
Производные алкалоидов спорыньи	
Дигидроэр-	Одновременный прием с ритонавиром **противопоказан**, поскольку

Новая редакция				
	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 нежелательных 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)				

Старая редакция					Новая редакция	
готамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	ку может вести к повышению концентрации производных алкалоидов спорыньи в плазме (см. раздел «Противопоказания»).				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.
Стимуляторы моторики ЖКТ					**Блокаторы кальциевых каналов**	
Цизаприд	Одновременный прием с ритонавиром **противопоказан**, т.к. может привести к повышению концентрации цизаприда в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).				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.
Ингибиторы протеазы ВГС					**Антагонисты эндотелиновых рецепторов**	
Симепревир	200 /сут.	100 каждые 12 ч	↑ в 7,2 раза	↑ в 4,7 раза	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).
	Ритонавир повышает концентрацию симепревира в плазме вследствие ингибирования CYP3A4. Одновременное применение ритонавира и симепревира не рекомендовано.				Риоцигуат	При применении одновременно с ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке крови вследствие ингибирующего действия ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин. Одновременный прием риоцигуата с препаратом Норвир® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкции по применению риоцигуата).
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА					**Производные алкалоидов спорыньи**	
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				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

Старая редакция					Новая редакция				
	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.					(см. раздел «Противопоказания»).			
Гормональные контрацептивы					**Антагонисты рецепторов ГнРГ**				
Этинилэстрадиол	50 мкг однократно	500 каждые 12 ч	↓ на 40 %	↓ на 32 %	Элаголикс	Одновременное применение элаголикса с препаратом Норвир® может увеличить концентрацию элаголикса путем ингибирования CYP3A и P-гликопротеина. Известные серьезные нежелательные реакции при применении элаголикса – суицидальные мысли и повышение уровней печеночных трансаминаз. Кроме того, элаголикс является слабым / умеренным индуктором CYP3A, который может уменьшать системное воздействие ритонавира. Необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению элаголикса для получения информации о дозах элаголикса при применении с сильными ингибиторами CYP3A4.			
	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»).				**Противовирусные препараты прямого действия для лечения ВГС**				
Иммунодепрессанты					Глекапревир/пибрентасвир	В связи с ингибированием P-гликопротеина, BCRP и OATP1B ритонавиром концентрации в сыворотке могут увеличиваться. Одновременное применение препарата Норвир® и глекапревира/пибрентасвира не рекомендуется из-за повышенного риска повышения уровня АЛТ, вызванного ростом концентрации глекапревира.			
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 протеазы ВГС**				
Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5)					Симепревир	200 /сут.	100 каждые 12 ч	↑ в 7,2 раза	↑ в 4,7 раза
Аванафил	50 однократно	600 каждые 12 ч	↑ в 13 раз	↑ в 2,4 раза		Ритонавир повышает концентрацию симепревира в плазме вследствие ингибирования CYP3A4. Одновременное применение ритонавира и симепревира не рекомендовано.			
	Одновременное применение аванафила и ритонавира **противопоказано** (см. раздел «Противопоказания»).				**Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА**				
Силденафил	100 однократно	500 каждые 12 ч	↑ в 11 раз	↑ в 4 раза	Аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин,	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 миопати-			
	При применении силденафила с целью лечения эректильной дисфункции одновременно с ритонавиром, используемым в качестве								

Старая редакция					Новая редакция				
	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»).				симвастатин	ям, включая рабдомиолиз, в связи с чем применение этих лекарственных препаратов одновременно с ритонавиром **п**ротивопоказано (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 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.				
Тадалафил	20 однократно	200 каждые 12 ч	↑ на 124 %	↔	**Ингибиторы киназы**				
	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.				Фостаматиниб	Одновременное применение фостаматиниба и препарата Норвир® может увеличить системное воздействие метаболита фостаматиниба R406, что может привести к нежелательным реакциям, зависимым от дозы, таким как гепатотоксичность и нейтропения.			
Варденафил	5 однократно	600 каждые 12 ч	↑ в 49 раз	↑ в 13 раз	**Гормональные контрацептивы**				
	Одновременное применение варденафила и ритонавира **противопоказано** (см. раздел «Противопоказания»).				Этинилэстрадиол	50 мкг однократно	500 каждые 12 ч	↓ на 40 %	↓ на 32 %
Седативные и снотворные препараты						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»).			
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 значительно выше. Таким образом, Норвир® не следует принимать одновременно с мидазоламом				**Иммунодепрессанты**				
					Циклоспо-	Ритонавир, используемый в качестве фармакокинетического уси-			

Старая редакция				
	(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».			
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 ингибиро-			

Новая редакция				
рин, такролимус, эверолимус	лителя 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.			
Препараты, понижающие концентрацию липидов				
Ломитапид	Ломитапид является чувствительным субстратом для метаболизма с помощью CYP3A4. Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Одновременное применение ломитапида с препаратом Норвир® противопоказано (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию по применению для ломитапида).			
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
	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 усили-			

Старая редакция					Новая редакция				
	ванием 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.					теля, 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.			
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.				Варденафил	5 однократно	600 каждые 12 ч	↑ в 49 раз	↑ в 13 раз
						Одновременное применение варденафила и ритонавира противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).			
Снотворные препараты					**Седативные и снотворные препараты**				
Золпидем	5	200, 4 дозы	↑ на 28 %	↑ на 22 %	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 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.			
	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								

Старая редакция					Новая редакция				
	после начала сопутствующего применения ритонавира.					Может потребоваться корректировка дозы мидазолама, особенно при многократном введении.			
Стероиды					Триазолам	0,125 однократно	200, 4 дозы	↑ > в 20 раз	↑ на 87 %
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.					Одновременный прием ритонавира противопоказан, т.к. может привести к повышению концентрации триазолама в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).			
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.				Петидин	50 однократно внутрь	500 каждые 12 ч	↓ на 62 %	↓ на 59 %
Преднизолон	20	200 каждые 12 ч	↑ на 28 %	↑ на 9 %	Норпетидиновый метаболит			↑ на 47 %	↑ на 87 %
	При применении преднизолона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и					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».			
					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 кро-			

Старая редакция				Новая редакция				
	нежелательных явлений. Через 4 и 14 дней сопутствующего применения преднизолона и ритонавира величина AUC метаболита преднизолона возросла на 37 и 28 % соответственно.				ви. При применении буспирона одновременно с ритонавиром рекомендован усиленный мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.			
н/о: не определено 1. На основании сравнения в параллельных группах. 2. Сульфаметоксазол применялся одновременно с триметоприм				**Снотворные препараты**				
				Золпидем	5	200, 4 дозы	↑ на 28 %	↑ на 22 %
					Применение золпидема одновременно с ритонавиром допускается при усиленном мониторинге избыточных седативных эффектов.			
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.				**Препараты для отказа от курения**				
				Бупропион	150	100 каждые 12 ч	↓ на 22 %	↓ на 21 %
					150	600 каждые 12 ч	↓ на 66 %	↓ на 62 %
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.					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 сопутствующего применения ритонавира.			
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.				**Стероиды**				
Ингибиторы протонного насоса и блокаторы H_2-гистаминовых рецепто-				Флутиказона пропионат, применяемый ингаляционно, интраназально или посредством	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 кортико-			

Старая редакция	Новая редакция				
ров 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 %).	инъекций, будесонид, триамцинолон	стероидами, 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 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 триметопримом				
	При применении ритонавира одновременно с дизопирамидом, мексилети-				

Старая редакция	Новая редакция
	ном 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 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 %).

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

CCDS02340419