

## Калидавир



### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)  
[Госреестр](#) [Википедия](#)  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

#### Форма выпуска, описание и состав

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** от светло-коричневого до коричневого цвета, овальные, двояковыпуклые, на изломе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

|           | <b>1 таб.</b> |
|-----------|---------------|
| лопинавир | 200 мг        |
| ритонавир | 50 мг         |

Вспомогательные вещества: гипролоза - 40 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) - 30 мг, коповидон (коллидон VA 64) - 11 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) - 14 мг, кроскармеллоза натрия - 20 мг, лактозы моногидрат - 140 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) - 5 мг, натрия стеарилфумарат - 5 мг, полисорбат 80 (твин 80) - 5 мг.

**Состав пленочной оболочки:** Готовая водорастворимая пленочная оболочка - 14 мг (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) - 74.2%, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) - 14.3%, титана диоксид - 3.5%, тальк - 2.3%, краситель железа оксид красный - 1.4%, краситель железа оксид желтый - 4.3%).

10 шт. - упаковки контурные ячейковые (6) - пачки картонные.  
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (8) - пачки картонные.  
60 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.  
80 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.  
160 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Комбинированное противовирусное лекарственное средство.

**Лопинавир** является ингибитором протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и обеспечивает противовирусную активность данной комбинации. Ингибирование ВИЧ-протеаз препятствует синтезу белков вируса и предотвращает расщепление полипептида gag-pol, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса.

**Ритонавир** ингибирует опосредованный изоферментом CYP3A4 метаболизм лопинавира в печени, что приводит к повышению концентрации лопинавира в плазме крови. Ритонавир также является ингибитором протеазы ВИЧ.

#### Фармакокинетика

Лопинавир практически полностью метаболизируется под действием изоферментов CYP3A. Ритонавир ингибирует

метаболизм лопинавира и вызывает увеличение его концентрации в плазме крови. При применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут средние  $C_{ss}$  лопинавира в плазме у ВИЧ-инфицированных пациентов в 15-20 раз превышали таковые ритонавира, а концентрация ритонавира в плазме составляла менее 7% от концентрации при приеме ритонавира в дозе 600 мг 2 раза/сут.  $EC_{50}$  лопинавира *in vitro* примерно в 10 раз ниже таковой ритонавира. Таким образом, противовирусная активность комбинации лопинавира и ритонавира определяется лопинавиром.

При приеме 400/100 мг лопинавира/ритонавира 2 раза/сут во время еды в течение 3 недель, средняя  $C_{max}$  составила  $9.8 \pm 3.7$  мкг/мл и достигалась примерно через 4 ч.  $C_{ss}$  перед утренней дозой составляла  $7.1 \pm 2.9$  мкг/мл и минимальная концентрация ( $C_{min}$ ) в пределах интервала дозирования составляла  $5.5 \pm 2.7$  мкг/мл. AUC лопинавира в течение 12 ч после приема препарата составляла в среднем  $92.6 \pm 36.7$  мкг $\times$ ч/мл. Абсолютная биодоступность лопинавира в комбинации с ритонавиром в организме человека установлена не была.

В равновесном состоянии приблизительно 98-99% лопинавира находятся в связи с белками плазмы. Лопинавир связывается с альфа<sub>1</sub>-кислым гликопротеином и альбумином, однако, у лопинавира более высокое сродство к альфа<sub>1</sub>-кислому гликопротеину. В равновесном состоянии связывание лопинавира с белками плазмы остается постоянным при концентрациях, которые устанавливаются в крови после приема лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут.

В исследованиях *in vitro* показано, что лопинавир преимущественно подвергается окислительному метаболизму с участием системы цитохрома P450 гепатоцитов в основном под воздействием изофермента CYP3A. Ритонавир - мощный ингибитор изофермента CYP3A, который ингибирует метаболизм лопинавира, что обеспечивает увеличение концентрации лопинавира в плазме крови. После однократного приема 400/100 мг лопинавира/ритонавира (с меченым <sup>14</sup>C-лопинавиром), 89% радиоактивности обеспечено исходным лекарственным препаратом. В организме человека было выявлено, по крайней мере, 13 окислительных метаболитов лопинавира. Ритонавир способен индуцировать изоферменты цитохрома P450, что приводит к индукции его собственного метаболизма. В ходе длительного применения концентрации лопинавира перед приемом следующей дозы снижались со временем и стабилизировались приблизительно через 10-16 дней.

После приема 400/100 мг <sup>14</sup>C-лопинавира/ритонавира через 8 дней около  $10.4 \pm 2.3\%$  и  $82.6 \pm 2.5\%$  от принятой дозы <sup>14</sup>C-лопинавира обнаруживается в моче и кале, соответственно. Причем неизменный лопинавир составляет соответственно 2.2% и 19.8%. После длительного применения менее 3% дозы лопинавира экскретируется в неизменном виде почками. Клиренс лопинавира при приеме внутрь составляет  $5.98 \pm 5.75$  л/ч.

*Печеночная недостаточность.* Лопинавир метаболизируется и выводится в основном печенью. Комбинированное дозирование лопинавира/ритонавира по 400/100 мг 2 раза/сут у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С, с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести приводило к 30%-ому увеличению AUC лопинавира и 20%-ому увеличению  $C_{max}$  по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами с нормальной функцией печени. Связывание лопинавира с белками плазмы было ниже при легкой и средней степени печеночной недостаточности по сравнению с контрольными группами (99.09% по сравнению с 99.31% соответственно).

## Показания к применению:

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей от 3 лет в составе комбинированной терапии.

## Относится к болезням:

- [ВИЧ-инфекция](#)
- [Инфекции](#)

## Противопоказания:

Тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение препаратов, клиренс которых значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A. К таким препаратам относятся астемизол, блонансерин, терфенадин, мидазолам (при пероральном применении), триазолам, цизаприд, пимозид, салметерол, силденафил (только в случае лечения легочной гипертензии), тадалафил (только в случае лечения легочной гипертензии), варденафил, аванафил, вориконазол, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (ловастатин, симвастатин, аторвастатин), фосампренавир, алфузозин, фузидовая кислота (при лечении кожных инфекций), амиодарон, кветиапин; одновременное применение с препаратами зверобоя, боцепревиром, симепревиром; одновременное применение с кетоконазолом и итраконазолом в высоких дозах (более 200 мг/сут); одновременное применение стандартной дозы комбинации рифампицином; одновременное применение комбинации и типранавира с низкой дозой ритонавира; детский возраст до 6 месяцев; детский возраст до 3 лет (для лекарственных форм, предназначенных для детей старше 3 лет и взрослых); применение комбинации 1 раз/сут в сочетании с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином; применение комбинации в сочетании с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир; применение комбинации у детей и подростков до 18 лет; применение комбинации при беременности; повышенная чувствительность к лопинавиру и/или ритонавиру.

*С осторожностью*

Вирусный гепатит В и С; цирроз печени; печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести; повышение активности печеночных ферментов; панкреатит; гемофилия А и В; дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия); пациенты пожилого возраста старше 65 лет; пациенты с органическими заболеваниями сердца, пациенты с расстройствами проводящей системы сердца в анамнезе или пациенты, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир), или препараты, удлиняющие интервал QT (фенирамин, хинидин, эритромицин, кларитромицин); одновременное применение с препаратами для лечения эректильной дисфункции, а именно с силденафилом, тадалафилом; одновременное применение с фентанилом, розувастатином, бупропионом, вдыхаемыми или вводимыми через нос ГКС (например, флутиказоном, будесонидом), с антиаритмическими препаратами (такими как бепридил, лидокаином и хинидин), с дигоксином, ламотриджином, вальпроевой кислотой, бедаквилином, с тразодоном.

## **Способ применения и дозы:**

Для приема внутрь. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от схемы лечения, предшествующей и одновременно применяемой терапии.

## **Побочное действие:**

### **Взрослые**

Определение частоты побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ).

*Со стороны иммунной системы:* часто - реакции гиперчувствительности, в т.ч. крапивница и ангионевротический отек; нечасто - синдром восстановления иммунитета.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - диарея, тошнота; часто - рвота, боль в животе (в верхних и нижних отделах), гастроэнтерит, колит, диспепсия, панкреатит, гастроэзофагеальный рефлюкс, геморрой, метеоризм, вздутие живота, гепатит, гепатомегалия, холангит, стеатоз печени; нечасто - запор, стоматит, язвы слизистой оболочки полости рта, дуоденит, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. ректальное кровотечение), сухость во рту, язвы желудка и кишечника, недержание кала.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, мигрень, бессонница, невралгия периферическая невралгия, головокружение, тревожность; нечасто - агевзия, судороги, тремор, цереброваскулярные нарушения, нарушения сна, снижение либидо.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - артериальная гипертензия; нечасто - атеросклероз, инфаркт миокарда, АВ-блокада, недостаточность трехстворчатого клапана, тромбоз глубоких вен; частота неизвестна - увеличение интервала PR.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* часто - сыпь (в т.ч. макуло-папулезная), дерматит, экзема, себорея, усиленное потоотделение в ночное время, зуд; нечасто - алопеция, капиллярит, васкулит; частота неизвестна - липодистрофия и перераспределение подкожно-жировой клетчатки.

*Со стороны костно-мышечной системы:* часто - скелетно-мышечная боль (в т.ч. артралгия и боль в спине), миалгия, мышечная слабость, спазмы мышц; нечасто - рабдомиолиз, остеонекроз.

*Со стороны обмена веществ и эндокринной системы:* часто - гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение массы тела, снижение аппетита, сахарный диабет; нечасто - увеличение массы тела, лактацидоз, повышение аппетита, мужской гипогонадизм; частота неизвестна - инсулинорезистентность.

*Со стороны мочевыделительной системы:* часто - почечная недостаточность; нечасто - гематурия, нефрит.

*Со стороны репродуктивной системы:* часто - эректильная дисфункция, аменорея, меноррагия.

*Со стороны системы кроветворения:* часто - анемия, лейкопения, нейтропения, лимфаденопатия.

*Со стороны органов чувств:* нечасто - вестибулярное головокружение, шум в ушах, нарушения зрения.

*Инфекции:* очень часто - инфекции верхних дыхательных путей; часто - инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки, в т.ч. целлюлит, фолликулит, фурункулез.

*Общие реакции:* часто - слабость, астения.

*Изменение лабораторных показателей:* увеличение концентрации глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина, общего билирубина, триглицеридов, повышение активности АСТ, АЛТ, ГГТ, липазы, амилазы, КФК, снижение концентрации неорганического фосфора, гемоглобина, снижение КК.

## Дети

Профиль побочных эффектов у детей в возрасте от 6 мес до 12 лет был сходен с таковым у взрослых. Чаще всего наблюдались сыпь, дисгевзия, рвота, диарея.

*Со стороны лабораторных показателей* у детей зарегистрированы следующие изменения: увеличение содержания общего билирубина, общего холестерина, повышение активности амилазы, повышение активности АСТ, АЛТ, нейтропения, тромбоцитопения, повышение или понижение содержания натрия.

При применении лопинавира/ритонавира были также зарегистрированы отдельные случаи гепатита, токсического эпидермального некролиза, синдрома Стивенса-Джонсона, многоформной экссудативной эритемы и брадиаритмии.

### *Описание отдельных побочных эффектов*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунным дефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) могут возникнуть бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как диффузный токсический зоб), время начала которых, однако, более вариабельно — заболевание может начаться через продолжительный срок после начала лечения.

Были отмечены случаи остеонекроза, в особенности у пациентов с факторами риска в анамнезе, прогрессирующей ВИЧ-инфекцией или после продолжительного применения антиретровирусной терапии. Частота их возникновения неизвестна.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Доступные данные показывают, что лопинавир/ритонавир не увеличивает риск общих серьезных врожденных пороков развития по сравнению с исходной частотой возникновения врожденных пороков развития. При необходимости лопинавир/ритонавир можно использовать во время беременности.

Исследования на крысах выявили, что лопинавир выделяется с молоком матери. Неизвестно, выделяются ли активные вещества комбинации в грудном молоком у человека. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Совместное применение комбинации лопинавир/ритонавир и лекарственных средств, которые преимущественно метаболизируются CYP3A, может привести к увеличению концентрации в плазме крови другого лекарственного средства, которое могло бы усилить его терапевтические и побочные реакции.

Комбинация лопинавир/ритонавир *in vivo* индуцирует собственный метаболизм и увеличивает биотрансформацию некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся с участием цитохрома P450 (в т.ч. изоферментов CYP2C9 и CYP2C19), и глюкуронизацию. Это может привести к понижению концентрации в плазме крови и уменьшению эффективности совместно применяемых лекарственных средств.

Лопинавир/ритонавир *in vitro* и *in vivo* ингибирует изофермент CYP3A. Одновременное применение комбинации лопинавир/ритонавир и препаратов, метаболизирующихся изоферментами CYP3A (в т.ч. дигидропиридиновые антагонисты кальция, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессанты и ингибиторы ФДЭ-5) может привести к увеличению их концентраций в плазме и усилению или продлению терапевтического действия и побочных эффектов.

Значительное увеличение AUC ( $\geq 3$  раза) на фоне лечения лопинавиром/ритонавиром наблюдается при одновременном применении препаратов, активно метаболизирующихся под действием изоферментов CYP3A и подвергающихся метаболизму при первом прохождении через печень.

Лопинавир/ритонавир метаболизируется под действием изоферментов CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира с индукторами этого изофермента может привести к снижению концентраций лопинавира в плазме и его терапевтического эффекта. Другие препараты, ингибирующие изоферменты CYP3A, могут вызвать увеличение концентрации лопинавира в плазме, хотя эти изменения не были отмечены при одновременном применении с кетоконазолом.

Показано, что лопинавир/ритонавир вызывает повышение концентрации тенофовира. Механизм взаимодействия не известен. У пациентов, получающих лопинавир/ритонавир одновременно с тенофовиром, следует проводить мониторинг возможности возникновения связанных с тенофовиром побочных эффектов.

Сообщалось о случаях увеличения активности КФК, миалгии, миозита и рабдомиолиза (редко) при приеме ингибиторов протеазы ВИЧ, особенно в комбинации с НИОТ.

Эфавиренз и *невирапин* индуцируют изофермент CYP3A и, таким образом, могут уменьшить плазменные концентрации других ингибиторов протеазы ВИЧ при применении в комбинации с лопинавиром/ритонавиром.

*Делавирдин* может вызвать повышение концентрации лопинавира в плазме.

Одновременная терапия лопинавиром/ритонавиром и *ампренавиром* вызывает снижение концентрации лопинавира.

Исследование показало, что одновременное применение лопинавира/ритонавира с *фосампренавиром* снижает концентрации фосампренавира и лопинавира. Адекватные в отношении безопасности и эффективности дозы фосампренавира и лопинавира/ритонавира в комбинации не установлены. Одновременное применение фосампренавира и лопинавира/ритонавира не рекомендуется.

При применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут может потребоваться снижение дозы *индинавира*. Применение лопинавира/ритонавира в комбинации с индинавиром 1 раз/сут не изучено.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с *нелфинавиром* приводит к снижению концентрации лопинавира.

При совместном применении лопинавира/ритонавира с дополнительной дозой ритонавира (100 мг 2 раза/сут) наблюдалось увеличение AUC лопинавира на 33% и  $C_{min}$  на 64% по сравнению с таковыми при применении только лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут.

Лопинавир/ритонавир увеличивает концентрацию саквинавира (применение саквинавира в дозе 800 мг 2 раза/сут в сочетании с лопинавиром/ритонавиром ведет к увеличению AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  по сравнению с приемом саквинавира в дозе 1200 мг 3 раза/сут). При применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут может потребоваться снижение дозы саквинавира. Применение лопинавира/ритонавира в комбинации с саквинавиром 1 раз/сут не изучалось.

При одновременном применении типранавира (500 мг 2 раза/сут) с ритонавиром (200 мг 2 раза/сут) и лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг 2 раза/сут) происходит уменьшение AUC и  $C_{min}$  на 55% и 70% соответственно. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и типранавира с низкой дозой ритонавира противопоказано.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с *телапревиром* приводит к снижению  $C_{ss}$  телапревира без изменения  $C_{ss}$  лопинавира. Одновременное применение не рекомендуется.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с *боцепревиром* приводит к снижению  $C_{ss}$  боцепревира и лопинавира в плазме крови. Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиром противопоказано.

Одновременное применение *симепревира* с лопинавиром/ритонавиром может вызвать повышение концентрации симепревира в плазме крови. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и симепревира противопоказано.

Одновременное применение *маравирока* с лопинавиром/ритонавиром приводит к увеличению концентрации маравирока в плазме крови. При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром в дозе 400/100 мг 2 раза/сут дозу маравирока необходимо снизить.

Т.к. лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A4, возможно повышение концентрации *фентанила* в плазме крови. При одновременном применении лопинавира/ритонавира и фентанила необходимо внимательно контролировать терапевтические и побочные эффекты (включая угнетение дыхания).

При одновременном назначении с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентраций *бепридила*, *лидокаина* и *хинидина*. Необходима осторожность при применении данных препаратов; следует контролировать их терапевтические концентрации в плазме, если возможно.

В литературных источниках имеются сведения о том, что одновременное применение ритонавира (300 мг каждые 12 ч) и *дигоксина* приводило к значительному увеличению концентрации дигоксина в крови. Необходимо соблюдать осторожность при применении лопинавира/ритонавира одновременно с дигоксином и контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови.

Под влиянием лопинавира/ритонавира концентрации *фенирамина*, *хинидина*, *эритромицина*, *klarитромицина* могут увеличиваться с последующим удлинением интервала QT и развитием побочных явлений со стороны сердца. Необходимо соблюдать особую осторожность при одновременном применении лопинавира/ритонавира вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Возможно увеличение сывороточных концентраций *дазатиниба*, *нилотиниба*, *винкристина*, *винбластина* при применении одновременно с лопинавиром/ритонавиром, что может привести к возникновению побочных эффектов, характерных для данных противоопухолевых препаратов. Дозу nilотиниба и дазатиниба следует подбирать в соответствии с инструкциями по применению данных препаратов.

Возможно влияние на концентрацию *варфарина* при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Одновременное применение *ривароксабана* с лопинавиром/ритонавиром может вызвать увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови, что может привести к повышению риска возникновения кровотечений. Одновременное применение не рекомендуется.

Кроме того, одновременное применение *фенитоина* и лопинавира/ритонавира приводит к умеренному уменьшению  $C_{ss}$  фенитоина. При одновременном применении фенитоина и лопинавира/ритонавира следует контролировать концентрации фенитоина в плазме крови.

Снижение концентраций *ламотриджина* и *вальпроевой кислоты* наблюдалось при их совместном применении с лопинавиром/ритонавиром; снижение концентрации ламотриджина достигало 50%. Данные комбинации лекарственных препаратов следует применять с осторожностью. При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром, особенно в период подбора дозы, может потребоваться повышение дозы ламотриджина или вальпроевой кислоты, а также контроль их концентраций в плазме крови.

Одновременное применение *бупропиона* с лопинавиром/ритонавиром уменьшает плазменные концентрации бупропиона и его активного метаболита (гидроксибупропиона). Если одновременное применение лопинавира/ритонавира с бупропионом необходимо, то его следует проводить под тщательным клиническим контролем эффективности бупропиона без превышения рекомендуемой дозы, несмотря на наблюдаемое усиление метаболизма.

Одновременное применение ритонавира и *тразодона* может привести к увеличению концентрации тразодона. Наблюдались побочные эффекты: тошнота, головокружение, снижение АД и обморок. Применять тразодон с ингибитором изофермента CYP3A4, таким как лопинавир/ритонавир, следует с осторожностью, при необходимости снижая дозу тразодона.

С осторожностью следует применять данную комбинацию и *мидазолам для парентерального введения*. Терапию мидазоламом следует проводить в отделении интенсивной терапии или аналогичных условиях, которые могут обеспечить клинический контроль и соответствующее медицинское оборудование в случае угнетения дыхания и/или продолжительного седативного эффекта. Коррекция дозы мидазолама необходима в случае применения более одной инъекции.

При одновременном применении *колхицина* с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации колхицина в плазме крови. Назначение и подбор дозы колхицина следует производить в соответствии с его инструкцией по применению. Одновременное применение не рекомендуется из-за побочных действий колхицина, связанных с нервно-мышечной токсичностью (включая рабдомиолиз), особенно у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Лопинавир/ритонавир может вызвать умеренное увеличение AUC *klarитромицина*. У пациентов с нарушением функции почек (при КК <30 мл/мин) или печени следует рассмотреть возможность уменьшения дозы klarитромицина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

При одновременном применении *рифабутина* и лопинавира/ритонавира в течение 10 дней  $C_{max}$  и AUC рифабутина (неизмененное лекарственное средство и активный 25-О-дезацетил метаболит) увеличились в 3.5 и в 5.7 раз соответственно.

В исследованиях с более высокими дозами лопинавира/ритонавира при одновременном применении с *рифампицином* было отмечено повышение активности АЛТ и АСТ; это явление может зависеть от последовательности приема дозы.

В исследовании на здоровых добровольцах применялось 400 мг бедаквилина однократно и лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза/сут в течение 24 дней, что привело к увеличению AUC бедаквилина на 22%.

Исследования по взаимодействию *деламанида* только с ритонавиром не проводились. В исследованиях на здоровых добровольцах применялся деламанид 100 мг 2 раза/сут и лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза/сут в течение 14 дней, при этом наблюдалось небольшое увеличение концентраций деламанида и метаболита деламанида (DM-6705). Если применение деламанида и ритонавира действительно необходимо, следует мониторировать ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом в связи с риском удлинения интервала QTc, связанным с метаболитом DM-6705.

Возможно уменьшение терапевтической концентрации атовахона при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Может потребоваться увеличение дозы атовахона.

*Дексаметазон* может вызвать повышение активности изофермента CYP3A и снижение концентрации лопинавира. Необходимо проводить мониторинг противовирусной активности.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира и *флутиказона* может значительно увеличить плазменные концентрации флутиказона и снизить сывороточные концентрации кортизола. Применять следует с осторожностью. Рекомендуется рассмотреть альтернативы флутиказону, особенно при необходимости длительного применения.

При одновременном применении ритонавира с интраназальными и ингаляционными формами флутиказона и будесонида сообщалось о системных эффектах ГКС, включая синдром Иценко-Кушинга и угнетение коры надпочечников. Совместное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона, а также других ГКС, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, таких как будесонид, не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза от такой терапии перевешивает риск возникновения системных кортикостероидных эффектов, включая синдром Кушинга и угнетение функции коры надпочечников.

При одновременном применении лопинавира/ритонавира и любого ГКС для ингаляционного и интраназального применения следует проявлять особую осторожность.

Следует рассматривать возможность уменьшения дозы ГКС при тщательном контроле местных и общих реакций или переход на ГКС, который не является субстратом для изофермента CYP3A4 (например, беклометазон). В случае прекращения терапии ГКС следует проводить постепенное снижение дозы в течение длительного периода.

Может наблюдаться увеличение серологических концентраций *фелодипина*, *нифедипина*, *никардипина* при приеме лопинавира/ритонавира. Необходимо проводить клинический мониторинг при совместном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Особую осторожность следует проявлять при применении *силденафила* и *тадалафила* с целью лечения эректильной дисфункции у пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир. Одновременное применение лопинавира/ритонавира с этими препаратами может значительно увеличить их концентрации, что может привести к увеличению частоты побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия и длительная эрекция.

Пациентам, получающим лечение лопинавиром/ритонавиром противопоказан одновременный прием препаратов, содержащих зверобой продырявленный, т.к. данная комбинация может способствовать снижению концентраций лопинавира/ритонавира в плазме крови. Этот эффект может происходить вследствие индукции изофермента CYP3A4 и может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.

В случае если пациент уже принимает препараты *зверобоя продырявленного* и ему назначен лопинавир/ритонавир, то необходимо отменить препараты *зверобоя продырявленного* и проверить уровень вирусной нагрузки. При отмене препаратов, содержащих зверобой продырявленный, концентрация лопинавира/ритонавира в плазме крови может увеличиваться. Может потребоваться изменение дозы лопинавира/ритонавира. Индуцирующий эффект может сохраняться в течение по крайней мере 2 недель после прекращения лечения препаратами *зверобоя продырявленного*. Лопинавир/ритонавир рекомендуется назначать через 2 недели после прекращения приема препаратов *зверобоя продырявленного*.

Признаков клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с правастатином не выявлено. Метаболизм *правастатина* и *флувастатина* не зависит от изофермента CYP3A4, поэтому не ожидается взаимодействие с лопинавиром/ритонавиром. Если показано лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в период применения лопинавира/ритонавира, то рекомендуется применять правастатин или флувастатин.

Концентрации этих препаратов (например, *циклоспорина*, *такролимуса* и *сиролимуса*) могут повыситься при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется более частый контроль терапевтических концентраций до тех пор, пока концентрации этих препаратов в крови не будут стабилизированы.

Известно, что лопинавир/ритонавир снижает плазменные концентрации *метадона*. Рекомендуется контролировать плазменные концентрации *метадона*.

Т.к. концентрации *этинилэстрадиола* в плазме крови может быть снижена при одновременном применении лопинавира/ритонавира и эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов или контрацептивных средств в форме пластыря, следует применять альтернативные или дополнительные методы контрацепции.

При одновременном применении *бозентана* в сочетании с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось увеличение  $C_{max}$  и AUC бозентана в 6 и 5 раз соответственно.

## Особые указания и меры предосторожности:

Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что у ВИЧ-позитивных больных с гепатитом С и легким или средней степени тяжести нарушением функции печени возможно увеличение концентрации лопинавира в плазме крови примерно на 30%, а также снижение его связывания с белками плазмы крови. При наличии у пациента гепатита В или С или значительного увеличения активности аминотрансфераз перед началом лечения повышен риск дальнейшего их увеличения.

У пациентов с уже имеющимися нарушениями со стороны печени, включая хронические гепатиты, наблюдается повышенная частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. В связи с этим необходимо проводить тщательный мониторинг в соответствии со стандартной клинической практикой. В случае ухудшения состояния пациентов терапию лопинавиром/ритонавиром следует отменить.

ВИЧ-инфицированные пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, находятся в группе повышенного риска развития серьезных и потенциально смертельных побочных эффектов. Они обычно наблюдались у больных с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и сопутствующим хроническим гепатитом или циррозом печени, получавших избыточную лекарственную терапию. Причинно-следственная связь таких случаев с терапией лопинавиром/ритонавиром не установлена.

В постмаркетинговом периоде у ВИЧ-инфицированных больных, получавших ингибиторы протеаз, были зарегистрированы случаи развития и декомпенсации сахарного диабета и гипергликемии. Для лечения данных состояний в некоторых случаях приходилось назначать инсулин или пероральные гипогликемические препараты, или повышать их дозы. В некоторых случаях развивался диабетический кетоацидоз. У некоторых больных гипергликемия сохранялась после отмены ингибитора протеаз. Сообщения об этих случаях поступали в добровольном порядке, поэтому оценить их частоту и связь с терапией ингибиторами протеаз не представляется возможным. При применении лопинавира/ритонавира у пациентов с сахарным диабетом необходимо мониторировать концентрацию глюкозы в крови.

У пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией повышен риск развития гипертриглицеридемии и панкреатита, а у больных с панкреатитом в анамнезе повышен риск его рецидива во время лечения лопинавиром/ритонавиром.

Пациентов, у которых наблюдаются тошнота, рвота, боль в животе или отклонения лабораторных показателей (например, повышенные активности липазы или амилаза), следует обследовать, и в случае подтверждения диагноза панкреатит, лечение данной комбинацией следует прекратить.

У больных гемофилией типа А и В при лечении ингибиторами протеаз описаны случаи кровотечений, включая спонтанное образование подкожных гематом и развитие гемартроза. Некоторым пациентам назначали дополнительные дозы фактора VIII. Более чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеаз удалось продолжить или возобновить.

На фоне приема лопинавира/ритонавира у некоторых пациентов отмечалось умеренное бессимптомное удлинение интервала PR. При приеме лопинавира/ритонавира редко сообщалось о случаях АВ-блокады II и III степени у больных с органическим заболеванием сердца и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или у больных, принимающих препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир). У таких пациентов лопинавир/ритонавир следует применять с осторожностью.

На фоне антиретровирусной терапии наблюдали перераспределение/накопление жировой ткани с отложением в центральных частях тела, в области спины, шеи, появлением "горба буйвола", уменьшением жировых отложений на лице и конечностях, увеличением молочных желез и кушингоидом. Механизм и отдаленные последствия этих нежелательных явлений не известны. Их связь с терапией комбинацией лопинавира/ритонавира не установлена.

Высокий риск развития липодистрофии связан с индивидуальными особенностями, такими как пожилой возраст, сопутствующая терапия (длительная антиретровирусная терапия и связанные с ней метаболические нарушения). Клиническое обследование должно включать оценку как физических признаков перераспределения жира, так и лабораторных показателей (измерение натошак липидов в сыворотке крови и концентрации глюкозы в крови). Лечение нарушения липидного обмена следует проводить в соответствии со стандартной клинической практикой.

Лечение лопинавиrom/ритонавиrom приводило к увеличению концентраций общего холестерина и триглицеридов. Перед началом лечения лопинавиrom/ритонавиrom и регулярно во время терапии следует контролировать концентрации триглицеридов и холестерина. При наличии липидных нарушений показана соответствующая терапия. Особую осторожность следует соблюдать при назначении лопинавира/ритонавира пациентам с высокими исходными концентрациями липидов в крови и нарушениями обмена липидов в анамнезе. Лечение нарушений липидного обмена следует проводить в соответствии со стандартной клинической практикой.

У больных, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, в т.ч. с применением лопинавира/ритонавира, наблюдали развитие синдрома восстановления иммунитета. На фоне восстановления иммунной функции в начале комбинированной антиретровирусной терапии возможно обострение бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций (вызванных такими возбудителями, как *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус, *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*) или *Mycobacterium tuberculosis*), что может потребовать дополнительного обследования и лечения.

На фоне развития синдрома восстановления иммунитета наблюдалось развитие аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре, однако срок возникновения данных явлений может значительно варьировать и составлять несколько месяцев от начала терапии.

Известно, что многие факторы играют роль в этиологии остеонекроза (прием ГКС, злоупотребление алкоголем, высокий ИМТ, выраженная иммуносупрессия и другие). В частности, сообщается о случаях развития остеонекроза у больных с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии. Поэтому таким пациентам необходимо рекомендовать обращение к врачу при появлении боли, скованности в суставах и нарушении двигательной функции.

#### *Применение у пациентов пожилого возраста*

Количество больных в возрасте 65 лет и старше было недостаточным для оценки возможных отличий их ответа на лечение лопинавиrom/ритонавиrom по сравнению с таковым у пациентов более молодого возраста. При применении лопинавира/ритонавира у пожилых пациентов следует соблюдать осторожность, учитывая повышенную частоту снижения функции печени, почек или сердца, сопутствующие заболевания и сопутствующую терапию.

#### *Применение у детей*

Безопасность и фармакокинетический профиль лопинавира/ритонавира у детей в возрасте до 6 мес не установлены. У ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет профиль побочных эффектов в клиническом исследовании был сходным с таковым у взрослых.

Применение лопинавира/ритонавира 1 раз/сут у детей противопоказано.

#### *Взаимодействие*

*Препараты, одновременное применение которых с лопинавиrom/ритонавиrom противопоказано:* астемизол, блонансерин, терфенадин, мидазолам (для приема внутрь), триазолам, цизаприд, пимозид, салметерол, силденафил (только в случае его применения для лечения легочной гипертензии, см. раздел "Лекарственное взаимодействие"), тадалафил (только в случае его применения для лечения легочной гипертензии, см. раздел "Лекарственное взаимодействие"), варденафил, аванафил, вориконазол, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (ловастатин, симвастатин), фосампренавир, алфуозин, фузидовая кислота, амиодарон, кветиапин, препараты зверобоя, боцепревир,

кетоназол и итраконазол в высоких дозах (более 200 мг/сут), применение стандартной дозы препарата Калетра с рифампицином, применение препарата Калетра и типранавира с ритонавиром в низкой дозе, применение препарата Калетра 1 раз/сут в комбинации с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином, применение препарата Калетра 1 раз/сут в комбинации с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир, симепревир.

*Препараты, одновременное применение которых с лопинавиром/ритонавиром не рекомендуется:* одновременное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона, а также других ГКС, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, таких как будесонид, за исключением случаев, когда потенциальная польза от такой терапии перевешивает риск возникновения системных кортикостероидных эффектов, включая синдром Кушинга и угнетение функции коры надпочечников. Совместное применение ривароксабана и препарата Калетра может увеличить риск кровотечения. Совместное применение препарата Калетра и колхицина не рекомендуется из-за потенциального увеличения нервно-мышечной токсичности колхицина (включая рабдомиолиз), особенно у больных с почечной или печеночной недостаточностью.

*Препараты, при одновременном применении которых с лопинавиром/ритонавиром необходимо соблюдать осторожность:* верапамил, атазанавир, фенирамин, хинидин, эритромицин, кларитромицин, одновременное применение с препаратами для лечения эректильной дисфункции, а именно - с силденафилом, тадалафилом, одновременное применение с фентанилом, розувастатином, бупропионом, одновременное применение с антиаритмическими средствами, такими как бепридил, лидокаин и хинидин, одновременное применение с дигоксином, ламотриджином, вальпроевой кислотой, тразодоном.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При развитии побочных эффектов, которые могут влиять на указанные способности (например, головокружения) рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами. Исследования способности к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Kalidavir>