

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛОПИРИТА, 100 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ЛОПИРИТА, 200 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лопинавир + ритонавир.

ЛОПИРИТА, 100 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 100 мг лопинавира и 25,0 мг ритонавира.

ЛОПИРИТА, 200 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 200 мг лопинавира и 50,0 мг ритонавира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ЛОПИРИТА, 100 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от светлорозового до розового цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «f» на другой стороне.

ЛОПИРИТА, 200 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от коричневатого-красного до красновато-коричневого цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «f» на другой стороне.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат ЛОПИРИТА показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 лет для лечения ВИЧ-инфекции в составе комбинированной терапии.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом ЛОПИРИТА должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

##### Режим дозирования

##### *Взрослые*

Рекомендуемая доза препарата ЛОПИРИТА составляет:

- 400 мг + 100 мг (2 таблетки препарата ЛОПИРИТА в дозировке 200 мг + 50 мг или 4 таблетки в дозировке 100 мг + 25 мг) 2 раза в день;
- 800 мг + 200 мг (4 таблетки препарата ЛОПИРИТА в дозировке 200 мг + 50 мг или 8 таблеток в дозировке 100 мг + 25 мг) 1 раз в день для пациентов, у которых выявлено менее 3-х мутаций, связанных с развитием резистентности к лопинавиру. Недостаточно данных для применения комбинации лопинавира и ритонавира 1 раз в день у взрослых пациентов с 3-мя и более мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру, поэтому препарат ЛОПИРИТА не следует назначать (применять) в режиме дозирования 1 раз в день у таких пациентов (см. раздел 5.1).

#### *Сопутствующая терапия*

Препарат ЛОПИРИТА не следует назначать (применять) 1 раз в день при одновременном приеме препаратов карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин (см. раздел 4.5).

Применение препарата ЛОПИРИТА в сочетании с омепразолом и ранитидином не требует коррекции дозы.

При одновременном приеме с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир у пациентов, длительно принимающих противовирусные препараты при подозрении на снижение чувствительности к лопинавиру (на основании истории болезни или лабораторных исследований), необходимо увеличение дозы препарата ЛОПИРИТА до 500 мг + 125 мг (2 таблетки препарата ЛОПИРИТА в дозировке 200 мг + 50 мг и 1 таблетка в дозировке 100 мг + 25 мг или 5 таблеток в дозировке 100 мг + 25 мг) 2 раза в день. Не следует назначать препарат ЛОПИРИТА 1 раз в день при одновременном применении с данными препаратами (см. раздел 4.5).

#### Особые группы пациентов

##### *Применение во время беременности и в послеродовом периоде*

По данным ряда клинических исследований коррекции дозы препарата ЛОПИРИТА во время беременности и в послеродовой период не требуется.

Комбинацию лопинавира и ритонавира не следует назначать (применять) 1 раз в день у беременных женщин в связи с недостаточностью фармакокинетических и клинических данных.

#### Дети

Препарат ЛОПИРИТА не следует назначать (применять) в режиме дозирования 1 раз в день у пациентов детского возраста (младше 18 лет).

Для детей с массой тела 35 кг и более или с площадью поверхности тела (ППТ) 1,4 м<sup>2</sup> и более может применяться доза препарата ЛОПИРИТА, как для взрослых пациентов, 400 мг + 100 мг (2 таблетки препарата ЛОПИРИТА в дозировке 200 мг + 50 мг или 4 таблетки в дозировке 100 мг + 25 мг) 2 раза в день без одновременного применения эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира.

Для детей с массой тела менее 35 кг или с ППТ от 0,6 м<sup>2</sup> до 1,4 м<sup>2</sup> рекомендуется применять таблетки препарата ЛОПИРИТА в дозировке 100 мг + 25 мг. Рекомендуемые дозы приведены в таблицах ниже.

Таблицы 1 и 2 содержат рекомендации по дозированию препарата ЛОПИРИТА, основанные на ППТ.

Площадь поверхности тела может быть рассчитана по следующей формуле:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Рост (см)} \times \text{Масса тела (кг)}}{3600}}$$

Таблица 1. Принципы дозирования для детей, основанные на ППТ, без одновременного применения эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира

| <b>ППТ (м<sup>2</sup>)</b> | <b>Количество таблеток дозировке 100 мг + 25 мг 2 раза в день</b> |
|----------------------------|---|
| ≥ 0,6 до 0,9               | 2 таблетки (доза 200 мг + 50 мг)                                  |
| ≥ 0,9 до 1,4               | 3 таблетки (доза 300 мг + 75 мг)                                  |
| ≥ 1,4                      | 4 таблетки (доза 400 мг + 100 мг)                                 |

Таблица 2. Принципы дозирования для детей, основанные на ППТ, при одновременном применении с препаратами эфавиренз, невирапин, нелфинавир или ампренавир

| <b>ППТ (м<sup>2</sup>)</b> | <b>Количество таблеток дозировке 100 мг + 25 мг 2 раза в день</b> |
|----------------------------|---|
| ≥ 0,6 до 0,8               | 2 таблетки (доза 200 мг + 50 мг)                                  |
| ≥ 0,8 до 1,2               | 3 таблетки (доза 300 мг + 75 мг)                                  |
| ≥ 1,2 до 1,7               | 4 таблетки (доза 400 мг + 100 мг)                                 |
| ≥ 1,7                      | 5 таблеток (доза 500 мг + 125 мг)                                 |

Таблицы 3 и 4 содержат рекомендации по дозированию препарата ЛОПИРИТА, основанные на массе тела.

Таблица 3. Принципы дозирования для детей, основанные на массе тела, без одновременного применения эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира

| <b>Масса тела (кг)</b>   | <b>Количество таблеток в дозировке 100 мг + 25 мг 2 раза в день</b> |
|--|---|
| ≥ 15 до 25   | 2 таблетки (доза 200 мг + 50 мг)                                    |
| > 25 до 35   | 3 таблетки (доза 300 мг + 75 мг)                                    |
| > 35   | 4 таблетки (доза 400 мг + 100 мг)*                                  |
| *Альтернативно, пациентам, которые могут проглотить большую таблетку, можно применять 2 таблетки препарата ЛОПИРИТА в дозировке 200 мг + 50 мг |   |

Таблица 4. Принципы дозирования детей, основанные на массе тела, при одновременном применении с препаратами эфавиренз, невирапин, нелфинавир или ампренавир

| <b>Масса тела (кг)</b> | <b>Количество таблеток в дозировке 100 мг + 25 мг 2 раза в день</b> |
|------------------------|---|
| ≥ 15 до 20             | 2 таблетки (доза 200 мг + 50 мг)                                    |
| > 20 до 30             | 3 таблетки (доза 300 мг + 75 мг)                                    |
| > 30 до 45             | 4 таблетки (доза 400 мг + 100 мг)*                                  |

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| > 45 кг  | 5 таблеток (доза 500 мг + 125 мг) |
| *Альтернативно, пациентам, которые могут проглотить большую таблетку, можно применять 2 таблетки препарата ЛОПИРИТА в дозировке 200 мг + 50 мг |                                   |

Препарат ЛОПИРИТА не следует назначать (применять) у детей младше 3 лет или с массой тела менее 15 кг, или с ППТ менее 0,6 м<sup>2</sup> в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования. У таких пациентов следует применять препарат, содержащий лопинавир и ритонавир в форме раствора для приема внутрь.

#### Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Таблетки препарата ЛОПИРИТА следует проглатывать целиком, не разжевывая, не разламывая и не измельчая.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Тяжелые нарушения функции печени
- Период грудного вскармливания
- Детский возраст до 3 лет
- Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у детей младше 18 лет
- Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин
- Препарат ЛОПИРИТА содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента СУР3А цитохрома Р450. Препарат ЛОПИРИТА не должен применяться одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной мере зависит от изофермента СУР3А и повышение концентрации в плазме крови которых может привести к появлению серьезных и (или) опасных для жизни реакций. К таким лекарственным препаратам относятся препараты, перечисленные в таблице 5.

Таблица 5. Препараты, противопоказанные для одновременного применения с препаратом ЛОПИРИТА

| Класс лекарственного препарата  | Наименование лекарственного препарата | Обоснование   |
|---|---------------------------------------|---|
| Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата |                                       |   |
| Альфа <sub>1</sub> -адреноблокаторы                                       | Алфузозин                             | Повышение концентрации алфузозина в плазме может привести к тяжелой артериальной гипотензии. Одновременный прием с алфузозином противопоказан (см. раздел 4.5). |
| Антиангинальные препараты   | Ранолазин                             | Повышение концентрации ранолазина в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или)  |

| Класс лекарственного препарата               | Наименование лекарственного препарата | Обоснование   |
|--|---------------------------------------|---|
|  |                                       | угрожающих жизни реакций (см. раздел 4.5).  |
| Антиаритмические препараты                   | Амиодарон, дронедазон                 | Повышение концентраций амиодарона и дронедазона в плазме. Увеличивается риск возникновения аритмии или других серьезных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).   |
| Антибиотики                                  | Фузидовая кислота                     | Повышение концентрации фузидовой кислоты в плазме. Одновременное применение с фузидовой кислотой противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей (см. раздел 4.5).   |
| Противоопухолевые препараты                  | Венетоклакс                           | Повышение концентрации венетоклакса в плазме. Увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел 4.5).   |
|  | Нератиниб                             | Повышение концентрации нератиниба в плазме. Увеличивается риск развития серьезных и/или опасных для жизни нежелательных реакций (см. раздел 4.5).   |
|  | Апалутамид                            | Апалутамид является умеренным/сильным индуктором изофермента CYP3A4, что может привести к снижению эффекта препарата ЛОПИРИТА и потенциальной потере вирусологического ответа. Кроме того, повышение концентрации апалутамида в плазме крови может привести к серьезным нежелательным явлениям, в том числе судорогам (см. раздел 4.5). |
| Препараты для лечения подагры                | Колхицин                              | Повышение концентрации колхицина в плазме. Возможно развитие серьезных и (или) угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушением функции почек и (или) печени (см. разделы 4.4 и 4.5).  |
| Антигистаминные препараты                    | Астемизол, терфенадин                 | Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел 4.5).   |
| Антипсихотические препараты/<br>нейролептики | Луразидон                             | Повышение концентрации луразидона в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел 4.5).   |
|  | Пимозид                               | Повышение концентрации пимозида в плазме. Возрастает риск развития тяжелых гематологических отклонений и других тяжелых побочных эффектов этого препарата (см. раздел 4.5).   |

| Класс лекарственного препарата  | Наименование лекарственного препарата   | Обоснование   |
|---|---|---|
|   | Кветиапин   | Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Одновременный прием препарата ЛОПИРИТА с кветиапином противопоказан (см. раздел 4.5).   |
| Алкалоиды спорыньи  | Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин                          | Повышение концентрации алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая спазм сосудов и ишемию (см. раздел 4.5).   |
| Стимуляторы моторики ЖКТ  | Цизаприд  | Повышение концентрации цизаприда в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел 4.5).  |
| Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С | Элбасвир/гразопревир  | Увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.5).  |
|   | Омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинации с дасабувиром или без дасабувира | Повышение концентрации паритапревира в плазме и таким образом увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.5).  |
| Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)                                      | Ловастатин, симвастатин   | Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме ведет к повышению риска миопатий, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5).  |
| Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов                   | Ломитапид   | Ломитапид является чувствительным субстратом для метаболизма с помощью СYP3A4. Ингибиторы СYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Одновременное применение ломитапида с умеренными или мощными ингибиторами СYP3A4 противопоказано (см. инструкцию по применению ломитапида).                |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)                                   | Аванафил  | Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы 4.4 и 4.5).  |
|   | Силденафил  | Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме. Возрастает вероятность развития побочных эффектов силденафила, включая артериальную гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах 4.4 и 4.5. |
|   | Варденафил  | Повышение концентрации варденафила в  |

| Класс лекарственного препарата                                     | Наименование лекарственного препарата     | Обоснование  |
|--|---|--|
|  |   | плазме (см. разделы 4.4 и 4.5).  |
| Седативные/<br>снотворные<br>лекарственные<br>препараты            | Мидазолам для приема<br>внутри, триазолам | Повышение концентрации мидазолама для приема внутрь и триазолама в плазме. Возрастает риск избыточной седации и угнетения дыхания. Указания по парентерально вводимому мидазолу см. в разделе 4.5.   |
| Препараты, снижающие концентрацию лопинавира + ритонавира в плазме |   |  |
| Растительные<br>лекарственные<br>препараты                         | Препараты зверобоя                        | Одновременное применение с растительными лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный ( <i>Hypericum perforatum</i> ), противопоказано в связи с риском снижения концентрации лопинавира и ритонавира в плазме и ослабления их клинических эффектов (см. раздел 4.5). |

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности по применению

##### Особые указания

##### *Пациенты с сопутствующими заболеваниями*

##### Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность лопинавира + ритонавира не была установлена у пациентов со значимыми нарушениями функции печени. Препарат ЛОПИРИТА противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.3).

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально опасных для жизни нежелательных реакций со стороны печени. При проведении сопутствующей противовирусной терапии гепатитов В и С необходимо следовать указаниям соответствующих инструкций по применению.

У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая пациентов с хроническим активным гепатитом, чаще развиваются нарушения функции печени на фоне комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны наблюдаться в соответствии со стандартной клинической практикой. В случае ухудшения или обострения заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть необходимость прерывания или прекращения лечения.

Сообщалось о повышении уровня трансаминаз с повышением или без повышения концентрации билирубина у ВИЧ-1 моноинфицированных пациентов и у лиц, получавших профилактическое лечение после интенсивного курса лечения через 7 дней после начала терапии лопинавиром/ритонавиром в сочетании с другими антиретровирусными препаратами. В некоторых случаях нарушения функции печени носили тяжелый характер.

До начала лечения лопинавиром/ритонавиром должны быть проведены соответствующие лабораторные исследования. За такими пациентами следует установить тщательный контроль во время лечения.

#### Нарушение функции почек

Поскольку почечный клиренс лопинавира и ритонавира незначителен, не ожидается повышение концентрации в плазме крови у пациентов с нарушением функции почек. Поскольку лопинавир и ритонавир прочно связываются с белками плазмы крови, маловероятно, что они будут значимо удалены с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

#### Гемофилия

Сообщалось об усилении кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз у пациентов с гемофилией типа А и В, получавших лечение ингибиторами протеазы. Некоторым пациентам дополнительно применяли фактор VIII. Более чем в половине зарегистрированных случаев лечение ингибиторами протеазы было продолжено или возобновлено после приостановки лечения. Была установлена причинно-следственная связь, хотя ее механизм остается невыясненным. Пациентов с гемофилией необходимо предупредить о вероятности усиления кровотечений.

#### Панкреатит

Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, получавших лопинавир + ритонавир, включая пациентов, у которых развилась гипертриглицеридемия. В большинстве случаев у пациентов в анамнезе присутствовал панкреатит и (или) сопутствующее лечение другими лекарственными средствами, связанными с развитием панкреатита.

Выраженное повышение концентрации триглицеридов является фактором риска развития панкреатита. Пациенты с ВИЧ-инфекцией поздней стадии могут иметь более высокий риск повышения концентрации триглицеридов и развития панкреатита.

Возможность развития панкреатита необходимо иметь в виду при появлении клинических симптомов (тошнота, рвота, боль в животе) или отклонений лабораторных показателей от нормы (повышение концентрации липазы или амилазы в сыворотке). Пациенты с перечисленными признаками или симптомами должны пройти дополнительное обследование, а в случае подтверждения диагноза панкреатита лечение препаратом ЛОПИРИТА следует приостановить (см. раздел 4.8).

#### Синдром восстановления иммунитета

У Вич-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может развиваться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что ведет к серьезным клинически значимым состояниям или усугублению симптомов. Такие реакции обычно наблюдаются в первые несколько недель или месяцев после начала КАРТ.



В качестве примера можно привести цитомегаловирусный ретинит, диссеминированные и (или) локализованные микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci*. Следует дополнительно оценить любые воспалительные симптомы и при необходимости назначить лечение.

Также на фоне синдрома восстановления иммунитета сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса). Однако время до наступления таких нарушений варьирует, и они могут развиваться много месяцев спустя после начала лечения.

#### Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с ВИЧ-инфекцией поздней стадии и (или) получающих в течение длительного времени комбинированную антиретровирусную терапию (КАРТ). Пациентам следует обратиться к врачу в случае появления ломоты, боли или скованности в суставах и при затруднении движения.

#### Удлинение интервала PR

Лопинавир + ритонавир может вызывать умеренное бессимптомное удлинение интервала PR у некоторых здоровых взрослых добровольцев. Сообщалось о редких случаях атриовентрикулярной блокады 2-й и 3-й степени у пациентов, получающих лопинавир + ритонавир, с сопутствующими органическими заболеваниями сердца и существующими ранее отклонениями со стороны проводящей системы сердца, или у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые удлиняют интервал PR (например, верапамил и атазанавир). Таким пациентам препарат ЛОПИРИТА следует назначать с осторожностью.

#### Масса тела и показатели обмена веществ

На фоне антиретровирусной терапии может увеличиваться масса тела, концентрация липидов и глюкозы в плазме крови. Такие изменения частично могут быть связаны с контролем заболевания и образом жизни. Существуют значимые свидетельства слияния лечения на увеличение концентрации липидов. Однако убедительных данных о связи увеличения массы тела с каким-либо конкретным лечением нет. Мониторинг концентрации липидов и глюкозы в плазме крови необходимо проводить в соответствии с разработанными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клинической необходимостью.

#### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Препарат ЛОПИРИТА содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Вероятнее всего,

лопинавир + ритонавир повышает концентрации в плазме препаратов, метаболизируемых преимущественно СУР3А. Повышение концентрации одновременно назначаемых препаратов в плазме может привести к усилению или продлению их терапевтического действия и развитию нежелательных явлений (см. разделы 4.3 и 4.5).

Мощные ингибиторы СУР3А4, такие как ингибиторы протеазы, могут усиливать действие бедаквилина, что потенциально может увеличить риск развития побочных реакций, связанных с бедаквилином. Таким образом, применения бедаквилина одновременно с лопинавиром + ритонавиром следует избегать. Тем не менее, если ожидаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск, следует проявлять осторожность при одновременном применении бедаквилина с лопинавиром + ритонавиром. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел 4.5 и инструкцию по применению для бедаквилина).

Совместное применение деламанида с мощными ингибиторами СУР3А (такими как лопинавир + ритонавир) может усиливать действие метаболита деламанида, который, как известно, может удлинять интервал QTc. В связи с этим при одновременном применении деламанида и лопинавира + ритонавира требуется очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел 4.5 и инструкцию для деламанида).

Сообщалось об угрожающих жизни реакциях и смертельных исходах по причине лекарственных взаимодействий у пациентов, получавших одновременно колхицин и мощные ингибиторы СУР3А, такие как ритонавир. Применение препарата ЛОПИРИТА одновременно с колхицином, пациентам с нарушением функции почек или печени, противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5).

Прием препарата ЛОПИРИТА в сочетании со следующими лекарственными препаратами:

- Тадалафил: не рекомендуется назначать для лечения легочной артериальной гипертензии (см. раздел 4.5);
- Риоцигуат: не рекомендуется назначать вместе с препаратом ЛОПИРИТА (см. раздел 4.5);
- Ворапаксар: не рекомендуется назначать вместе с препаратом ЛОПИРИТА (см. раздел 4.5);
- Фузидовая кислота: не рекомендуется назначать при инфекционных заболеваниях костей и суставов (см. раздел 4.5);
- Салметерол: не рекомендуется назначать вместе с препаратом ЛОПИРИТА (см. раздел 4.5);
- Ривароксабан: не рекомендуется назначать вместе с препаратом ЛОПИРИТА (см. раздел 4.5).

Одновременное применение препарата ЛОПИРИТА с аторвастатином не рекомендуется.

При необходимости одновременного применения препарата ЛОПИРИТА с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина. Следует проявлять осторожность и назначать более низкие дозы при одновременном применении препарата ЛОПИРИТА и розувастатина. При необходимости проведения лечения ингибитором редуктазы ГМГ-КоА рекомендуется назначать правастатин или флувастатин (см. раздел 4.5).

#### *Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)*

Следует с осторожностью применять силденафил или тадалафил для лечения эректильной дисфункции у пациентов, принимающих препарат ЛОПИРИТА. Одновременное применение этих лекарственных средств с препаратом ЛОПИРИТА может сопровождаться существенным повышением их концентрации и появлением нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция (см. раздел 4.5). Одновременное применение аванафила или варденафила с лопинавиром + ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3). Одновременное применение силденафила с препаратом ЛОПИРИТА противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел 4.3).

Особую осторожность следует проявлять при применении препарата ЛОПИРИТА и лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT, таких как хлорфенирамин, хинидин, эритромицин и кларитромицин. В действительности, прием препарата ЛОПИРИТА может привести к увеличению концентрации одновременно принимаемых препаратов и увеличению частоты развития нежелательных реакций со стороны сердца, вызванных применением этих препаратов. В доклинических исследованиях лопинавира + ритонавира сообщалось о нежелательных реакциях со стороны сердца, поэтому потенциальное воздействие на сердце препарата ЛОПИРИТА не может быть полностью исключено (см. раздел 4.8).

Совместное применение препарата ЛОПИРИТА с рифампицином не рекомендуется. Рифампицин в сочетании с лопинавиром + ритонавиром приводит к выраженному снижению концентрации лопинавира, что может значительно уменьшить терапевтический эффект лопинавира. Достаточное действие лопинавира + ритонавира может быть достигнуто с увеличением дозы препарата ЛОПИРИТА, но это также связано с повышенным риском токсического поражения печени и желудочно-кишечного тракта. За исключением крайней необходимости, такие препараты не следует назначать одновременно (см. раздел 4.5).

Не рекомендуется одновременное применение препарата ЛОПИРИТА с флутиказоном или другими глюкокортикостероидами, которые метаболизируются CYP3A4, такими как будесонид, триамцинолон, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает

риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников (см. раздел 4.5).

### Другое

Препарат ЛОПИРИТА не излечивает ВИЧ-инфекцию или СПИД. Несмотря на установленное существенное снижение риска передачи инфекции половым путем на фоне эффективной вирусной супрессии путем антиретровирусной терапии, остаточный риск не может быть исключен. С целью предотвращения передачи инфекции необходимо соблюдать меры предосторожности в соответствии с национальными руководствами. У пациентов, принимающих препарат ЛОПИРИТА, по-прежнему могут развиваться инфекции или другие заболевания, связанные с заболеванием ВИЧ и СПИД.

### С осторожностью

- Вирусный гепатит В и С.
- Цирроз печени.
- Легкой и средней степени тяжести печеночная недостаточность.
- Повышение активности «печеночных» ферментов.
- Панкреатит.
- Гемофилия А и В.
- Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия).
- Пожилой возраст (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).
- Совместное применение *не рекомендуется* со следующими препаратами:
  - аторвастатин;
  - таладафил (для лечения легочной гипертензии);
  - риоцигуат;
  - ворапаксар;
  - фузидовая кислота при костно-суставных инфекциях;
  - салметерол;
  - ривароксабан;
  - рифампицин;
  - флутиказон или другие глюкокортикоиды, которые метаболизируются СYP3A4 (такие как будесонид и триамцинолон);
  - фосампренавир, фосампренавир/ритонавир;
  - типранавир/ритонавир;
  - кетоконазол (высокие дозы > 200 мг в день);

- итраконазол (высокие дозы > 200 мг в день);
- боцепревир;
- симпревир;
- телапревир.
- Следует *избегать* совместного применения со следующими препаратами (см. раздел 4.5):
  - бедаквилин;
  - вориконазол;
  - ибрутиниб.
- Следует применять *с осторожностью* со следующими препаратами (см. раздел 4.5):
  - дигоксин;
  - бепридил;
  - лидокаин;
  - хинидин;
  - кларитромицин;
  - эритромицин;
  - хлорфенирамин;
  - афатиниб;
  - церитиниб;
  - фенитоин;
  - карбамазепин;
  - фенобарбитал;
  - тразодон;
  - мидазолам (для парентерального введения);
  - силденафил, таладафил (для лечения эректильной дисфункции);
  - розувастатин;
  - бозентан.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Препарат ЛОПИРИТА содержит лопинавир и ритонавир, которые являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450 *in vitro*. Совместное применение препарата ЛОПИРИТА и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых изоферментом CYP3A, может привести к повышению концентрации в плазме этих лекарственных средств, и, как следствие, к усилению или продлению их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Комбинация лопинавира и ритонавира не ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP1A2 или CYP2B6 в клинически

значимых концентрациях (см. раздел 4.3).

Было показано, что комбинация лопинавира и ритонавира индуцирует свой собственный метаболизм *in vivo* и увеличивает биотрансформацию некоторых препаратов, метаболизирующихся ферментами цитохрома P450 (включая изоферменты CYP2C9 и CYP2C19) и путем глюкуронизации. Это может привести к снижению концентрации препарата в плазме и вероятному снижению эффективности применяемых совместно лекарственных средств.

Лекарственные препараты, которые противопоказаны в связи с ожидаемым увеличением взаимодействия и потенциальным развитием серьезных нежелательных реакций, перечислены в разделе 4.3.

Все исследования взаимодействий, если не сказано иное, проводили с применением комбинированного препарата лопинавира и ритонавира в форме капсул, прием которого приводил к системному воздействию лопинавира, приблизительно на 20 % более низкому, чем при применении таблеток в дозировке 200 мг + 50 мг.

Известные и теоретически возможные взаимодействия с выбранным антиретровирусным препаратом и неантиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже.

Данные о лекарственных взаимодействиях

Взаимодействия между комбинацией лопинавира и ритонавира и одновременно принимаемым лекарственным препаратом представлены в таблице ниже (увеличение обозначено как «↑», снижение как «↓», без изменений как «↔»); один раз в сутки как «1 р/сут», дважды в сутки как «2 р/сут» и три раза в сутки как «3 р/сут»).

Если не указано иное, исследования, обозначенные ниже, проведены со стандартной рекомендуемой дозой лопинавира + ритонавира (т.е. 400 мг + 100 мг 2 раза в сутки).

Таблица 6. Лекарственные взаимодействия комбинации лопинавира и ритонавира с другими лекарственными средствами

| <b>Фармако-терапевтическая группа одновременно принимаемого препарата</b><br><br><b>Наименование одновременно принимаемого препарата</b> | <b>Влияние на концентрации препаратов</b><br><br><b>Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b><br><br><b>Механизмы взаимодействия</b> | <b>Клинические рекомендации, касающиеся одновременного применения с препаратом ЛОПИРИТА</b> |
|--|---|---|
| <b><i>Антиретровирусные препараты</i></b>  |   |   |
| <b><i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i></b>  |   |   |
| Ставудин, ламивудин  | Лопинавир: ↔  | Коррекция дозы не требуется.  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Абакавир, зидовудин  | Абакавир, зидовудин:<br>концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром + ритонавиром  | Клиническая значимость снижения концентраций абакавира и зидовудина неизвестна.   |
| Тенофовир,<br>300 мг 1 р/сут   | Тенофовир:<br>AUC: ↑ 32 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 51 %<br><br>Лопинавир: ↔   | Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать возникновению нежелательных явлений, связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек.  |
| <i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>                            |  |   |
| Эфавиренз,<br>600 мг 1 р/сут   | Лопинавир:<br>AUC: ↓ 20 %<br>C <sub>max</sub> : 13 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 42 %  | Дозировку таблеток препарата ЛОПИРИТА следует увеличить до 500 мг + 125 мг дважды в день при одновременном приеме с эфавирензом. Необходимо избегать одновременного применения препарата ЛОПИРИТА 1 раз в сутки и эфавиренза. |
| Эфавиренз,<br>600 мг 1 р/сут<br><br>(Лопинавир + ритонавир,<br>500 мг + 125 мг<br>2 р/сут) | Лопинавир: ↔<br>(Соответствует дозе 400 мг + 100 мг 2 р/сут, принимаемой отдельно)   |   |
| Невирапин,<br>200 мг 2 р/сут   | Лопинавир:<br>AUC: ↓ 27 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 19 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 51 %  | Дозу препарата ЛОПИРИТА следует увеличить до 500 мг + 125 мг дважды в день при одновременном приеме с невирапином.<br>Нужно избегать одновременного применения препарата ЛОПИРИТА 1 раз в сутки и невирапина.                 |
| Этравирин<br><br>(Лопинавир + ритонавир,<br>400 мг + 100 мг<br>2 р/сут)                    | Этравирин:<br>AUC: ↓ 35 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 45 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 30 %<br><br>Лопинавир:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 20 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                     | Коррекция дозы не требуется.  |
| Рилпивирин<br><br>(Лопинавир + ритонавир, капсулы<br>400 мг + 100 мг<br>2 р/сут)           | Рилпивирин:<br>AUC: ↑ 52 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 74 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 29 %<br><br>Лопинавир:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 11 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>(ингибирование ферментов СУРЗА) | Одновременное применение лопинавира и ритонавира с рилпивиринем приводит к увеличению концентрации рилпивиринина в плазме, однако коррекции дозы не требуется.  |
| <i>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5</i>   |  |   |
| Маравирок  | Маравирок:<br>AUC: ↑ 295 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 97 %  | Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки во время одновременного приема с препаратом  |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | Ввиду ингибирования СУР3А лопинавиром + ритонавиром   | ЛОПИРИТА в дозировке 400 мг + 100 мг 2 раза в сутки.  |
| <i>Ингибиторы интегразы</i>   |   |   |
| Ралтегравир   | Ралтегравир:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>12</sub> : ↓ 30 %<br><br>Лопинавир: ↔  | Коррекция дозы не требуется.  |
| <i>Совместный прием с другими ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ</i><br>В соответствии с утвержденными рекомендациями, совместная терапия с ингибиторами протеазы, как правило, не рекомендована.                       |   |   |
| Фосампренавир + ритонавир (700 мг + 100 мг 2 р/сут)<br><br>(Лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг 2 р/сут)<br><br>или<br><br>Фосампренавир (1400 мг 2 р/сут)<br><br>(Лопинавир + ритонавир 533 мг + 133 мг 2 р/сут) | Фосампренавир: концентрация ампренавира значительно снижается   | Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 р/сут) с лопинавиром + ритонавиром (533 мг + 133 мг 2 р/сут) пациентами, ранее получавшими лечение ингибиторами протеазы, приводило к повышению частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению концентрации триглицеридов при использовании комбинированной схемы без увеличения вирусологической эффективности по сравнению с применением стандартных доз фосампренавира/ритонавира. Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется. Необходимо избегать одновременного применения препарата ЛОПИРИТА для приема 1 раз в сутки и ампренавира. |
| Индинавир 600 мг 2 р/сут  | Индинавир:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ в 3,5 раза<br>C <sub>max</sub> : ↓<br>(C <sub>max</sub> по отношению к индинавиру 800 мг 3 р/сут в виде монотерапии)<br><br>Лопинавир: ↔<br>(по отношению к полученным ранее данным) | Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы.  |
| Саквинавир 1000 мг 2 р/сут  | Саквинавир: ↔   | Коррекция дозы не требуется.  |
| Типранавир + ритонавир (500 мг + 100 мг 2 р/сут)  | Лопинавир:<br>AUC: ↓ 55 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 70 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 47 %   | Совместное применение этих двух препаратов не рекомендуется.  |
| <i>Препараты, снижающие кислотность</i>   |   |   |
| Омепразол   | Омепразол: ↔  | Коррекция дозы не требуется.  |



|  |   |  |
|--|---|--|
| (40 мг 1 р/сут)                              | Лопинавир: ↔  |  |
| Ранитидин<br>(150 мг однократно)             | Ранитидин: ↔  | Коррекция дозы не требуется.   |
| <b>Альфа1-адреноблокаторы</b>                |   |  |
| Алфузозин                                    | Алфузозин:<br>в связи со способностью лопинавира и ритонавира ингибировать СУРЗА ожидается повышение концентраций алфузозина  | Совместное применение препарата ЛОПИРИТА и алфузозина противопоказано (см. раздел 4.3) из-за возможного усиления токсичности, связанной с применением алфузозина, в т.ч. артериальной гипотензии.  |
| <b>Анальгетики</b>                           |   |  |
| Фентанил                                     | Фентанил:<br>увеличение риска развития побочных эффектов (угнетение дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием СУРЗА лопинавиром + ритонавиром                                    | При совместном применении фентанила и препарата ЛОПИРИТА рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно угнетения дыхания и седации).  |
| <b>Антиангинальные препараты</b>             |   |  |
| Ранолазин                                    | По причине ингибирования СУРЗА лопинавиром + ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина   | Совместное применение препарата ЛОПИРИТА и ранолазина противопоказано (см. раздел 4.3).  |
| <b>Антиаритмические препараты</b>            |   |  |
| Амиодарон, дронедазон                        | Амиодарон, дронедазон: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием СУРЗА лопинавиром + ритонавиром  | Одновременное применение препарата ЛОПИРИТА и амиодарона или дронедазона противопоказано (см. раздел 4.3) в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных явлений.  |
| Дигоксин                                     | Дигоксин: концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром + ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Р-гликопротеина | В случае совместного приема препарата ЛОПИРИТА и дигоксина требуется осторожность, также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении препарата ЛОПИРИТА пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидаемое резкое ингибирующее влияние ритонавира на Р-гликопротеин значительно повышает концентрацию дигоксина. Начало терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат ЛОПИРИТА, вероятно, приведет к меньшему увеличению концентрации дигоксина по сравнению с предполагаемым. |
| Бепридил, лидокаин при системном применении, | Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин:   | Требуется осторожность, по возможности рекомендуется мониторинг концентрации препарата.  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| хинидин  | концентрации могут быть повышены при совместном применении с лопинавиром + ритонавиром   |  |
| <b>Антибиотики</b>   |  |  |
| Кларитромицин  | Кларитромицин: ожидается умеренное увеличение AUC кларитромицина в связи с ингибированием СУРЗА лопинавиром + ритонавиром  | Следует принимать во внимание снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел 4.4). Следует с осторожностью применять кларитромицин вместе с препаратом ЛОПИРИТА пациентам с нарушениями функции печени или почек. |
| <b>Противоопухолевые препараты</b>   |  |  |
| Афатиниб<br>(Ритонавир<br>200 мг 2 раза в<br>сутки)  | Афатиниб:<br>AUC: ↑<br>C <sub>max</sub> : ↑<br>Степень увеличения зависит от времени введения ритонавира.<br><br>В связи с выраженным ингибирующим действием лопинавира + ритонавира на Р-гликопротеин и BCRP (белок резистентности рака молочной железы; ABCG2) | Следует проявлять осторожность при применении афатиниба в сочетании с препаратом ЛОПИРИТА. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для афатиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба.                          |
| Церитиниб  | При применении одновременно с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия комбинации лопинавира и ритонавира на изофермент СУРЗА и Р-гликопротеин  | При применении церитиниба одновременно с препаратом ЛОПИРИТА необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.            |
| Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дазатиниб, нилотиниб, винкрестин и винбластин | Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дазатиниб, нилотиниб, винкрестин и винбластин: риск увеличения частоты развития нежелательных явлений в связи с более высокими сывороточными концентрациями ввиду ингибирования СУРЗА лопинавиром + ритонавиром | Необходим тщательный мониторинг переносимости противоопухолевых препаратов.  |
| Ибрутиниб  | Вследствие ингибирующего действия лопинавира + ритонавира на   | Совместное применение ибрутиниба и препарата ЛОПИРИТА может увеличить риск токсичности, включая  |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
|             | СУРЗА может произойти повышение концентрации в сыворотке   | риск развития синдрома лизиса опухоли. Следует избегать совместного применения ибрутиниба и препарата ЛОПИРИТА. В случае, если польза превышает риск, необходимо применять препарат ЛОПИРИТА, при этом уменьшив дозу ибрутиниба до 140 мг. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности ибрутиниба.  |
| Венетоклак  | Ввиду ингибирования СУРЗА лопинавиром + ритонавиром  | Вследствие ингибирующего действия лопинавира + ритонавира на СУРЗА может произойти повышение концентрации в сыворотке и, как следствие, увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел 4.3 и инструкцию для венетоклакса). У пациентов, завершивших фазу увеличения дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными ингибиторами СУРЗА (см. раздел 4.2 и инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса. |
| Абемациклиб | В связи с ингибированием СУРЗА лопинавиром + ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать | Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата ЛОПИРИТА. В случае, если совместного применения данных препаратов избежать не удастся, необходима коррекция дозы абемациклиба в соответствии с инструкцией по применению данного препарата. Необходим мониторинг нежелательных явлений, которые могут быть вызваны применением абемациклиба.   |
| Нератиниб   | В связи с ингибированием СУРЗА лопинавиром + ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать | Одновременное применение нератиниба и препарата ЛОПИРИТА противопоказано по причине риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел 4.3).   |

|   |   |  |
|---|---|--|
| Энкорафениб,<br>ивосидениб                                  | В связи с ингибированием СУР3А лопинавиром + ритонавиром концентрации в сыворотке могут возрастать  | Одновременное применение энкорафениба или ивосидениба и препарата ЛОПИРИТА может увеличить системное воздействие энкорафениба или ивосидениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.  |
| Апалутамид  | Поскольку апалутамид является умеренным/сильным индуктором СУР3А4, это может привести к снижению системного воздействия лопинавира + ритонавира.<br><br>Концентрации апалутамида в сыворотке могут возрастать в связи с ингибированием СУР3А лопинавиром + ритонавиром. | Снижение системного воздействия препарата ЛОПИРИТА может привести к потере вирусологической реакции.<br>Кроме того, одновременное применение апалутамида и препарата ЛОПИРИТА может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая судороги, из-за более высокой концентрации апалутамида. Одновременное применение апалутамида и препарата ЛОПИРИТА противопоказано (см. раздел 4.3). |
| <b>Антикоагулянты</b>                                       |   |  |
| Варфарин  | Варфарин: совместное введение с лопинавиром + ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией СУР2С9   | Рекомендуется отслеживать международное нормализованное отношение (МНО).   |
| Ривароксабан<br><br>(Ритонавир<br>600 мг 2 раза в<br>сутки) | Ривароксабан:<br>AUC: ↑ 153 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 55 %<br>Ввиду ингибирования СУР3А и Р-гликопротеина лопинавиром + ритонавиром   | Совместный прием ривароксабана и препарата ЛОПИРИТА может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения.<br>Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом ЛОПИРИТА (см. раздел 4.4).  |
| Ворапаксар  | При одновременном применении с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на СУР3А   | Одновременное применение ворапаксара и препарата ЛОПИРИТА не рекомендуется (см. раздел 4.4 и инструкцию для ворапаксара).  |
| <b>Противосудорожные препараты</b>                          |   |  |
| Фенитоин  | Фенитоин: равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции СУР2С9 и СУР2С19 при действии лопинавира + ритонавира.  | Следует проявлять осторожность при применении фенитоина в сочетании с препаратом ЛОПИРИТА. Необходимо контролировать уровень фенитоина при совместном применении с препаратом ЛОПИРИТА. При совместном применении с  |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p>Лопинавир: концентрации могут снижаться ввиду индукции СУРЗА фенитоином.</p>   | <p>фенитоином может потребоваться увеличение дозы лопинавира + ритонавира. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. Необходимо избегать одновременного применения препарата ЛОПИРИТА 1 раз в сутки и фенитоина.</p>  |
| <p>Карбамазепин и фенобарбитал</p>           | <p>Карбамазепин: при одновременном применении с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на СУРЗА.</p> <p>Лопинавир: концентрации могут снижаться по причине индукции СУРЗА карбамазепином и фенобарбиталом.</p> | <p>Следует проявлять осторожность при применении карбамазепина или фенобарбитала в сочетании с препаратом м. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенобарбитала при совместном применении с препаратом ЛОПИРИТА. При совместном применении с карбамазепином и фенобарбиталом может потребоваться увеличение дозы лопинавира + ритонавира. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. Необходимо избегать одновременного применения препарата ЛОПИРИТА 1 раз в сутки и карбамазепина и фенобарбитала.</p>   |
| <p>Ламотриджин и вальпроат</p>               | <p>Ламотриджин: AUC: ↓ 50 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 46 %<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 56 %</p> <p>Ввиду индукции глюкуронидазы, метаболизирующей ламотриджин.</p> <p>Вальпроат: ↓</p>  | <p>Необходимо тщательно контролировать пациентов на предмет снижения действия вальпроевой кислоты при одновременном применении препарата ЛОПИРИТА и вальпроевой кислоты или вальпроата. <u>Пациентам, начавшим или прекратившим прием препарата ЛОПИРИТА во время сопутствующего приема поддерживающих доз ламотриджина:</u> доза ламотриджина может быть увеличена в случае дополнительного приема препарата ЛОПИРИТА или уменьшена в случае прекращения приема препарата ЛОПИРИТА; в связи с чем должен проводиться мониторинг ламотриджина в плазме, в частности, до и в течение 2 недель после начала или прекращения приема препарата ЛОПИРИТА, с целью понимания необходимости корректировки дозы ламотриджина. <u>Пациентам, принимающим препарат ЛОПИРИТА и начавшим прием ламотриджина,</u> не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.</p> |
| <p><i>Антидепрессанты и анксиолитики</i></p> |   |  |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Тразодон<br>однократно<br>(Ритонавир<br>200 мг 2 р/сут) | Тразодон:<br>AUC: ↑ в 2,4 раза<br><br>После совместного<br>применения тразодона и<br>ритонавира наблюдались<br>нежелательные явления в<br>виде тошноты,<br>головокружения,<br>артериальной гипотензии и<br>обмороков | Неизвестно, вызывает ли комбинация<br>с препаратом ЛОПИРИТА сходное<br>увеличение концентрации тразодона.<br>Комбинацию следует применять с<br>осторожностью, также следует<br>рассмотреть возможность применения<br>более низких доз тразодона.  |
| <b><i>Противогрибковые препараты</i></b>                |  |   |
| Кетоконазол и<br>итраконазол                            | Кетоконазол,<br>итраконазол:<br>при одновременном<br>применении с<br>лопинавиром + ритонавиром<br>может возрастать<br>концентрация в сыворотке<br>вследствие ингибирующего<br>действия на СУРЗА                      | Не рекомендуется применять высокие<br>дозы кетоконазола и<br>итраконазола<br>(> 200 мг/сутки).  |
| Вориконазол   | Вориконазол:<br>концентрации могут<br>снижаться  | Следует избегать применения<br>вориконазола одновременно с<br>низкими дозами ритонавира<br>(100 мг 2 р/сут), содержащегося в<br>препарате ЛОПИРИТА, за<br>исключением случаев, когда<br>предполагаемая польза такого лечения<br>превышает потенциальный риск для<br>пациента.   |
| <b><i>Противоподагрические препараты</i></b>            |  |   |
| Колхицин<br>однократно<br>(Ритонавир<br>200 мг 2 р/сут) | Колхицин:<br>AUC: ↑ в 3 раза<br>C <sub>max</sub> : ↑ в 1,8 раза<br><br>Ввиду ингибирования<br>Р-гликопротеина и/или<br>СУРЗА4 ритонавиром  | Противопоказано совместное<br>применение препарата ЛОПИРИТА и<br>колхицина пациентам с почечной или<br>печеночной недостаточностью ввиду<br>потенциального увеличения<br>связанных с колхицином серьезных<br>нежелательных реакций, таких как<br>нейромышечная токсичность (включая<br>рабдомиолиз) (см. разделы 4.3 и 4.4).<br>Пациентам с сохраненной функцией<br>почек и печени следует снизить<br>дозировку колхицина или отменить<br>препарат, если требуется терапия<br>препаратом ЛОПИРИТА.<br>Дополнительную информацию см. в<br>инструкции по применению<br>колхицина. |
| <b><i>Антигистаминные препараты</i></b>                 |  |   |
| Астемизол,<br>терфенадин                                | При одновременном<br>применении с<br>лопинавиром + ритонавиром<br>может возрастать<br>концентрация в сыворотке   | Одновременное применение препарата<br>ЛОПИРИТА с астемизолом и<br>терфенадином противопоказано из-за<br>возможного увеличения риска<br>развития тяжелых аритмий в   |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | вследствие ингибирующего действия на СУРЗА  | результате приема этих препаратов (см. раздел 4.3).  |
| <b>Антибактериальные препараты</b>   |   |  |
| Фузидовая кислота  | Фузидовая кислота: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием СУРЗА лопинавиром + ритонавиром  | Совместное применение препарата ЛОПИРИТА и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей ввиду увеличения риска возникновения нежелательных явлений, связанных с фузидовой кислотой, в частности, таких как рабдомиолиз (см. раздел 4.3). При применении в случае инфекционных заболеваний костей и суставов, где совместное применение препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение на предмет развития нежелательных явлений со стороны мышечной системы (см. раздел 4.4). |
| <b>Антимикобактериальные препараты</b>   |   |  |
| Бедаквилин (однократная доза) (лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг 2 р/сут, многократно) | Бедаквилин: AUC: ↑ 22 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Более выраженное влияние на концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном совместном применении с лопинавиром + ритонавиром.<br><br>Вероятно ингибирование СУРЗА4 под воздействием лопинавира + ритонавира. | В связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с применением бедаквилина, комбинации бедаквилина и препарата ЛОПИРИТА следует избегать. В случае, если польза превосходит риск, совместное применение бедаквилина с препаратом ЛОПИРИТА следует производить с осторожностью. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел 4.4 и инструкцию по применению для бедаквилина).   |
| Деламанид (100 мг 2 р/сут) (лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг 2 р/сут)                 | Деламанид: AUC: ↑ 22 %<br>DM-6705 (активный метаболит деламанида): AUC: ↑ 30 %<br><br>Более выраженное влияние на концентрацию DM-6705 в плазме возможно при длительном совместном применении с лопинавиром + ритонавиром.  | В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлинения интервала QTc, при необходимости применения деламанида одновременно с препаратом ЛОПИРИТА рекомендован очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел 4.4 и инструкцию по применению для деламанида).   |

|                                      |   |  |
|--------------------------------------|---|--|
| <p>Рифабутин,<br/>150 мг 1 р/сут</p> | <p>Рифабутин (исходное лекарственное средство и его активный метаболит 25-О-дезацетил):<br/>AUC: ↑ в 5,7 раза<br/>C<sub>max</sub>: ↑ в 3,5 раза</p> | <p>При применении с препаратом ЛОПИРИТА рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю в установленные дни (например, понедельник-среда-пятница).<br/>Необходим тщательный контроль за обусловленными рифабутином нежелательными явлениями, включая нейтропению и увеит, которые можно ожидать при повышении системного воздействия рифабутина. Пациентам, которые плохо переносят дозу рифабутина 150 мг 3 раза в неделю, рекомендуется дальнейшее снижение дозы до 150 мг 2 раза в неделю (в установленные дни). Следует иметь в виду, что доза 2 раза в неделю по 150 мг может не обеспечить оптимального значения AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата ЛОПИРИТА коррекция дозы не требуется.</p>  |
| <p>Рифампицин</p>                    | <p>Лопинавир:<br/>значительное снижение концентраций лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией СYP3A рифампицином</p>                        | <p>Совместное применение препарата ЛОПИРИТА с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентраций лопинавира может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата ЛОПИРИТА до 400 мг + 400 мг (т.е. препарат ЛОПИРИТА 400 мг + 100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на СYP3A4. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не следует применять одновременно. Если совместное применение неизбежно, то повышенная доза препарата ЛОПИРИТА 400 мг + 400 мг 2 раза в сутки может быть применена с рифампицином при тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге. Доза препарата ЛОПИРИТА может быть</p> |



|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | повышена только после начала введения рифампицина (см. раздел 4.4).   |
| <b>Антипсихотические препараты</b>                                       |  |   |
| Луразидон  | Ввиду ингибирования СУРЗА лопинавиром + ритонавиром, ожидается увеличение концентраций луразидона  | Совместное применение с луразидоном противопоказано (см. раздел 4.3).   |
| Пимозид  | В связи с ингибированием СУРЗА лопинавиром + ритонавиром ожидается увеличение концентраций пимозида  | Одновременное применение препарата ЛОПИРИТА и пимозида противопоказано в связи с риском развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений в результате приема этого препарата (см. раздел 4.3).   |
| Кветиапин  | Из-за ингибирования СУРЗА лопинавиром + ритонавиром ожидается увеличение концентрации кветиапина   | Совместное применение препарата ЛОПИРИТА и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапином токсичности.  |
| <b>Бензодиазепины</b>  |  |   |
| Мидазолам  | Мидазолам для приема внутрь:<br>AUC: ↑ в 13 раз<br><br>Мидазолам, парентеральное применение:<br>AUC: ↑ в 4 раза<br><br>Ввиду ингибирования СУРЗА лопинавиром + ритонавиром | Препарат ЛОПИРИТА противопоказано принимать одновременно с применением мидазолама внутрь (см. раздел 4.3), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность. Прием препарата ЛОПИРИТА одновременно с парентеральным применением мидазолама следует проводить в отделении интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться коррекция дозы мидазолама, особенно при повторном введении данного препарата. |
| <b>Агонисты бета<sub>2</sub>-адренорецепторов (длительного действия)</b> |  |   |
| Салметерол   | Салметерол: концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования СУРЗА лопинавиром + ритонавиром   | Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию, в связи с чем совместное применение препарата ЛОПИРИТА и салметерола не рекомендуется (см. раздел 4.4).   |

| <b>Блокаторы кальциевых каналов</b>   |   |  |
|---|---|--|
| Фелодипин,<br>нифедипин и<br>никардипин   | Фелодипин, нифедипин и<br>никардипин:<br>концентрации могут<br>увеличиваться в связи с<br>ингибированием СУРЗА<br>лопинавиром + ритонавиром | При применении этих лекарственных<br>препаратов одновременно с<br>препаратом ЛОПИРИТА<br>рекомендуется осуществлять<br>клинический мониторинг<br>терапевтического эффекта и<br>нежелательных явлений.  |
| <b>Глюкокортикостероиды</b>   |   |  |
| Дексаметазон  | Лопинавир:<br>концентрации могут<br>снижаться ввиду индукции<br>СУРЗА дексаметазоном  | При применении этого лекарственного<br>препарата одновременно с препаратом<br>ЛОПИРИТА рекомендуется<br>осуществлять клинический<br>мониторинг противовирусной<br>эффективности.   |
| Флутиказона<br>пропионат,<br>будесонид,<br>триамцинолон при<br>ингаляционном,<br>инъекционном или<br>интраназальном<br>применении | Флутиказона пропионат,<br>50 мкг интраназально 4 раза в<br>день:<br><br>концентрация в плазме ↑<br><br>уровень кортизола ↓ 86 %             | Более выраженное действие можно<br>ожидать при ингаляционном<br>применении флутиказона пропионата.<br>Сообщалось о развитии системных<br>эффектов глюкокортикостероидов,<br>включая синдром Иценко-Кушинга и<br>подавление функции надпочечников у<br>пациентов, получавших лопинавир +<br>ритонавир совместно с флутиказона<br>пропионатом в виде ингаляций или<br>интраназально; такие явления могут<br>наблюдаться и при использовании<br>других глюкокортикостероидов,<br>метаболизм которых осуществляется<br>по пути P4503A, например,<br>будесонида и триамцинолона.<br>Следовательно, совместное<br>применение препарата ЛОПИРИТА и<br>этих глюкокортикостероидов не<br>рекомендуется, кроме случаев, когда<br>потенциальная польза лечения<br>превышает риск развития системных<br>эффектов глюкокортикостероидов (см.<br>раздел 4.4). Следует рассматривать<br>снижение дозы глюкокортикостероида<br>с тщательным контролем местных и<br>системных эффектов, или<br>переключение на<br>глюкокортикостероиды, которые не<br>являются субстратом СУРЗА4<br>(например, беклометазон). Более того,<br>в случае отмены<br>глюкокортикостероидных препаратов<br>может потребоваться постепенное<br>снижение дозы на протяжении<br>длительного времени. |
| <b>Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)</b>  |   |  |
| Аванафил<br>(ритонавир)   | Аванафил:<br>AUC: ↑ в 13 раз  | Совместное применение аванафила и<br>препарата ЛОПИРИТА  |



|   |   |  |
|---|---|--|
| Элаголикс   | Элаголикс является слабым/умеренным индуктором СУРЗА, который может уменьшать системное воздействие лопинавира + ритонавира   | Одновременное применение элаголикса с препаратом ЛОПИРИТА может увеличить концентрацию элаголикса путем ингибирования ОАТР, СУРЗА и Р-гликопротеина. Известные серьезные нежелательные реакции при применении элаголикса - суицидальные мысли и повышение уровня печеночной трансаминазы. Кроме того, элаголикс является слабым/умеренным индуктором СУРЗА, который может уменьшать системное воздействие лопинавира + ритонавира. Необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению элаголикса для получения информации о дозах элаголикса при применении с сильными ингибиторами СУРЗА4. |
| <b>Противовирусные препараты прямого действия для лечения ВГС</b>   |   |  |
| Элбасвир + гразопревир<br><br>(50 мг + 200 мг<br>1 р/сут)   | Элбасвир:<br>AUC: ↑ в 2,71 раза<br>C <sub>max</sub> : ↑ в 1,87 раза<br>C <sub>24</sub> : ↑ в 3,58 раза<br><br>Гразопревир:<br>AUC: ↑ в 11,86 раза<br>C <sub>max</sub> : ↑ в 6,31 раза<br>C <sub>24</sub> : ↑ в 20,70 раза<br>(комбинации механизмов, включая ингибирование СУРЗА)<br><br>Лопинавир: ↔ | Одновременное применение элбасвира + гразопревира с препаратом ЛОПИРИТА противопоказано (см. раздел 4.3).  |
| Омбитасвир + паритапревир + ритонавир; дасабувир<br><br>(25 мг + 150 мг + 100 мг 1 р/сут; 400 мг 2 р/сут)<br><br>Лопинавир + ритонавир<br>(400 мг + 100 мг 2 р/сут) | Омбитасвир: ↔<br>Паритапревир:<br>AUC: ↑ в 2,17 раза<br>C <sub>max</sub> : ↑ в 2,04 раза<br>C <sub>trough</sub> : ↑ в 2,36 раза<br>(ингибирование СУРЗА/эффлюксных переносчиков)<br><br>Дасабувир: ↔<br><br>Лопинавир: ↔  | Совместное применение противопоказано. Лопинавир + ритонавир 800 мг + 200 мг 1 раз в сутки также применялись с омбитасвиром + паритапревиром + ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект ПППД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении лопинавира и ритонавира 400 мг + 100 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.3).   |
| Омбитасвир + паритапревир + ритонавир<br><br>(25 мг + 150 мг + 100 мг 1 р/сут)  | Омбитасвир: ↔<br><br>Паритапревир:<br>AUC: ↑ в 6,10 раза<br>C <sub>max</sub> : ↑ в 4,76 раза<br>C <sub>trough</sub> : ↑ в 12,33 раза  |  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| Лопинавир + ритонавир (400 мг + 100 мг 2 р/сут)        | (ингибирование СУР3А/эффлюксных переносчиков)<br>Лопинавир: ↔  |  |
| Глекапревир + пибрентасвир                             | В связи с ингибированием Р-гликопротеина, ВСРР и ОАТР1В лопинавиром + ритонавиром концентрации в сыворотке могут увеличиваться   | Одновременное применение препарата ЛОПИРИТА и глекапревира + пибрентасвира не рекомендуется из-за повышенного риска повышения уровня АЛТ, вызванного ростом концентрации глекапревира. |
| Софосбувир + велпатасвир + воксилапревир               | Концентрации софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в сыворотке могут увеличиваться вследствие ингибирования Р-гликопротеина, ВСРР и ОАТР1В1/3 лопинавиром + ритонавиром. Тем не менее, только увеличение воздействия воксилапревира считается клиническим значимым. | Одновременное применение препарата ЛОПИРИТА и софосбувира + велпатасвира + воксилапревира не рекомендуется из-за возможного усиления токсичности.                                      |
| <b><i>Ингибиторы протеазы ВГС</i></b>                  |  |  |
| Боцепревир 800 мг 3 р/сут                              | Боцепревир:<br>AUC: ↓ 45 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 50 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 57 %<br><br>Лопинавир:<br>AUC: ↓ 34 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 30 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 43 %  | Совместное применение препарата ЛОПИРИТА и боцепревира не рекомендуется.   |
| Симепревир 200 мг ежедневно (ритонавир 100 мг 2 р/сут) | Симепревир:<br>AUC: ↑ в 7,2 раза<br>C <sub>max</sub> : ↑ в 4,7 раза<br>C <sub>min</sub> : ↑ в 14,4 раза  | Совместное применение препарата ЛОПИРИТА и симепревира не рекомендуется.   |
| Телапревир 750 мг 3 р/сут                              | Телапревир:<br>AUC: ↓ 54 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 53 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 52 %<br><br>Лопинавир: ↔   | Совместное применение препарата ЛОПИРИТА и телапревира не рекомендуется.   |
| <b><i>Растительные лекарственные препараты</i></b>     |  |  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>Препараты зверобоя (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>  | <p>Лопинавир: концентрации в плазме могут снижаться ввиду индукции СУРЗА препаратами, содержащими зверобой</p>                                   | <p>Препараты, содержащие в составе зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>), не следует принимать в комбинации с лопинавиром и ритонавиром. Если пациент уже принимает препараты зверобоя, следует немедленно прекратить прием таких препаратов и по возможности проверить вирусную нагрузку. Уровни лопинавира и ритонавира в плазме могут увеличиться после прекращения приема зверобоя. Может потребоваться коррекция дозы препарата ЛОПИРИТА. Индуцированный эффект может сохраняться в течение 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя. Таким образом, прием препарата ЛОПИРИТА может быть начат через 2 недели после прекращения приема препаратов зверобоя.</p> |
| <p><b>Иммунодепрессанты</b></p>                          |  |  |
| <p>Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус</p>    | <p>Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием СУРЗА лопинавиром + ритонавиром</p> | <p>Рекомендуется более частый контроль терапевтической концентрации до тех пор, пока уровень этих препаратов в плазме не стабилизируется.</p>  |
| <p><b>Ингибиторы киназы</b></p>                          |  |  |
| <p>Фостаматиниб</p>                                      | <p>Увеличение концентрации метаболита фостаматиниба R406</p>   | <p>Одновременное применение фостаматиниба и препарата ЛОПИРИТА может увеличить системное воздействие метаболита фостаматиниба R406, что может привести к нежелательным реакциям, зависимым от дозы, таким как гепатотоксичность и нейтропения.</p>   |
| <p><b>Препараты, понижающие концентрацию липидов</b></p> |  |  |
| <p>Ловастатин, симвастатин</p>                           | <p>Ловастатин, симвастатин: выраженное повышение концентрации в плазме вследствие ингибирования СУРЗА лопинавиром + ритонавиром</p>              | <p>Поскольку повышение концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая острый некроз скелетных мышц, противопоказано применять препарат ЛОПИРИТА в комбинации с этими препаратами (см. раздел 4.3).</p>   |
| <p>Аторвастатин</p>                                      | <p>Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C<sub>max</sub>: ↑ в 4,7 раза</p> <p>Ввиду ингибирования СУРЗА лопинавиром + ритонавиром</p>                  | <p>Одновременное применение препарата ЛОПИРИТА с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата ЛОПИРИТА с аторвастатином следует соблюдать осторожность, должны применяться наименьшие эффективные дозы</p>   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | аторвастатина.   |
| Розувастатин<br>20 мг 1 р/сут                        | Розувастатин:<br>AUC: ↑ в 2 раза<br>C <sub>max</sub> : ↑ в 5 раз<br><br>Розувастатин в наименьшей степени метаболизируется СУР3А4, что приводит к увеличению концентраций в плазме.<br>Механизм взаимодействия может объясняться ингибированием транспорта белков. | Следует проявлять осторожность и снижать дозу розувастатина при одновременном применении с препаратом ЛОПИРИТА (см. раздел 4.4).   |
| Флувастатин или правастатин                          | Флувастатин или правастатин:<br>клинически значимого взаимодействия не ожидается.<br><br>Правастатин не метаболизируется СУР450.<br><br>Флувастатин частично метаболизируется СУР2С9.  | Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.  |
| Ломитапид  | Ингибиторы СУР3А4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз.<br>Вследствие ингибирования СУР3А лопинавиром + ритонавиром концентрации ломитапида могут увеличиваться.                           | Одновременное применение ломитапида с препаратом ЛОПИРИТА противопоказано (см. раздел 4.3).  |
| <b>Опиоиды</b>                                       |  |  |
| Бупренорфин<br>16 мг 1 р/сут                         | Бупренорфин: ↔   | Коррекция дозы не требуется.   |
| Метадон  | Метадон: ↓   | Рекомендуется контроль уровня метадона в плазме.   |
| <b>Оральные контрацептивы</b>                        |  |  |
| Этинилэстрадиол                                      | Этинилэстрадиол: ↓   | В случае совместного применения препарата ЛОПИРИТА с контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (независимо от формы контрацепции, например, оральные препараты или пластырь), необходимо использовать дополнительные методы контрацепции. |
| <b>Препараты для лечения никотиновой зависимости</b> |  |  |

|  |   |  |
|--|---|--|
| Бупропион  | Бупропион и его активный метаболит – гидроксибупропион:<br>AUC и C <sub>max</sub> ↓ ~ 50 %<br><br>Такой эффект вызван усилением метаболизма бупропиона  | Если применение бупропиона одновременно с препаратом ЛОПИРИТА признается необходимым, следует осуществлять тщательный контроль терапевтического действия и не превышать рекомендуемую дозу несмотря на наблюдаемую индукцию.   |
| <b>Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов</b>  |   |  |
| Левотироксин   | В пострегистрационный период были получены сообщения о случаях потенциального взаимодействия ритонавир-содержащих препаратов и левотироксина  | Следует контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получавших лечение левотироксином, как минимум, в течение первого месяца после начала и/или окончания терапии препаратом ЛОПИРИТА.   |
| <b>Сосудорасширяющие препараты</b>   |   |  |
| Бозентан   | Лопинавир + ритонавир: снижение концентраций лопинавира и ритонавира ввиду индукции СYP3A4 бозентаном.<br>Бозентан:<br>AUC: ↑ в 5 раз<br>C <sub>max</sub> : ↑ в 6 раз<br><br>В начале терапии бозентан C <sub>min</sub> : ↑ приблизительно в 48 раз.<br><br>Ввиду ингибирования СYP3A4 лопинавиром + ритонавиром. | Следует проявлять осторожность при применении препарата ЛОПИРИТА с бозентаном. Когда препарат ЛОПИРИТА применяется параллельно с бозентаном, следует контролировать эффективность терапии ВИЧ и осуществлять контроль за пациентами на предмет развития проявлений токсичности бозентана, особенно во время первой недели совместного применения препаратов. |
| Риоцигуат  | При применении одновременно с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира + ритонавира на СYP3A и Р-гликопротеин.  | Одновременный прием риоцигуата с препаратом ЛОПИРИТА не рекомендуется (см. раздел 4.4 и инструкцию для риоцигуата).  |
| <b>Другие лекарственные препараты</b>  |   |  |
| На основе известных метаболических профилей не ожидается клинически значимых взаимодействий между препаратом ЛОПИРИТА и дапсоном, триметопримом, сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом. |   |  |

#### 4.6. Фертильность, беременность и лактация

##### Беременность

Как правило, при принятии решения использовать антиретровирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, для снижения риска



вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, необходимо учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт применения у беременных женщин для оценки безопасности и рисков для плода.

Комбинированный препарат лопинавира и ритонавира был изучен с участием 3000 беременных женщин, в том числе с участием более 1000 в течение первого триместра.

В пострегистрационном наблюдении при анализе Регистра по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, утвержденном с января 1989 года, повышенный риск развития врожденных дефектов на фоне приема лопинавира + ритонавира не был зарегистрирован среди более 1000 женщин, получавших препарат в течение первого триместра. Распространенность врожденных дефектов после применения лопинавира в течение любого триместра сравнима с распространенностью, наблюдаемой среди населения в целом. Не наблюдалось ни одной закономерности, указывающей на общую этиологию врожденных дефектов. В ходе исследований токсичности на животных было установлено токсическое воздействие на репродуктивную функцию. Основываясь на данных, указанных выше, такой риск маловероятен у людей. Применение лопинавира при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

#### Лактация

В исследованиях на крысах показано, что лопинавир проникает в грудное молоко. Данные о выведении данного лекарственного препарата с женским молоком отсутствуют. ВИЧ-инфицированным женщинам не следует кормить грудью детей, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

#### Фертильность

Исследования на животных не показали влияния препарата на фертильность. Данных касательно влияния комбинации лопинавира и ритонавира на фертильность у человека нет.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Исследования влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились. Пациентов следует предупредить, что при лечении препаратом ЛОПИРИТА возможны случаи возникновения тошноты (см. раздел 4.8).

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Безопасность комбинации лопинавира и ритонавира была изучена у более чем 2600 пациентов в клинических исследованиях II–IV фазы, из которых более 700 пациентов получали дозу 800 мг + 200 мг (6 капсул или 4 таблетки) 1 раз в сутки. Наряду с

нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), в некоторых исследованиях комбинация лопинавира и ритонавира применялась в сочетании с эфавирензом или невирапином. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с лечением лопинавиром + ритонавиром во время клинических исследований, были диарея, тошнота, рвота, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. При приеме лопинавира + ритонавира 1 раз в сутки может быть повышен риск диареи. Диарея, тошнота и рвота могут возникать в начале лечения, в то время как гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия могут развиваться позднее. Проявление нежелательных явлений привело к преждевременному прекращению лечения у 7 % пациентов в исследованиях II–IV фазы. Важно отметить, что случаи панкреатита были зарегистрированы у пациентов, получающих лопинавир + ритонавир, включая пациентов, у которых развилась гипертриглицеридемия. Кроме того, были зарегистрированы редкие случаи увеличения интервала PR в ходе лечения лопинавиром + ритонавиром (см. раздел 4.4).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, обнаруженные в ходе клинических исследований и периода пострегистрационного наблюдения у взрослых пациентов и детей

Следующие нежелательные явления были определены в качестве нежелательных реакций.

В категории, выделенные по частоте проявления, включены все сообщаемые нежелательные реакции от умеренных до тяжелых, независимо от индивидуальной оценки причинно-следственной связи. Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органной классификацией. По частоте проявления нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 7. Перечень нежелательных реакций, зарегистрированных при применении лопинавира + ритонавира

| Очень часто   | Часто   | Нечасто | Редко | Очень редко | Частота неизвестна |
|---|---|---------|-------|-------------|--------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                 |   |         |       |             |                    |
| инфекции верхних дыхательных путей                        | инфекции нижних дыхательных путей                       |         |       |             |                    |
|   | инфекции кожи, включая флегмону, фолликулит и фурункулы |         |       |             |                    |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> |   |         |       |             |                    |
|   | анемия  |         |       |             |                    |

|  |   |   |  |  |  |
|--|---|---|--|--|--|
|  | лейкопения  |   |  |  |  |
|  | нейтропения   |   |  |  |  |
|  | увеличение лимфатических узлов  |   |  |  |  |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>         |   |   |  |  |  |
|  | гиперчувствительность, в том числе крапивница и ангионевротический отек | воспалительный синдром восстановления иммунитета                                  |  |  |  |
| <i>Эндокринные нарушения</i>                         |   |   |  |  |  |
|  |   | гипогонадизм  |  |  |  |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>               |   |   |  |  |  |
|  | изменение концентрации глюкозы в плазме крови, включая сахарный диабет  | увеличение массы тела   |  |  |  |
|  | гипертриглицеридемия  | повышение аппетита  |  |  |  |
|  | гиперхолестеринемия   |   |  |  |  |
|  | снижение массы тела   |   |  |  |  |
|  | снижение аппетита   |   |  |  |  |
| <i>Психические нарушения</i>                         |   |   |  |  |  |
|  | тревожность   | необычные сновидения  |  |  |  |
|  |   | снижение либидо   |  |  |  |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>          |   |   |  |  |  |
|  | головная боль (включая мигрень)   | цереброваскулярные нарушения  |  |  |  |
|  | нейропатия (в том числе периферическая нейропатия)                      | судороги  |  |  |  |
|  | головокружение  | дисгевзия   |  |  |  |
|  | бессонница  | агевзия   |  |  |  |
|  |   | тремор  |  |  |  |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>            |   |   |  |  |  |
|  |   | нарушения зрения  |  |  |  |
| <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i> |   |   |  |  |  |
|  |   | шум в ушах  |  |  |  |
|  |   | вертиго   |  |  |  |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                   |   |   |  |  |  |
|  |   | атеросклероз, в т.ч. осложняемый инфарктом миокарда, атриовентрикулярной блокадой |  |  |  |
|  |   | недостаточность трехстворчатого клапана   |  |  |  |

| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                    |  |  |                          |  |  |
|--|--|--|--------------------------|--|--|
|  | артериальная гипертензия   | тромбоз глубоких вен   |                          |  |  |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                                    |  |  |                          |  |  |
| тошнота  | панкреатит (см. раздел 4.4)  | желудочно-кишечные кровотечения, включая язву желудка и двенадцатиперстной кишки |                          |  |  |
| диарея   | рвота  | дуоденит   |                          |  |  |
|  | гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь  | гастрит и ректальные кровотечения  |                          |  |  |
|  | гастроэнтерит и колит  | стоматит и язвы в полости рта  |                          |  |  |
|  | боль в животе (в верхней и нижней частях)  | недержание кала  |                          |  |  |
|  | вздутие живота   | запоры   |                          |  |  |
|  | диспепсия  | сухость во рту   |                          |  |  |
|  | геморрой   |  |                          |  |  |
|  | метеоризм  |  |                          |  |  |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>              |  |  |                          |  |  |
|  | гепатит (включая увеличение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)) | желтуха  |                          |  |  |
|  |  | стеатоз печени   |                          |  |  |
|  |  | гепатомегалия  |                          |  |  |
|  |  | холангит   |                          |  |  |
|  |  | гипербилирубинемия   |                          |  |  |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>                    |  |  |                          |  |  |
|  | сыпь, включая макулопапулезную сыпь  | алопеция   | синдром Стивена-Джонсона |  |  |
|  | дерматит, включая экземы и себорейный дерматит   | капиллярит   | мультиформная эритема    |  |  |
|  | обильное потоотделение по ночам  | васкулит   |                          |  |  |
|  | зуд  |  |                          |  |  |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> |  |  |                          |  |  |

|   |  |                              |  |  |             |
|---|--|------------------------------|--|--|-------------|
|   | миалгия  | рабдомиолиз                  |  |  |             |
|   | боли в мышцах и костях, включая артралгию и боль в спине | остеонекроз                  |  |  |             |
|   | мышечные судороги  |                              |  |  |             |
|   | мышечная слабость  |                              |  |  |             |
| <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>             |  |                              |  |  |             |
|   |  | снижение клиренса креатинина |  |  | нефролитиаз |
|   |  | нефрит                       |  |  |             |
|   |  | гематурия                    |  |  |             |
| <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i> |  |                              |  |  |             |
|   | эректильная дисфункция                                   |                              |  |  |             |
|   | нарушение менструального цикла – аменорея, меноррагия    |                              |  |  |             |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                   |  |                              |  |  |             |
|   | утомляемость, включая общую слабость                     |                              |  |  |             |

#### Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о развитии синдрома Иценко-Кушинга у пациентов, получавших ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути P450 3A, например, будесонида (см. разделы 4.4 и 4.5).

Повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), миалгия, миозит и редко рабдомиолиз были зарегистрированы с ингибиторами протеазы, особенно в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

#### *Показатели обмена веществ*

Во время антиретровирусной терапии может возрастать масса тела и концентрация липидов и глюкозы крови (см. раздел 4.4).

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала КАРТ может развиваться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщается об аутоиммунных нарушениях (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит). Однако время до наступления таких нарушений варьирует, и они могут развиваться много месяцев спустя после начала лечения (см. раздел 4.4).

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, с поздними стадиями ВИЧ-инфекции или при длительном применении комбинированной антиретровирусной терапии. Частота этого явления неизвестна.

## Дети

У детей от 2 лет и старше профиль безопасности сопоставим с профилем безопасности у взрослых.

## Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

## **4.9. Передозировка**

### Симптомы

В настоящее время клинический опыт острой передозировки лопинавиром + ритонавиром у людей ограничен.

### Лечение

Специфического антидота не существует. Лечение состоит из мероприятий, направленных на поддержание жизнеобеспечения организма, включая контроль за жизненно важными системами и наблюдение за клиническим состоянием пациента. При необходимости удаляют неабсорбированное лекарственное средство с помощью промывания желудка, для чего может быть полезно назначение активированного угля. Так как лопинавир + ритонавир в высокой степени связываются с белками плазмы крови, то применение диализа нецелесообразно.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации.

Код АТХ: J05AR10

### Механизм действия

Препарат ЛОПИРИТА – это комбинированный препарат, который содержит в своем составе лопинавир и ритонавир.

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

### Влияние на показатели электрокардиограммы

В рандомизированном перекрестном исследовании с контролем по плацебо и активному препарату (моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки) у 39 здоровых взрослых добровольцев проводилась оценка влияния препарата на интервал QTcF, включавшая 10 измерений в течение 12 ч на 3-й день исследования. Максимальная средняя величина различия в интервале QTcF (верхняя граница 95 % доверительного интервала) по сравнению с группой плацебо, составила 3,6 (6,3) и 13,1 (15,8) для групп, получающих дозу 400 мг + 100 мг 2 раза в сутки и дозу, превышающую терапевтическую (800 мг + 200 мг 2 раза в сутки) лопинавира + ритонавира соответственно. Удлинение интервала QRS на 6–9,5 мс при приеме высоких доз лопинавира + ритонавира (800 мг + 200 мг 2 раза в сутки) способствует удлинению интервала QT. На 3 день приема препаратов этот показатель был примерно в 1,5 раза и 3 раза выше, чем при рекомендованном приеме лопинавира + ритонавира 1 или 2 раза в сутки в равновесном состоянии. Ни у одного из пациентов не наблюдалось увеличения интервала QTcF более чем на 60 мс от исходного значения или интервала QTcF, превышающего потенциально клинически значимый порог 500 мс.

На 3 день того же исследования у испытуемых, получавших лопинавир + ритонавир, также было отмечено умеренное удлинение интервала PR. Среднее изменение интервала PR относительно исходного составляло 11,6–24,4 мс в течение 12-часового интервала после приема дозы. Максимальный интервал PR составил 286 мс, а блокады сердца второй или третьей степени не наблюдалось (см. раздел 4.4).

### Противовирусная активность *in vitro*

Противовирусная активность лопинавира *in vitro* против лабораторных штаммов ВИЧ и клинических изолятов ВИЧ была изучена на остро инфицированных лимфобластных клеточных линиях и лимфоцитах периферической крови соответственно. В отсутствие сыворотки крови человека среднее значение IC<sub>50</sub> лопинавира в отношении 5 различных лабораторных штаммов ВИЧ-1 составило 19 нМ. В отсутствие и в присутствии 50 % сыворотки крови человека среднее значение IC<sub>50</sub> лопинавира в отношении ВИЧ-1ПШВ в МТ4-клетках составило 17 нМ и 102 нМ соответственно. В отсутствие сыворотки крови

человека среднее значение  $IC_{50}$  лопинавира в отношении нескольких клинических изолятов ВИЧ-1 составило 6,5 нМ.

### Резистентность

#### *Выделение резистентных штаммов in vitro*

ВИЧ-1 изоляты со сниженной чувствительностью к лопинавиру были выделены *in vitro*. ВИЧ-1 был пассирован *in vitro* отдельно с лопинавиром или комбинацией лопинавира с ритонавиром в концентрациях, эквивалентных концентрациям в плазме, наблюдаемым при лечении лопинавиром и ритонавиром. Генотипический и фенотипический анализ выделенных в этих пассажах вирусов показывает, что присутствие ритонавира при таком соотношении концентрации не оказывает значительного влияния на выделение резистентных к лопинавиру вирусов.

В целом, изучение *in vitro* характеристик фенотипичной перекрестной резистентности между лопинавиром и другими ингибиторами протеазы даст основания полагать, что снижение чувствительности к лопинавиру тесно связано со снижением чувствительности к ритонавиру и индинавиру, но не сопряжено со снижением чувствительности к ампренавиру, саквинавиру и нелфинавиру.

#### *Анализ резистентности у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию*

В клинических исследованиях с ограниченным числом проанализированных штаммов не было отмечено селективной резистентности к лопинавиру у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию без выраженной резистентности к ингибиторам протеазы в начале исследования.

#### *Анализ резистентности у пациентов, получавших лечение ингибиторами протеазы (ИП)*

Возникновение резистентности к лопинавиру у пациентов, прошедших безуспешно лечение ингибиторами протеазы, изучалось на основе изолятов, выделенных в ходе проспективного наблюдения у 19 пациентов, получавших ингибиторы протеазы, в двух исследованиях

II фазы и одном исследовании III фазы. У пациентов наблюдалась неполная супрессия вируса или феномен вирусной отдачи, возобновление симптомов, являющийся результатом первоначального ответа на лопинавир и ритонавир и показавший нарастающую резистентность *in vitro* между исходным уровнем и отдачей (определяется как возникновение новых мутаций или двукратное изменение фенотипической чувствительности к лопинавиру). Нарастающая резистентность была свойственна пациентам, характеризовавшимся наличием исходных штаммов, претерпевших несколько мутаций при лечении ингибиторами протеазы, при не более чем в 40 раз сниженной изначальной чувствительности к лопинавиру. Наиболее часто проявляются мутации V82A, I54V и M46I. Также наблюдались мутации L33F, I50V и V32I в сочетании с I47V/A. У 19 штаммов отмечено 4,3-кратное увеличение  $IC_{50}$  по сравнению с исходными



штаммами (6,2–43-кратное изменение по сравнению с вирусом дикого типа).

Существует генотипическая корреляция снижения фенотипической чувствительности к лопинавиру у вирусов, выделенных после лечения другими ингибиторами протеазы. Была проведена оценка противовирусной активности лопинавира *in vitro* в отношении 112 клинических изолятов, выделенных у пациентов, безуспешно прошедших лечение одним или несколькими ингибиторами протеазы. В пределах данной группы следующие мутации в протеазе ВИЧ были связаны со снижением *in vitro* чувствительности к лопинавиру: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A711 L/T/V, V82A/F/T, 184V и L90M. Медиана  $EC_{50}$  лопинавира в отношении изолятов с мутациями 0–3, 4–5, 6–7 и 8–10 в вышеуказанных аминокислотных позициях была в 0,8, 2,7, 13,5 и 44,0 раза выше, чем  $EC_{50}$  в отношении дикого типа вируса ВИЧ соответственно. Все 16 типов вируса, у которых отмечено повышение чувствительности более чем в 20 раз, имели мутации в позициях 10, 54, 63 и 82 и (или) 84. Кроме того, медиана числа мутаций в аминокислотных позициях 20, 24, 46, 53, 71 и 90 составила 3. Дополнительно к вышеуказанным мутациям, мутации V32I и I47A были отмечены у характеризующихся рецидивами штаммов со сниженной чувствительностью к лопинавиру у пациентов, прошедших лечение ингибиторами протеазы и получающих лечение лопинавиром и ритонавиром.

У пациентов, принимавших лопинавир и ритонавир, были выявлены мутации I47A и L76V у рецидивирующих штаммов со сниженной чувствительностью к лопинавиру.

Оценка важности отдельных мутаций или наборов мутаций может меняться с получением дополнительных данных. Рекомендуется всегда консультироваться по поводу текущей системы оценки результатов исследований резистентности.

*Противовирусная активность лопинавира и ритонавира у пациентов, безуспешно прошедших лечение ингибиторами протеазы*

Клиническая значимость снижения чувствительности к лопинавиру *in vitro* исследовалась методом оценки вирусологического ответа на лечение лопинавиром и ритонавиром с учетом исходного вирусного генотипа и фенотипа у 56 пациентов, не получивших положительного эффекта от лечения различными ингибиторами протеазы.  $EC_{50}$  лопинавира в отношении 56 исходных вирусных изолятов превысило  $EC_{50}$  в отношении дикого типа ВИЧ в 0,6–96 раз. После 48 недель лечения лопинавиром и ритонавиром, эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы уровень в плазме РНК ВИЧ составил  $\leq 400$  копий/мл у 93 % (25/27), 73 % (11/15), и 25 % (2/8) пациентов с менее чем 10-кратным, 10–40-кратным и более чем 40-кратным снижением чувствительности к лопинавиру соответственно по сравнению с исходным уровнем.

Кроме того, вирусологический ответ наблюдался у 91 % (21/23), 71 % (15/21) и 33 % (2/6) пациентов с 0–5, 6–7 и 8–10 мутациями из вышеуказанного списка мутаций в протеазе

ВИЧ, связанными со снижением чувствительности к лопинавиру *in vitro*. Поскольку эти пациенты ранее не получали лечение лопинавиром + ритонавиром или эфавирензом, частично эффект может быть приписан антивирусной активности эфавиренза, особенно для пациентов с высокорезистентным типом вируса. Исследование не включало контрольную группу пациентов, не получающих лечение лопинавиром и ритонавиром.

#### Перекрестная резистентность

Эффективность других ингибиторов протеазы против штаммов, выработавших нарастающую резистентность к лопинавиру после лечения лопинавиром и ритонавиром у принимавших ингибиторы протеазы пациентов: наличие перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеазы было проанализировано у 18 рецидивирующих штаммов, продемонстрировавших повышение резистентности к лопинавиру в течение трех исследований II фазы и одного исследования III фазы по изучению применения лопинавира и ритонавира у пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы. Медиана  $IC_{50}$  лопинавира для этих 18 изолятов в исходном состоянии и при феномене вирусологической отдачи оказалась выше в диапазоне от 6,9 до 63 раз соответственно по сравнению с дикими типами вируса. Как правило, штаммы с вирусологической отдачей либо сохраняют (при исходной перекрестной резистентности), либо развивают существенную перекрестную резистентность к индинавиру, саквинавиру, атазанавиру. Умеренное снижение активности ампренавира было замечено при медиане кратности повышения  $IC_{50}$  от 3,7 до 8 для исходных и рецидивирующих штаммов соответственно. Штаммы сохранили чувствительность к типранавиру с медианой повышения  $IC_{50}$  на исходном уровне и при феномене вирусологической отдачи с кратностью 1,9 и 1,8 соответственно по сравнению с дикими типами вируса. Для получения дополнительной информации по типранавиру, включая генотипические показатели ответа при лечении резистентной к лопинавиру ВИЧ-1 инфекции следует обратиться к инструкции по применению для типранавира.

#### **5.2. Фармакокинетические свойства**

Фармакокинетику лопинавира в комбинации с ритонавиром изучали у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов; существенных различий между двумя группами не выявили. Лопинавир практически полностью метаболизируется под действием изофермента CYP3A. Ритонавир ингибирует метаболизм лопинавира и вызывает увеличение его концентраций в плазме. При применении лопинавира + ритонавира в дозе 400 мг + 100 мг 2 раза в день средние равновесные концентрации 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 в день.  $EC_{50}$  лопинавира *in vitro* примерно в 10 раз ниже таковой ритонавира. Таким образом, противовирусная активность комбинации

лопинавира и ритонавира определяется лопинавиром.

### Абсорбция

В фармакокинетическом исследовании с участием ВИЧ-положительных пациентов при приеме 400 мг + 100 мг лопинавира + ритонавира 2 раза в день совместно с пищей в течение 2 недель определено среднее значение максимальной концентрации лопинавира в плазме ( $C_{max}$ )  $12,3 \pm 5,4$  мкг/мл, отмечающейся спустя приблизительно 4 часа после приема препарата. Средняя равновесная концентрация перед утренней дозой составляла  $8,1 \pm 5,7$  мкг/мл. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) лопинавира в течение 12 часов после приема препарата составляла в среднем  $113,2 \pm 60,5$  мкг х ч/мл. Абсолютная биодоступность лопинавира в комбинации с ритонавиром в организме человека установлена не была.

### *Влияние пищи на всасывание при приеме внутрь*

Прием однократной дозы 400 + 100 мг комбинации лопинавира и ритонавира в лекарственной форме таблетки после приема пищи (высокой жирности, 872 ккал, из них 56 % поступили с жиром) не приводил к существенным изменениям  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  по сравнению с приемом натощак. Поэтому препарат ЛОПИРИТА в лекарственной форме таблетки можно принимать как с пищей, так и без нее.

### Распределение

В равновесном состоянии приблизительно 98-99 % лопинавира находится в связи с белками плазмы. Лопинавир связывается с альфа-1-кислым гликопротеином (АКГ) и альбумином, однако, у лопинавира более высокое сродство к АКГ. В равновесном состоянии связывание лопинавира с белками плазмы остается постоянным в диапазоне зарегистрированных концентраций, создающихся после приема 400 мг + 100 мг лопинавира + ритонавира 2 раза в день, и является сопоставимым у здоровых добровольцев и ВИЧ-положительных пациентов.

### Биотрансформация

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 концентраций лопинавира в плазме крови. После однократного приема 400 мг + 100 мг лопинавира + ритонавира (с меченым  $^{14}C$ -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, стабилизируясь приблизительно через 10–14 дней.

### Элиминация

После приема 400 мг + 100 мг <sup>14</sup>C-лопинавира + ритонавира через восемь дней приблизительно 10,4 ± 2,3 % и 82,6 ± 2,5 % от принятой дозы <sup>14</sup>C-лопинавира обнаруживаются в моче и кале соответственно. При этом 2,2 % и 19,8 % от принятой дозы неизмененного лопинавира обнаруживаются в моче и кале соответственно. После длительного применения менее 3 % дозы лопинавира экскретируется в неизмененном виде через почки. Эффективный период полувыведения составляет в среднем 5-6 часов. Клиренс (CL/F) лопинавира при приеме внутрь составляет от 6 до 7 л/ч.

### *Прием один раз в день*

Фармакокинетика комбинации лопинавира и ритонавира с кратностью приема 1 раз в день была оценена у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию. Лопинавир + ритонавир 800 мг + 200 мг применялся в комбинации с эмтрицитабином 200 мг и тенофовиром 300 мг 1 раз в день ежедневно. При длительном приеме 800 мг + 200 мг лопинавира + ритонавира 1 раз в день в течение 2 недель во время приема пищи средняя максимальная концентрация лопинавира в плазме (C<sub>max</sub>) составила 14,8 ± 3,5 мкг/мл и достигалась приблизительно через 6 часов после приема. Средняя равновесная концентрация лопинавира перед приемом утренней дозы составляла 5,5 ± 5,4 мкг/мл. AUC лопинавира при 24 часовом интервале приема составляла в среднем 206,5 ± 89,7 мкг × ч/мл. При применении 1 раз в сутки происходит снижение C<sub>min</sub>/C<sub>through</sub> на 50 % по сравнению с режимом дозирования 2 раза в сутки.

### Пол, раса и возраст

Фармакокинетика лопинавира не была изучена у пожилых пациентов. Никаких зависящих от пола фармакокинетических различий у взрослых пациентов не наблюдалось. Никаких клинически значимых фармакокинетических различий, зависящих от расы, не установлено.

### Беременность и послеродовой период

В открытом фармакокинетическом исследовании 12 ВИЧ-инфицированных беременных женщин с менее 20 неделями беременности, принимавших комбинированную антиретровирусную терапию, первоначально получали комбинацию лопинавира и ритонавира 400 мг + 100 мг (2 таблетки 200 + 50 мг) 2 раза в день до гестационного возраста 30 недель. В 30 недель гестации доза была увеличена до 500 мг + 125 мг (2 таблетки по 200 мг + 50 мг плюс 1 таблетка по 100 мг + 25 мг) 2 раза в день, до того момента пока не наступил период 2 недели до родов. Концентрации лопинавира в плазме крови измеряли в течение четырех 12-часовых периодов во втором триместре (20–24 недели беременности), третьем триместре до увеличения дозы (30 недель беременности), третьем триместре

после увеличения дозы (32 недели беременности) и через 8 недель после родов. Увеличение дозы не привело к значительному увеличению концентрации лопинавира в плазме.

В другом открытом фармакокинетическом исследовании 19 ВИЧ-инфицированных беременных женщин получали лопинавир + ритонавир по 400 мг + 100 мг дважды в день в рамках комбинированной антиретровирусной терапии во время беременности и до зачатия. Для фармакокинетического анализа общего и несвязанного уровней концентрации лопинавира в плазме крови была собрана серия проб крови: в течение 12 часов в триместре 2 и триместре 3, при рождении и 4-6 недель после родов (у женщин, продолжавших лечение после родов).

Фармакокинетические данные, полученные у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин, получающих таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг + 100 мг лопинавира + ритонавира 2 раза в день, представлены в таблице ниже.

Таблица 8. Средние (вариационный коэффициент, %) фармакокинетические параметры лопинавира в равновесном состоянии у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин

| <b>Фармакокинетический параметр</b>   | <b>2-ой триместр n=17<sup>1</sup></b> | <b>3-й триместр n=23</b> | <b>Послеродовой период n=17<sup>2</sup></b> |
|---|---------------------------------------|--------------------------|---|
| AUC <sub>0-12</sub> (мкг×ч/мл)  | 68,7 (20,6)                           | 61,3 (22,7)              | 94,3 (30,3)                                 |
| C <sub>max</sub>  | 7,9 (21,1)                            | 7,5 (18,7)               | 9,8 (24,3)                                  |
| C <sub>predose</sub> (мкг/мл)   | 4,7 (25,2)                            | 4,3 (39,0)               | 6,5 (40,4)                                  |
| C <sub>predose</sub> – концентрация препарата в крови до приема очередной дозы. |                                       |                          |   |
| <sup>1</sup> – n=18 для C <sub>max</sub> .                                      |                                       |                          |   |
| <sup>2</sup> – n=16 для C <sub>predose</sub> .                                  |                                       |                          |   |

#### Почечная недостаточность

Фармакокинетика лопинавира не была изучена у пациентов с почечной недостаточностью; однако, так как почечный клиренс лопинавира незначителен, снижения общего клиренса у пациентов с почечной недостаточностью не ожидается.

#### Печеночная недостаточность

В ходе сравнительного исследования фармакокинетические показатели лопинавира у ВИЧ-инфицированных пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности сравнивали с таковыми у ВИЧ-инфицированных пациентов с нормальной функцией печени при многократном применении комбинации лопинавира и ритонавира 400 мг + 100 мг дважды в сутки. Наблюдалось ограниченное увеличение общей концентрации лопинавира приблизительно на 30 %, что, предположительно, не имеет клинического значения.

#### Дети

Данные о фармакокинетике у детей в возрасте до 2 лет ограничены.

Была изучена фармакокинетика при приеме таблеток лопинавира + ритонавира

100 мг + 25 мг дважды в день с режимом дозирования на основании массы тела без невирапина у 53 детей. Среднее значение лопинавира в равновесном состоянии AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>12</sub> составило 112,5 ± 37,1 мкг х ч / мл, 12,4 ± 3,5 мкг/мл и 5,71 ± 2,99 мкг/мл соответственно.

Прием 2 раза в день с дозированием на основании массы тела без невирапина обеспечивает концентрацию лопинавира в плазме, равную полученным данным у взрослых пациентов, принимавших 400 мг + 100 мг два раза в день без невирапина.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

ЛОПИРИТА, 100 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Состав ядра таблетки:*

коповидон,  
сорбитана лаурат,  
магния алюмометасиликат,  
кремния диоксид коллоидный,  
повидон К12,  
кроскармеллоза натрия,  
натрия стеарилфумарат.

*Состав оболочки таблетки:*

композиция для оболочки розового цвета:  
поливиниловый спирт,  
титана диоксид,  
тальк,  
макрогол,  
краситель железа оксид красный.

ЛОПИРИТА, 200 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Состав ядра таблетки:*

коповидон,  
сорбитана лаурат,  
магния алюмометасиликат,  
кремния диоксид коллоидный,  
повидон К12,  
кроскармеллоза натрия,  
натрия стеарилфумарат.

*Состав оболочки таблетки:*

композиция для оболочки красного цвета:

поливиниловый спирт,

титана диоксид,

тальк,

макрогол,

краситель железа оксид красный.

#### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

#### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

4 года.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги трёхслойной для холодного формования ПВХ/Ал/ОПА и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 6 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Особые требования отсутствуют.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ»

420095, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Восстания, д. 102в.

Телефон: +7 (843) 212-54-99

Электронная почта: info@nano-pharma.ru

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 232-56-55;

Факс: +7 (495) 232-56-54.

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата ЛОПИРИТА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>