

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛОПИРИТА®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ЛОПИРИТА®

Международное непатентованное или группировочное наименование:

лопинавир + ритонавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 100 мг + 25 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующие вещества: лопинавир – 100,0 мг, ритонавир – 25,0 мг.

Вспомогательные вещества: коповидон, солюплюс (сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-макрогола – винилкапролактан, винилацетат, макрогол 6000), сорбитана лаурат, сорбитана стеарат, кремния диоксид коллоидный, натрия стеарилфумарат.

Состав оболочки таблетки: опадрай II розовый (85F14399) (поливиниловый спирт, титана диоксид, тальк, макрогол, краситель железа оксид красный).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой 200 мг + 50 мг, содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующие вещества: лопинавир – 200,0 мг, ритонавир – 50,0 мг.

Вспомогательные вещества: коповидон, солюплюс (сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-макрогола – винилкапролактан, винилацетат, макрогол 6000), сорбитана лаурат, сорбитана стеарат, кремния диоксид коллоидный, натрия стеарилфумарат.

Состав оболочки таблетки: опадрай красный (20C240001) (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол, гипролоза, тальк, кремния диоксид коллоидный, краситель железа оксид красный, полисорбат).

Описание

Таблетки 100 мг + 25 мг: таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «NPD» на другой стороне.

Таблетки 200 мг + 50 мг: таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от коричневатого-красного до красновато-коричневого цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «NPD» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство

Код АТХ: J05AE

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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

Ритонавир ингибирует опосредованный изоферментом CYP3A метаболизм лопинавира в печени, что приводит к повышению концентрации лопинавира в плазме крови. Ритонавир также является ингибитором протеазы ВИЧ.

Резистентность

Выделение резистентных штаммов in vitro

Штамм ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к лопинавиру был выделен *in vitro*. ВИЧ-1 пассирован *in vitro* отдельно с лопинавиром и комбинацией лопинавира с ритонавиром в концентрациях, эквивалентных концентрациям в плазме, наблюдаемым во время лечения лопинавиром/ритонавиром. На основе генотипического и фенотипического исследования выделенных во время пассажа подтипов вируса можно предположить, что наличие ритонавира при данных показателях концентрации не оказывает существенного влияния на выделение резистентных к лопинавиру подтипов вируса. В целом изучение *in vitro* характеристик фенотипической перекрестной резистентности между лопинавиром и другими ингибиторами протеазы указывает на то, 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.

Исследование резистентности у пациентов, не имевших антиретровирусной терапии в анамнезе

В ходе клинических исследований с ограниченным количеством изучаемых штаммов не было отмечено селективной резистентности к лопинавиру у пациентов без значимой резистентности к ингибиторам протеаз на исходном уровне.

Исследование резистентности у пациентов, прошедших лечение ингибиторами протеаз

Возникновение резистентности к лопинавиру у пациентов, прошедших безуспешно основное лечение ингибиторами протеаз, изучалось в ходе длительных исследований с участием 19 пациентов, получавших ингибиторы протеаз, в двух исследованиях Фазы II и одном исследовании Фазы III. Пациенты имели незавершенную супрессию вируса или феномен вирусной отдачи, являющийся результатом ответной реакции на лопинавир/ритонавир и показавший нарастающую резистентность *in vitro* между исходным уровнем и отдачей (определенный 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 протеаз, при не более чем в 40 раз сниженной изначальной чувствительности к лопинавиру. Мутации V82A, I54V и M46I возникали наиболее часто. Также наблюдались мутации L33F, I50V и V32I в сочетании с I47V/A. У 19 штаммов отмечено трех/четырёхкратное повышение концентрации 50 % ингибирования (IC₅₀) в сравнении исходными штаммами (с 6,2 до 43-кратной, в сравнении с дикими типами вируса).

Существует генотипическая корреляция снижения фенотипической чувствительности к лопинавиру у вирусов, выделенных после лечения другими ингибиторами протеаз. *In vitro* была оценена антивирусная активность лопинавира против 112 штаммов, выделенных у пациентов, прошедших безуспешно лечение одним или несколькими ингибиторами протеаз. 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, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Медиана EC₅₀ лопинавира против изолятов с мутациями 0–3, 4–5, 6–7 и 8–10 в вышеуказанных аминокислотных позициях составляла соответственно 0,8, 2,7 и 13,5, что в 44 раза выше EC₅₀ диких типов ВИЧ. Все 16 типов вируса, у которых отмечено повышение чувствительности в 20 раз, имели мутации в позициях 10, 54, 63 и 82 и/или 84. Кроме того, они содержали медиану 3 мутации в аминокислотных позициях 20, 24, 46, 53, 71 и 90. Дополнительно к вышеуказанным мутациям, мутации V32I и I47A были отмечены у характеризующихся рецидивами штаммов со сниженной чувствительностью к лопинавиру у пациентов, прошедших лечение ингибиторами протеаз и получающих лечение лопинавиром/ритонавиром. У пациентов, принимавших лопинавир/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.

Антивирусная активность лопинавира у пациентов, безуспешно прошедших лечение ингибиторами протеаз

Клиническая значимость снижения чувствительности к лопинавиру *in vitro* исследовалась методом оценки вирусологического ответа на лечение лопинавиром/ритонавиром, с учетом исходного вирусного генотипа и фенотипа, у 56 пациентов, не получивших положительного эффекта от лечения различными ингибиторами протеаз. Значение EC₅₀ лопинавира на основании 56 исходных штаммов вируса превысило значение EC₅₀ диких типов ВИЧ в диапазоне от 0,6 до 98-кратного. После 48 недель лечения лопинавиром/ритонавиром, эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами обратных транскриптаз уровень в плазме РНК ВИЧ составил ≤ 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. Также вирусологический ответ наблюдался у 91 % (21/23), 71 % (15/21) и 33 % (2/6) пациентов с 0–5, 6–7 и 8–10 мутациями в вышеуказанных мутациях в протеазе ВИЧ, связанной со снижением чувствительности к лопинавиру *in vitro*. Так как эти пациенты ранее не принимали лопинавир/ритонавир или эфавиренз, частично эффект может быть приписан антивирусной активности эфавиренза, особенно для пациентов с высокорезистентным типом вируса. Исследование не предполагает контрольной группы пациентов, не принимавших лопинавир/ритонавир.

Перекрестная резистентность

Эффективность других ингибиторов протеаз против штаммов, выработавших нарастающую резистентность к лопинавиру после лечения лопинавиром/ритонавиром у принимавших ингибиторы протеаз пациентов: наличие перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеаз была проанализирована у 18 рецидивирующих штаммов, продемонстрировавших повышение резистентности к лопинавиру в течение трех исследований II Фазы и одного исследования III Фазы по изучению лопинавира/ритонавира у пациентов, получавших ингибиторы протеаз. Медиана IC_{50} лопинавира для указанных 18 штаммов в исходном состоянии и при феномене вирусологической отдачи оказалась выше в диапазоне от 6,9 до 63 крат соответственно, по сравнению с дикими типами вируса. Как правило, штаммы с вирусологической отдачей как сохраняют (при перекрестной резистентности исходно), так и развивают существенную резистентность к индинавиру, саквинавиру, атазанавиру. Умеренное снижение активности ампренавира было замечено при медиане кратности 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 до 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 типранавира.

Фармакокинетика

Фармакокинетическую 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 400/100 мг два 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 два 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.

Всасывание

У ВИЧ-положительных пациентов, получавших лопинавир/ритонавир в дозе 400/100 мг два раза в день во время еды в течение 3 недель, средняя максимальная концентрация лопинавира в плазме (C_{max}) $9,8 \pm 3,7$ мкг/мл и достигалась примерно через 4 часа после приема. Средняя равновесная концентрация (утром перед приемом очередной дозы) составляла $7,1 \pm 2,9$ мкг/мл, а минимальная концентрация – $5,5 \pm 2,7$ мкг/мл. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) лопинавира в течение 12 часов после приема препарата составляла в среднем $92,6 \pm 36,7$ мкг×ч/мл. Абсолютная биодоступность лопинавира в комбинации с ритонавиром не установлена.

Влияние пищи на всасывание препарата

Прием однократной дозы 400/100 мг лопинавира/ритонавира в лекарственной форме таблетки после приема пищи (высокой жирности, 872 ккал, 56 % жира) не приводил к существенным изменениям C_{max} и AUC_{inf} по сравнению с приемом натощак. Поэтому лопинавир/ритонавир в лекарственной форме таблетки можно принимать как с пищей, так и без нее.

Распределение

В равновесном состоянии около 98-99 % лопинавира связано с белками плазмы. Лопинавир связывается как с альфа-1-кислым гликопротеином (АКГ), так и альбумином, обладая при этом большим сродством к АКГ. В равновесном состоянии связывание лопинавира с белками плазмы остается постоянным в диапазоне зарегистрированных концентраций, создающихся после приема лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг два раза в день, и является сопоставимым у здоровых добровольцев и ВИЧ-положительных пациентов.

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* показано, что лопинавир интенсивно метаболизируется в печени преимущественно путем окисления с участием изофермента CYP3A системы цитохрома P450. Ритонавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A и препятствует метаболизму лопинавира, что обеспечивает повышение концентраций лопинавира в плазме крови. После однократного приема 400/100 мг меченого ^{14}C -лопинавира/ритонавира 89 % радиоактивной метки определялось в неизменном лопинавире. 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 в плазме до приема очередной дозы со временем снижались, стабилизируясь приблизительно через 10-16 дней.

Выведение

После приема 400/100 мг ¹⁴C-лопинавира/ритонавира через восемь дней около 10,4 ± 2,3 % от принятой дозы ¹⁴C-лопинавира обнаруживаются в моче и 82,6 ± 2,5 % – в кале, причем неизмененный лопинавир составляет 2,2 % и 19,8 %, соответственно. После длительного применения менее 3 % дозы лопинавира экскретируются в неизмененном виде через почки. Клиренс лопинавира при приеме внутрь составляет 5,98 ± 5,75 л/ч.

Прием один раз в день

Фармакокинетика лопинавира/ритонавира с кратностью приема один раз в день изучалась у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию. Лопинавир/ритонавир 800/200 мг назначали в комбинации с эмтрицитабином в дозе 200 мг и тенофовиром в дозе 300 мг. Все препараты применяли один раз в день. При применении лопинавира/ритонавира в дозе 800/200 мг один раз в день во время еды в течение 4 недель C_{max} лопинавира достигалась примерно через 6 ч после приема и составляла в среднем 11,8 ± 3,7 мкг/мл. Средняя равновесная концентрация лопинавира перед приемом утренней дозы составляла в среднем 3,2 ± 2,1 мкг/мл, а минимальная концентрация в пределах интервала дозирования составляла 1,7 ± 1,6 мкг/мл. AUC лопинавира при 24 часовом интервале приема составляла в среднем 154,1 ± 61,4 мкг×ч/мл.

Особые группы

Пол, раса и возраст

Фармакокинетика лопинавира у пожилых людей не изучалась. У взрослых фармакокинетика лопинавира не зависела от пола. Клинически значимой зависимости фармакокинетики от расы также не установлено.

Дети

Фармакокинетика лопинавира/ритонавира при приеме 300/75 мг/м² два раза в день и 230/57,5 мг/м² два раза в день была изучена в общей сложности у 53 пациентов в возрасте до 12 лет. Схема дозирования по 230/57,5 мг/м² два раза в день без невирапина и 300/75 мг/м² два раза в день с невирапином обеспечила концентрации лопинавира в плазме, подобные полученным у взрослых пациентов, принимавших по 400/100 мг два раза в день (без невирапина). Прием лопинавира/ритонавира один раз в день у детей не изучался.

Средние равновесные AUC, C_{max} и C_{min} лопинавира после приема лопинавира/ритонавира 230/57,5 мг/м² два раза в день без невирапина (n=12) составляли 72,6 ± 31,1 мкг×ч/мл; 8,2 ± 2,9 и 3,4 ± 2,1 мкг/мл, соответственно; и 85,8 ± 36,9 мкг×ч/мл, 10,0 ± 3,3 и 3,6 ± 3,5 мкг/мл, соответственно, после приема 300/75 мг/м² два раза в день с невирапином (n=12). Схема приема невирапина составляла 7 мг/кг два раза в день (у пациентов от шести месяцев до восьми лет) или 4 мг/кг два раза в день (у пациентов старше восьми лет).

Почечная недостаточность

Фармакокинетика лопинавира не изучалась у пациентов с почечной недостаточностью.

Однако, почечный клиренс лопинавира незначительный, поэтому нет оснований ожидать снижения общего клиренса препарата при наличии почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

Лопинавир метаболизируется и выводится в основном печенью. При повторном применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг два раза в сутки у пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С с нарушением функции печени средней или легкой степени тяжести отмечено повышение AUC и C_{max} лопинавира на 30 % и 20 %, соответственно, по сравнению с таковыми у ВИЧ-инфицированных пациентов с нормальной функцией печени.

Связывание лопинавира с белками плазмы у пациентов с нарушением функции печени средней или легкой степени тяжести было несколько ниже, чем у пациентов контрольной группы (99,09 % и 99,31 %, соответственно).

Фармакокинетика лопинавира/ритонавира не изучалась у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. (см. раздел «Противопоказания»).

Беременность и послеродовой период

Фармакокинетические данные показывают, что наблюдается небольшое уменьшение AUC и C_{max} лопинавира у беременных женщин в третьем триместре беременности по сравнению со вторым триместром беременности.

Фармакокинетические данные, полученные у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин, получающих лопинавир/ритонавир в дозе 400/100 мг два раза в день, представлены в таблице ниже:

| Средние (вариационный коэффициент, %) фармакокинетические параметры лопинавира в равновесном состоянии у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин | | | |
|---|---------------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| Фармакокинетический параметр | 2-ой триместр n=17 ¹ | 3-й триместр n=23 | Послеродовой период n=17 ² |
| AUC ₀₋₁₂ (мкг×ч/мл) | 68,7 (20,6) | 61,3 (22,7) | 94,3 (30,3) |
| C _{max} | 7,9 (21,1) | 7,5 (18,7) | 9,8 (24,3) |
| C _{predose} (мкг/мл) | 4,7 (25,2) | 4,3 (39,0) | 6,5 (40,4) |

C_{predose} – концентрация препарата в крови до приема очередной дозы.

¹ – n=18 для C_{max}.

² – n=16 для C_{predose}.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Одновременное применение препаратов, клиренс которых значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A. К таким препаратам относятся: астемизол, блонансерин, луразидон, терфенадин, мидазолам (для приема внутрь), триазолам, цизаприд,

пимозид, салметерол, силденафил (только в случае его применения для лечения легочной гипертензии, см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), тадалафил (только в случае его применения для лечения легочной гипертензии, см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), варденафил, аванафил, вориконазол, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (ловастатин, симвастатин, аторвастатин), фосампренавир, алфузозин, ранолазин, фузидиевая кислота (при лечении кожных инфекций), амиодарон, кветиапин.

- Одновременное применение с препаратами зверобоя, боцепревиrom, симепревиrom.
- Одновременное применение с кетоконазолом и итраконазолом в высоких дозах (более 200 мг/сут).
- Одновременное применение стандартной дозы лопинавира/ритонавира с рифампицином.
- Одновременное применение лопинавира/ритонавира и типранавира с низкой дозой ритонавира (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Детский возраст до 3 лет.
- Применение лопинавира/ритонавира один раз в день в комбинации с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином.
- Применение лопинавира/ритонавира один раз в день в комбинации с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир и нелфинавир.
- Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у детей младше 18 лет.
- Одновременное применение с дронедазоном.
- Одновременное применение с колхицином у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью.
- Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин.

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).

- Одновременное применение с препаратами для лечения эректильной дисфункции, а именно с силденафилом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), тадалафилом.
- Одновременное применение с фентанилом, розувастатином, бупропионом, вдыхаемыми или вводимыми через нос глюкокортикостероидами (например, флутиказоном, будесонидом), антиаритмическими препаратами (например, бепридилем, лидокаином, хинидином), дигоксином, ламотриджином, вальпроевой кислотой (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT (фенирамин, хинидин, эритромицин, кларитромицин).
- Одновременное применение с бедаквилином, тразодоном.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Влияние лопинавира/ритонавира было оценено у 3366 женщин во время беременности.

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

Период грудного вскармливания

Исследования на крысах выявили, что лопинавир выделяется с молоком матери. Неизвестно, выделяется ли данный лекарственный препарат в молоко человека. Женщинам следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки ЛОПИРИТА[®] следует проглатывать целиком, не разжевывая, не разламывая и не измельчая.

Взрослые пациенты

Рекомендуемая доза препарата ЛОПИРИТА[®] составляет:

- по четыре таблетки 100/25 мг или по две таблетки 200/50 мг (400/100 мг) два раза в день независимо от приема пищи;
- по восемь таблеток 100/25 мг или по четыре таблетки 200/50 мг (800/200 мг) один раз в день независимо от приема пищи для пациентов, у которых выявлено менее 3-х мутаций, связанных с развитием резистентности к лопинавиру. Недостаточно данных для применения лопинавира/ритонавира один раз в день у взрослых пациентов с 3-мя и более мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру.

Сопутствующая терапия

Применение таблеток ЛОПИРИТА[®] в сочетании с омепразолом и ранитидином не требует коррекции дозы.

У пациентов с подозреваемой пониженной чувствительностью к лопинавиру (показанной клинически или лабораторно), получавших ранее антиретровирусную терапию, в сочетании с эфавирензом, невирапином, ампренавиrom или нелфинавиrom необходимо увеличить дозу таблеток ЛОПИРИТА® до 500/125 мг (5 таблеток по 100/25 мг) 2 раза в день. При одновременном применении с данными препаратами таблетки ЛОПИРИТА® не следует назначать 1 раз в день.

Дети

Применение препарата ЛОПИРИТА® один раз в день пациентами детского возраста противопоказано. Доза препарата ЛОПИРИТА® для взрослых пациентов (400/100 мг два раза в день) без одновременного применения эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира может применяться у детей с массой тела 35 кг и более или с площадью поверхности тела (ППТ) 1,4 м² и более. Для определения дозы для детей с массой тела менее 35 кг или с ППТ от 0,6 до 1,4 м² рекомендуется использовать приведенные ниже таблицы.

Для детей с ППТ менее 0,6 м² или для детей младше 3-х лет необходимо использовать лопинавир/ритонавир в лекарственной форме «раствор для приема внутрь».

Таблицы 1 и 2 содержат указания по дозированию препарата ЛОПИРИТА® 100/25 мг в зависимости от ППТ.

Таблица 1

| Принципы дозирования для детей, основанные на ППТ, без одновременного применения эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира | |
|--|---|
| Площадь поверхности тела* (м ²) | Рекомендуемое количество таблеток по 100/25 мг при приеме два раза в день |
| ≥ 0,6 до < 0,9 | 2 таблетки (200/50 мг) |
| ≥ 0,9 до < 1,4 | 3 таблетки (300/75 мг) |
| ≥ 1,4 | 4 таблетки (400/100 мг) |

* Площадь поверхности тела может быть рассчитана по следующей формуле:

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

Таблица 2

| Принципы дозирования для детей, основанные на ППТ, при одновременном применении эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира | |
|---|---|
| Площадь поверхности тела (м ²) | Рекомендуемое количество таблеток по 100/25 мг при приеме два раза в день |
| ≥ 0,6 до < 0,8 | 2 таблетки (200/50 мг) |
| ≥ 0,8 до < 1,2 | 3 таблетки (300/75 мг) |
| ≥ 1,2 до < 1,7 | 4 таблетки (400/100 мг) |
| ≥ 1,7 | 5 таблеток (500/125 мг) |

Таблицы 3 и 4 содержат указания по дозированию препарата ЛОПИРИТА® 100/25 мг в зависимости от массы тела.

Таблица 3

| Принципы дозирования для детей по массе тела без одновременного применения эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира | |
|--|---|
| Масса тела (кг) | Рекомендуемое количество таблеток по 100/25 мг при приеме два раза в день |
| От 7 до < 15 кг | Прием таблеток не рекомендуется. Следует применять раствор для приема внутрь. |
| От 15 до 25 кг | 2 таблетки (200/50 мг) |
| > 25 до 30 кг | 3 таблетки (300/75 мг) |
| > 35 | 4* таблетки (400/100 мг) |
| * Альтернативно, пациентам, которые могут проглотить большую таблетку, можно применять две таблетки 200/50 мг | |

Таблица 4

| Принципы дозирования для детей по массе тела при одновременном применении эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира | |
|---|---|
| Масса тела (кг) | Рекомендуемое количество таблеток по 100/25 мг при приеме два раза в день |
| От 7 до < 15 кг | Прием таблеток не рекомендуется. Следует применять раствор для приема внутрь. |
| От 15 до 20 кг | 2 таблетки (200/50 мг) |
| > 20 до 30 кг | 3 таблетки (300/75 мг) |
| > 30 до 45 кг | 4* таблетки (400/100 мг) |
| > 45 кг | 5 таблеток (500/125 мг) |
| * Альтернативно, пациентам, которые могут проглотить большую таблетку, можно применять две таблетки 200/50 мг | |

Применение во время беременности и в послеродовом периоде

По данным ряда клинических исследований коррективная доза лопинавира/ритонавира во время беременности и в послеродовой период не требуется.

Применение лопинавира/ритонавира один раз в день противопоказано у беременных женщин в связи с недостаточностью фармакокинетических и клинических данных (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Взрослые пациенты

Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом лопинавира/ритонавира, являлись диарея, тошнота, рвота, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. Диарея, тошнота и рвота могут возникать уже в начале терапии, в то время как гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия могут развиваться позднее.

Для оценки частоты развития нежелательных явлений использована следующая классификация Всемирной организации здравоохранения: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ и

< 1/10, нечасто $\geq 1/1000$ и < 1/100, редко $\geq 1/10000$ и < 1/1000, частота неизвестна).

Со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности, в том числе крапивница и ангионевротический отек; нечасто – синдром восстановления иммунитета.

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

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – желтуха.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, мигрень, бессонница, нейропатия, периферическая нейропатия, головокружение, тревожность; нечасто – агевзия, дисгевзия, судороги, тремор, цереброваскулярные нарушения, нарушение сна, снижение либидо.

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

Со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки: часто – сыпь, в том числе макулопапулезная, дерматит, экзема, себорейя, усиленное потоотделение в ночное время, зуд; нечасто – алопеция, капиллярит, васкулит; частота неизвестна – липодистрофия и перераспределение подкожно-жировой клетчатки.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто – скелетно-мышечная боль, в том числе артралгия и боль в спине, миалгия, мышечная слабость, спазмы мышц; нечасто – рабдомиолиз, остеонекроз.

Метаболические нарушения и нарушения со стороны эндокринной системы: часто – гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение массы тела, снижение аппетита, сахарный диабет; нечасто – повышение массы тела, лактатацидоз, повышение аппетита, мужской гипогонадизм; частота неизвестна – инсулинорезистентность.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – почечная недостаточность; редко – гематурия, нефрит.

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

Со стороны системы крови и кроветворных органов: редко – анемия, лейкопения, нейтропения, лимфаденопатия.

Со стороны органов чувств: нечасто – вестибулярное головокружение, шум в ушах, нарушение зрения.

Инфекционные заболевания: очень часто – инфекции верхних дыхательных путей; часто –

инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки, в том числе целлюлит, фолликулит и фурункулез.

Общие расстройства: часто – слабость, астения.

Лабораторные показатели: увеличение концентрации глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина, общего билирубина, триглицеридов, повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), липазы, амилазы, креатинфосфокиназы, снижение концентрации неорганического фосфора, гемоглобина, снижение клиренса креатинина.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром Кушинга был отмечен у пациентов, получающих ритонавир и принимающих интраназально или ингаляционно флутиказона пропионат. Данный эффект потенциально может иметь место и в случае применения других кортикостероидов, метаболизирующихся посредством цитохрома Р450, например, будесонидом.

Повышение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миозит, а также в редких случаях рабдомиолиз были зафиксированы при лечении ингибиторами протеаз, особенно в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

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

Были отмечены случаи остеонекроза, в особенности у пациентов с факторами риска в анамнезе, прогрессирующей ВИЧ-инфекцией или после продолжительного применения антиретровирусной терапии. Частота их возникновения неизвестна. Информацию о перераспределении подкожно-жировой клетчатки см. раздел «Особые указания».

Метаболические показатели

Вес, а также концентрации липидов и глюкозы в плазме крови могут повыситься во время антиретровирусной терапии.

Дети

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

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

При применении лопинавира/ритонавира были также зарегистрированы отдельные случаи гепатита, токсического эпидермального некролиза, синдрома Стивенса-Джонсона,

мультиформной экссудативной эритемы и брадиаритмии.

Передозировка

В настоящее время клинический опыт острой передозировки лопинавиром/ритонавиром у людей ограничен. Специфического антидота не существует. Лечение состоит из мероприятий, направленных на поддержание жизнеобеспечения организма, включая контроль основных показателей жизнедеятельности и наблюдение за клиническим состоянием пациента. При необходимости удаляют неабсорбированный лекарственный препарат с помощью промывания желудка и назначают активированный уголь. Так как лопинавир/ритонавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, то применение диализа нецелесообразно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лопинавир/ритонавир *in vitro* и *in vivo* является ингибитором изофермента СYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов, в основном метаболизируемых изоферментом СYP3A (например, дигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессанты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5)), может привести к увеличению плазменных концентраций этих препаратов, терапевтическое или побочное действие которых может усилиться или продлиться. У препаратов, которые активно метаболизируются изоферментом СYP3A и имеют высокий пресистемный метаболизм, при приеме одновременно с лопинавиром/ритонавиром более часто наблюдается значительное увеличение AUC (более чем трехкратное).

Лопинавир/ритонавир в клинически значимых концентрациях не ингибирует изоферменты СYP2D6, СYP2C9, СYP2C19, СYP2E1, СYP2B6 или СYP1A2.

In vivo было показано, что лопинавир/ритонавир индуцирует свой собственный метаболизм и усиливает биотрансформацию некоторых других препаратов, которые подвергаются глюкуронированию и метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P450 (включая изоферменты СYP2C9 и СYP2C19).

Это может привести к снижению концентрации в плазме крови и уменьшению эффективности совместно применяемых лекарственных препаратов. Препараты, которые противопоказаны именно по причине нежелательного взаимодействия и возможности развития серьезных побочных эффектов, перечислены в разделе «Противопоказания».

Лопинавир/ритонавир метаболизируется под действием изофермента СYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов, индуцирующих изофермент СYP3A, может уменьшить плазменные концентрации лопинавира и снизить его терапевтический эффект, хотя эти изменения не были отмечены при одновременном применении с кетоконазолом. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и других препаратов, которые ингибируют изофермент СYP3A, может увеличить плазменные концентрации лопинавира.

Препараты для лечения ВИЧ

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Ставудин и ламивудин

Не наблюдалось изменений фармакокинетики лопинавира при одновременном применении лопинавира/ритонавира со ставудином и ламивудином по сравнению с монотерапией лопинавиром/ритонавиром.

Диданозин

Диданозин рекомендуется принимать натощак.

Так как таблетки лопинавира/ритонавира принимаются независимо от приема пищи, совместное их применение с диданозином возможно за час до или спустя два часа после приема пищи.

Зидовудин и абакавир

Лопинавир/ритонавир индуцирует глюкуронирование, поэтому препарат может снизить концентрации зидовудина и абакавира в плазме крови. Клиническое значение этого потенциального взаимодействия неизвестно.

Тенофовир

Исследование показало, что лопинавир/ритонавир увеличивает концентрацию тенофовира в плазме крови. Механизм этого взаимодействия неизвестен. У пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир и тенофовир, следует проводить мониторинг возможности возникновения связанных с тенофовиром побочных эффектов, включая нарушение функции почек.

Другие НИОТ

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

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Невирапин

Не отмечалось изменений фармакокинетики лопинавира у здоровых взрослых пациентов во время одновременного применения невирапина и лопинавира/ритонавира. Результаты исследования с участием ВИЧ-положительных пациентов детского возраста показали уменьшение концентраций лопинавира во время одновременного применения с невирапином. Предположительно, лекарственное взаимодействие невирапина и лопинавира/ритонавира у ВИЧ-положительных взрослых пациентов может быть сходным с таковым у детей (возможно снижение концентрации лопинавира). Клиническое значение данного фармакокинетического взаимодействия неизвестно.

Пациентам, у которых ранее проводилась антиретровирусная терапия или у которых имеются фенотипические или генотипические признаки значительного снижения чувствительности к лопинавиру, при одновременном применении лопинавира/ритонавира с

невирапином может потребоваться повышение дозы лопинавира/ритонавира до 500/125 мг два раза в день.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с невирапином один раз в день противопоказано.

Эфавиренз

При увеличении дозы таблеток лопинавира/ритонавира до 500/125 мг (в пересчете на необходимое количество таблеток) дважды в день, у пациентов, ранее принимавших ингибиторы протеазы ВИЧ, концентрация лопинавира в плазме крови была схожей с таковой при применении лопинавира/ритонавира по 400/100 мг дважды в день без эфавиренза. Увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 600/150 мг (три таблетки 200/50 мг или шесть таблеток 100/25 мг) дважды в день при одновременном применении с эфавирензом увеличивало концентрацию лопинавира и ритонавира в плазме приблизительно на 36 % и 56-92 % соответственно по сравнению с дозой лопинавира/ритонавира 400/100 мг (две таблетки 200/50 мг или четыре таблетки 100/25 мг) при приеме дважды в день без эфавиренза (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Одновременное применение лопинавира/ритонавира как с эфавирензом, так и с невирапином один раз в день противопоказано.

Делавирдин

Делавирдин способен увеличивать концентрацию лопинавира в плазме крови.

Этравирин

Применение лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг (две таблетки 200/50 мг или четыре таблетки 100/25 мг) два раза в день с этравиринем ведет к снижению AUC, C_{min} и C_{max} этравиринина на 35 %, 45 % и 30 % соответственно. При этом C_{min} лопинавира снижается на 20 %, а AUC и C_{max} остаются неизменными.

Коррекции дозы лопинавира/ритонавира не требуется.

Рилпивирин

Применение лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг (две таблетки 200/50 мг или четыре таблетки 100/25 мг) два раза в день с рилпивиринем ведет к увеличению AUC, C_{min} и C_{max} рилпивиринина на 52 %, 74 %, 29 % соответственно. При этом C_{min} лопинавира снижается на 11 %, а AUC и C_{max} остаются неизменными. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и рилпивиринина приводит к увеличению концентрации рилпивиринина в плазме крови, однако коррекции дозы лопинавира/ритонавира не требуется.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Ампренавир

Лопинавир/ритонавир может увеличивать концентрацию ампренавира в плазме крови

(прием ампренавира в дозе 750 мг дважды в день плюс лопинавир/ритонавир ведет к увеличению AUC, схожей C_{max} , увеличению C_{min} относительно ампренавира в дозе 1200 мг дважды в день). Одновременное применение лопинавира/ритонавира и ампренавира приводит к снижению концентрации лопинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение лопинавира/ритонавира один раз в день с ампренавиром противопоказано.

Фосампренавир

Исследование показало, что одновременное применение лопинавира/ритонавира (533/133 мг 2 раза в сутки) у пациентов с предшествующей терапией ингибиторами протеазы с фосампренавиром (в дозе 1400 мг 2 раза в сутки) значительно снижает концентрации фосампренавира в крови, и возрастает риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ и повышения уровня триглицеридов в крови. Повышение противовирусной эффективности в таком случае не наблюдалось в сравнении со стандартным режимом дозирования фосампренавира/ритонавира.

Одновременное применение противопоказано.

Индинавир

Лопинавир/ритонавир может увеличивать концентрации индинавира (применение индинавира в дозе 600 мг два раза в день с одновременным применением лопинавира/ритонавира приводит к снижению C_{max} , увеличению C_{min} и схожей AUC по сравнению с приемом индинавира три раза в день в дозе 800 мг). Возможна необходимость снижения дозы индинавира при одновременном применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг (две таблетки 200/50 мг или четыре таблетки 100/25 мг) дважды в день. Прием лопинавира/ритонавира один раз в день в комбинации с индинавиром не был изучен.

Нелфинавир

Лопинавир/ритонавир может увеличить концентрации нелфинавира и метаболита нелфинавира M8 (применение нелфинавира в дозе 1000 мг дважды в день с одновременным применением лопинавира/ритонавира ведет к схожей AUC, схожей C_{max} , увеличению C_{min} по сравнению с приемом нелфинавира 1250 мг дважды в день). Одновременное применение лопинавира/ритонавира и нелфинавира приводит к снижению концентрации лопинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Одновременное применение лопинавира/ритонавира один раз в день с нелфинавиром противопоказано.

Ритонавир

При одновременном применении лопинавира/ритонавира с дополнительными 100 мг ритонавира два раза в день AUC лопинавира увеличилась на 33 %, C_{min} увеличилась на 64 % по сравнению с применением лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг (две таблетки 200/50 мг или четыре таблетки 100/25 мг) два раза в день.

Саквинавир

Лопинавир/ритонавира увеличивает концентрацию саквинавира (применение саквинавира 800 мг дважды в день в сочетании с лопинавиром/ритонавиром ведет к увеличению AUC, C_{max} и C_{min} по сравнению с приемом саквинавира 1200 мг три раза в день). Дозы саквинавира при одновременном с лопинавиром/ритонавиром в дозе 400/100 мг (две таблетки 200/50 мг или четыре таблетки 100/25 мг) дважды в день, возможно, должна быть снижена. Прием лопинавира/ритонавира один раз в день в комбинации с саквинавиром изучен не был.

Типранавир

При одновременном применении типранавира (500 мг два раза в день) с ритонавиром (200 мг два раза в день) и лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг (две таблетки 200/50 мг или четыре таблетки 100/25 мг) два раза в день) происходит снижение AUC и C_{min} лопинавира на 55 % и 70 % соответственно. Одновременный прием лопинавира/ритонавира и типранавира с низкой дозой ритонавира противопоказан.

Ингибиторы протеазы вируса гепатита С

Телапревир

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с теллапревиром приводит к снижению равновесной концентрации теллапревира без изменения равновесной концентрации лопинавира.

Одновременное применение не рекомендуется.

Боцепревир

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиrom приводит к снижению равновесных концентраций боцепревира и лопинавира в плазме крови. Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиrom противопоказано.

Симепревир

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

Противовирусные препараты – ингибиторы хемокинового рецептора CCR5

Маравирок

Одновременное применение маравирока с лопинавиром/ритонавиром приводит к увеличению концентрации маравирока в плазме крови. При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром в дозе 400/100 мг (две таблетки 200/50 мг или четыре таблетки 100/25 мг) два раза в день доза маравирока должна быть снижена. Подбор дозы маравирока должен производиться в соответствии с его инструкцией по применению.

Ингибиторы интегразы

Ралтегравир

При одновременном применении ралтегравира и лопинавира/ритонавира не происходило

изменения AUC и C_{\max} ралтегравира. Наблюдалось снижение C_{12} ралтегравира на 30 %.

Фармакокинетические параметры лопинавира не изменялись. При одновременном применении лопинавира/ритонавира с ралтегравиром коррекция дозы лопинавира/ритонавира не требуется.

Другие препараты

Наркотические анальгетики

Фентанил

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A4, возможно повышение концентрации фентанила в плазме крови.

При одновременном применении лопинавира/ритонавира и фентанила необходимо внимательно контролировать терапевтические и побочные эффекты (включая угнетение дыхания).

Антиаритмические средства

Бепридил, лидокаин и хинидин

При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром могут увеличиться концентрации данных препаратов в плазме крови. Необходима осторожность при применении данных препаратов и контроль терапевтических концентраций, если возможно.

Дронедарон

При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром могут увеличиться концентрации дронедафона. Одновременное применение с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Дигоксин

В литературных источниках имеются сведения о том, что одновременное применение ритонавира (300 мг каждые 12 часов) и дигоксина приводило к значительному увеличению концентрации дигоксина в плазме крови. Необходимо соблюдать осторожность при применении лопинавира/ритонавира одновременно с дигоксином и контролировать концентрации дигоксина в плазме крови. Следует соблюдать особую осторожность при назначении лопинавира/ритонавира у пациентов, принимающих дигоксин, из-за сильного ингибирующего эффекта ритонавира на Р-гликопротеин и вызванного этим значительного увеличения концентрации дигоксина.

У пациентов, начавших прием дигоксина во время терапии лопинавиром/ритонавиром, увеличение концентрации дигоксина может быть менее значительным.

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

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

Противоопухолевые средства (например, дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин)

Возможно увеличение их сывороточных концентраций при применении одновременно с лопинавиром/ритонавиром, что может привести к усилению побочных эффектов, обычно связываемых с приемом данных противоопухолевых препаратов.

Доза нилотиниба и дазатиниба должна подбираться в соответствии с инструкциями по применению данных препаратов.

Антикоагулянты

Возможно влияние на концентрацию варфарина в плазме крови при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется контролировать МНО (международное нормализованное отношение).

Ривароксабан

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

Противосудорожные средства (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин)

Известно, что эти препараты индуцируют изофермент CYP3A4 и, таким образом, могут уменьшить концентрацию лопинавира в плазме крови. Одновременное применение лопинавира/ритонавира один раз в день в комбинации с фенобарбиталом, фенитоином или карбамазепином противопоказано.

Кроме того, одновременное применение фенитоина и лопинавира/ритонавира приводит к умеренному уменьшению равновесных концентраций фенитоина.

Следует контролировать концентрации фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Ламотриджин и вальпроевая кислота

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

Пациенты, которые начинают или прекращают прием лопинавира/ритонавира и одновременно принимают поддерживающую дозу ламотриджина: возможно потребуются увеличение дозы ламотриджина в случае если лопинавир/ритонавир был назначен дополнительно. В случае, если лопинавир/ритонавир был отменен, дозу ламотриджина необходимо уменьшить. Следует проводить мониторинг концентрации ламотриджина в плазме крови до начала совместного применения с лопинавиром/ритонавиром, в течение

первых 2 недель совместного приема или в течение 2 недель после отмены лопинавира/ритонавира для определения необходимости коррекции дозы ламотриджина.

Для пациентов, которые уже принимают лопинавир/ритонавир и начинают дополнительно принимать ламотриджин, не требуется коррекция дозы ламотриджина.

Антидепрессанты

Бупропион

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

Тразодон

Одновременное применение ритонавира и тразодона может привести к увеличению концентрации тразодона в плазме крови. Наблюдались побочные эффекты: тошнота, головокружение, снижение артериального давления и обморок. Применять тразодон с ингибитором изофермента CYP3A4, таким как лопинавир/ритонавир, следует с осторожностью и необходимо рассмотреть снижение дозы тразодона.

Антипсихотические средства

Кветиапин, блонансерин и пимозид

Так как лопинавир/ритонавир является ингибитором изофермента CYP3A, концентрация кветиапина, блонансерина и пимозиды в плазме крови может увеличиваться. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов кветиапин, блонансерин и пимозид противопоказано.

Снотворные средства

Мидазолам для приема внутрь и триазолам

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация мидазолама и триазолама в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск возникновения выраженного седативного эффекта и дыхательной недостаточности. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов мидазолам и триазолам противопоказано.

Мидазолам для парентерального применения

С осторожностью следует применять лопинавир/ритонавир и мидазолам для парентерального введения. Терапия мидазоламом должна быть проведена в отделении интенсивной терапии или аналогичных условиях, которые могут обеспечить клинический контроль и соответствующее медицинское оборудование в случае угнетения дыхания и/или продолжительной седации. Коррекция дозы мидазолама необходима в случае применения более одной инъекции.

Стимуляторы моторики ЖКТ, в том числе рвотные средства

Цизаприд

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация цизаприда в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск возникновения тяжелых форм аритмий. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и цизаприда противопоказано.

β2-адреномиметики

Салметерол

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация салметерола в плазме крови может увеличиваться. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и салметерола может привести к увеличению риска возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения и синусовая тахикардия.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира и салметерола противопоказано.

α1-адреноблокаторы

Алфузозин

Так как лопинавир/ритонавира ингибирует изофермент CYP3A, концентрация алфузозина в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск развития тяжелой артериальной гипотензии. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и алфузозина противопоказано.

Антиаритмические средства

Амиодарон

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация амиодарона в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск развития аритмий и других побочных реакций, ассоциированных с применением амиодарона. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и амиодарона противопоказано.

Алкалоиды спорыньи

Эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация эрготамина, дигидроэрготамина, эргометрина и метилэргометрина в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск токсического эффекта алкалоидов спорыньи включая вазоспазм и ишемию. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и алкалоидов спорыньи противопоказано.

Противогрибковые средства

Сывороточные концентрации кетоконазола и итраконазола могут повыситься под влиянием лопинавира/ритонавира. Применение кетоконазола и итраконазола в высоких дозах (более 200 мг/сут) совместно с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Вориконазол

Исследование показало, что одновременное применение ритонавира в дозе 100 мг каждые 12 часов снижает равновесную AUC вориконазола в среднем на 39 %. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и вориконазола противопоказано.

Препараты для лечения подагры

Совместное применение лопинавира/ритонавира с колхицином у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью противопоказано из-за возможного увеличения риска развития побочных эффектов, в том числе угрожающих жизни, связанных с действием колхицина, таких как нервно-мышечная токсичность (включая рабдомиолиз). Необходимо снижение дозы колхицина или прерывание терапии колхицином у пациентов с нормальной функцией почек или печени, если требуется терапия лопинавиром/ритонавиром. Более подробная информация содержится в инструкции по применению колхицина.

Антибактериальные средства

Лопинавир/ритонавир может вызвать умеренное повышение AUC кларитромицина. У пациентов с нарушением функции почек (при КК < 30 мл/мин) или печени следует рассмотреть возможность уменьшения дозы кларитромицина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Таким образом следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина и лопинавира/ритонавира у пациентов с нарушением функции печени и почек.

Фузидиевая кислота

Так как лопинавир/ритонавир является ингибитором изофермента CYP3A, концентрация фузидиевой кислоты в плазме крови может увеличиваться.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с фузидиевой кислотой противопоказано в связи с повышенным риском развития побочных эффектов, связанных с применением фузидиевой кислоты, в частности, острым некрозом скелетных мышц. При использовании фузидиевой кислоты для лечения костно-суставных инфекций в случаях, когда ее совместное применение с лопинавиром/ритонавиром неизбежно, необходимо проводить тщательный мониторинг побочных эффектов, возникающих со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.

Противотуберкулезные препараты

Рифабутин

При одновременном применении рифабутина и лопинавира/ритонавира в течение десяти дней C_{max} и AUC рифабутина (неизмененное лекарственное вещество и активный 25-О-дезацетил метаболит) увеличились в 3,5 и в 5,7 раз, соответственно. На основании этих данных рекомендуется уменьшение дозы рифабутина на 75 % (то есть прием 150 мг через день или три раза в неделю) при применении с лопинавиром/ритонавиром. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы рифабутина. В связи с возможным усилением действия рифабутина необходимо тщательно контролировать связанные с рифабутином

побочные эффекты (включая нейтропению и увеит). Возможно потребуется дальнейшее снижение дозы рифабутина. Снижение дозы рифабутина до 150 мг 2 раза в неделю рекомендуется для пациентов, которые не переносят дозу 150 мг 3 раза в неделю. Следует иметь в виду, что режим дозирования 150 мг 2 раза в неделю может не обеспечить оптимального терапевтического действия рифабутина, что может привести к развитию резистентности и неэффективности лечения. Изменение дозы лопинавира/ритонавира не требуется.

Рифампицин

Совместное применение лопинавира/ритонавира в стандартной дозе с рифампицином противопоказано, так как снижение концентрации лопинавира может привести к значимому снижению его терапевтического действия. Разрешается коррекция дозы лопинавира/ритонавира 400 мг/400 мг (т.е. лопинавир/ритонавир 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки в целях компенсации изофермента CYP3A4-индуцирующего эффекта рифампицина. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны ЖКТ. Таким образом, без крайней необходимости рекомендуется избегать применения данной комбинации лекарственных средств. В случае применения комбинации лопинавира/ритонавира в скорректированной дозе 400 мг/400 мг 2 раза в сутки и рифампицина необходим тщательный мониторинг безопасности и эффективности. Увеличение дозы лопинавира/ритонавира необходимо проводить только после начала применения рифампицина.

Бедаквилин

Данные исследования на здоровых добровольцах показывают, что при применении 400 мг бедаквилина однократно и лопинавира/ритонавира 400/100 мг два раза в день в течение 24 дней AUC бедаквилина увеличилась на 22 %. Бедаквилин должен применяться с осторожностью вместе с лопинавиром/ритонавиром, и только в случае, если польза от совместного применения превышает потенциальный риск развития побочных реакций (см. раздел «Особые указания» и «С осторожностью»).

Деламанид

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

Противопаразитарные средства

Возможно уменьшение терапевтической концентрации атовахона при одновременном

применении с лопинавиром/ритонавиром. Может потребоваться увеличение дозы атовакона.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Дексаметазон может вызвать повышение активности изофермента CYP3A4 и снижение концентраций лопинавира. Необходимо проводить мониторинг противовирусной активности во время применения дексаметазона одновременно с лопинавиром/ритонавиром.

Флутиказон, будесонид, триамцинолон

Одновременное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона (в ингаляционной, инъекционной или интраназальной форме) может значительно увеличить плазменные концентрации флутиказона и снизить сывороточные концентрации кортизола. Применять следует с осторожностью. Рекомендуется рассмотреть альтернативы флутиказону, особенно при необходимости длительного применения.

При одновременном применении ритонавира с интраназальными и ингаляционными формами флутиказона и будесонида сообщалось о системных эффектах ГКС, включая синдром Иценко-Кушинга и угнетение функции коры надпочечников.

Совместное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона, а также других ГКС, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, не рекомендуется.

При одновременном применении лопинавира/ритонавира и любого из вдыхаемых или вводимых через нос ГКС следует проявлять особую осторожность.

Следует рассматривать возможность уменьшения дозы ГКС при тщательном контроле местных и общих реакций или переход на ГКС, который не является субстратом для изофермента CYP3A4 (например, беклометазон), альтернативные применению флутиказона, будесонида и инъекционной формы триамцинолона, особенно при длительном применении (см. раздел «Особые указания»). В случае прекращения терапии ГКС следует проводить постепенное снижение дозы в течение длительного периода.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (например, фелодипин, нифедипин, никардипин)

Может наблюдаться увеличение сывороточных концентраций данных препаратов при совместном применении лопинавира/ритонавира. Необходимо проводить клинический мониторинг при совместном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Ингибиторы ФДЭ-5

Особую осторожность следует соблюдать при применении силденафила и тадалафила для лечения эректильной дисфункции у пациентов, принимающих лопинавир/ритонавира, поскольку при одновременном приеме этих препаратов можно ожидать значительного повышения их концентраций и развития побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия и длительная эрекция.

Аванафил

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с аванафилом, как ожидается,

приводит к значительному увеличению концентрации аванафила в сыворотке крови. Одновременное применение аванафила и лопинавира/ритонавира противопоказано.

Силденафил

Применять силденафил для лечения эректильной дисфункции следует с осторожностью в пониженных дозах (25 мг каждые 48 часов) и чаще контролировать побочные эффекты.

Применение силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии при одновременном применении лопинавира/ритонавира противопоказано.

Тадалафил

Применение тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии при одновременном применении лопинавира/ритонавира противопоказано.

Применять тадалафил для лечения эректильной дисфункции следует с осторожностью в пониженных дозах (не более 10 мг каждые 72 часа) и чаще контролировать побочные эффекты.

Варденафил

Одновременное применение варденафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Лекарственные препараты на основе лекарственных растений

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

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

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы

Лопинавир/ритонавир может вызвать значительное повышение плазменных концентраций ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4, таких как ловастатин и симвастатин. Увеличение концентраций этих препаратов может привести к развитию миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому их сочетание с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. Метаболизм розувастатина менее зависим от изофермента CYP3A4. Вместе с лопинавиром/ритонавиром розувастатин следует применять с осторожностью в минимальных дозах. Применение аторвастатина с

лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

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

Иммунодепрессанты

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

Антигистаминные препараты

Астемизол и терфенадин

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация астемизола и терфенадина в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск возникновения тяжелых форм аритмий. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов астемизол и терфенадин противопоказано.

Метадон

Известно, что лопинавир/ритонавир снижает плазменные концентрации метадона. Рекомендуется контроль плазменных концентраций метадона.

Бупренорфин

Бупренорфин в дозе 16 мг 1 раз в день не требует изменения дозы.

Пероральные контрацептивы или противозачаточные средства в форме пластыря

Так как концентрация этинилэстрадиола в плазме крови может быть снижена при одновременном применении лопинавира/ритонавира и эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов или противозачаточных средств в форме пластыря, следует применять альтернативные или дополнительные меры контрацепции.

Сосудорасширяющие средства

При одновременном применении бозентана в сочетании с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось увеличение C_{max} и AUC бозентана в 6 и 5 раз, соответственно. Следует соблюдать осторожность при совместном применении бозентана и лопинавира/ритонавира. При одновременном применении необходимо мониторировать эффективность противовирусной терапии и побочные действия, характерные для бозентана, особенно в течение первой недели совместного применения. Назначение и подбор дозы бозентана должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению.

Клинически значимое взаимодействие не ожидается

Проведенные исследования не выявили клинически значимого взаимодействия

лопинавира/ритонавира с дезипрамином, ралтегравиром, омепразолом и ранитидином.

С учетом сведений о метаболизме не ожидается клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с флувастатином, дапсоном, триметопримом/сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом у пациентов с нормальной функцией почек и печени.

Особые указания

Нарушение функции печени

Лопинавир/ритонавир в основном метаболизируется в печени. В связи с этим следует соблюдать осторожность при назначении лопинавира/ритонавира пациентам с легкой и средней степени тяжести нарушением функции печени. Применение лопинавира/ритонавира противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что у ВИЧ-положительных пациентов с гепатитом С и легким или средней степени тяжести нарушением функции печени возможно увеличение концентрации лопинавира в плазме крови примерно на 30 %, а также снижение его связывания с белками плазмы крови. При наличии у пациента гепатита В или С или значительного увеличения активности аминотрансфераз перед началом лечения повышен риск дальнейшего их увеличения.

У пациентов с уже имеющимися нарушениями со стороны печени, включая хронические гепатиты, наблюдается повышенная частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. В связи с этим необходимо проводить тщательный мониторинг в соответствии со стандартной клинической практикой. В случае ухудшения состояния пациентов терапия лопинавиром/ритонавиром должна быть отменена. ВИЧ-инфицированные пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, находятся в группе повышенного риска развития серьезных и потенциально смертельных побочных эффектов. Они обычно наблюдались у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и сопутствующим хроническим гепатитом или циррозом печени, получавших избыточную лекарственную терапию. Причинно-следственная связь таких случаев с терапией лопинавиром/ритонавиром не установлена.

Были зарегистрированы случаи повышения активности «печеночных» трансаминаз при одновременном повышении концентрации билирубина или без такового в течение семи дней после начала приема лопинавира/ритонавира в сочетании с другими противовирусными препаратами. В некоторых случаях нарушение функции печени были серьезными, однако причинно-следственная связь таких случаев с терапией лопинавиром/ритонавиром не установлена.

В подобных ситуациях целесообразно чаще контролировать активность АСТ/АЛТ, особенно в первые месяцы после назначения лопинавира/ритонавира.

Нарушение функции почек

Поскольку почечный клиренс лопинавира и ритонавира незначителен, у пациентов с

почечной недостаточностью не ожидается увеличение их концентрации в плазме крови. Так как лопинавир и ритонавир активно связываются с белками плазмы крови, маловероятно, что они будут значительно удаляться при гемодиализе или перитонеальном диализе.

Сахарный диабет/гипергликемия

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

Панкреатит

У пациентов, получавших лопинавир/ритонавир, наблюдали развитие панкреатита, в том числе на фоне появления выраженной гипертриглицеридемии. Зарегистрированы случаи с летальным исходом. Хотя связь этого побочного эффекта с лопинавиром/ритонавиром не установлена, тем не менее, значительное повышение концентрации триглицеридов является фактором риска панкреатита. У пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией повышен риск развития гипертриглицеридемии и панкреатита, а у пациентов с панкреатитом в анамнезе повышен риск его обострения во время лечения лопинавиром/ритонавиром.

Пациенты, у которых наблюдаются следующие симптомы: тошнота, рвота, боль в животе или отклонения лабораторных показателей (например, повышение активности липазы или амилазы), должны быть обследованы, и в случае подтверждения диагноза панкреатит лечение лопинавиром/ритонавиром должно быть прекращено.

Резистентность/перекрестная резистентность

При изучении ингибиторов протеазы ВИЧ наблюдали перекрестную резистентность различной степени выраженности. В настоящее время изучается влияние лопинавира/ритонавира на эффективность последующей терапии другими ингибиторами протеазы.

Гемофилия

У пациентов с гемофилией типа А и В при лечении ингибиторами протеазы описаны случаи кровотечений, включая спонтанное образование подкожных гематом и развитие гемартроза. Некоторым пациентам назначали дополнительные дозы фактора VIII. Более чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеазы удалось продолжить или возобновить. Причинно-следственная связь или механизм развития подобных нежелательных явлений при лечении ингибиторами протеазы не установлены.

Удлинение интервала PR

На фоне приема лопинавира/ритонавира у некоторых пациентов отмечалось умеренное бессимптомное удлинение интервала PR. Сообщалось о редких случаях атриовентрикулярной блокады II и III степени при приеме лопинавира/ритонавира у пациентов с органическими заболеваниями сердца и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир). У таких пациентов лопинавир/ритонавир следует применять с осторожностью.

Электрокардиограмма

Интервал QTcF (с коррекцией по формуле Fridericia) оценивали в рандомизированном, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с активным контролем (моксифлоксацин 400 мг один раз в день) с участием 39 здоровых взрослых добровольцев. Производилось 10 измерений в течение 12 часов на 3 день исследования. Максимальное стандартное отклонение QTcF по сравнению с плацебо составило 3,6 (6,3) мс и 13,1 (15,8) мс для доз 400/100 мг два раза в день и 800/200 мг два раза в день лопинавира/ритонавира, соответственно. Изменения, наблюдавшиеся при использовании вышеуказанных двух схем дозирования, были приблизительно в 1,5 и 3 раза выше, чем наблюдавшиеся при приеме рекомендуемых доз лопинавира/ритонавира один раз в день или два раза в день в равновесном состоянии. Ни у кого из добровольцев не было зарегистрировано увеличение интервала QTcF > 60 мс по сравнению с исходным значением; интервал QTcF не превышал потенциально клинически значимый порог в 500 мс.

В данном исследовании на 3-й день у добровольцев, принимавших лопинавир/ритонавир, было также отмечено умеренное увеличение интервала PR. Максимальный интервал PR составлял 286 мс; не наблюдалось развития предсердно-желудочковой блокады II или III степени.

Перераспределение жира

На фоне антиретровирусной терапии наблюдалось перераспределение/накопление жира с отложением его в центральных частях тела, в области спины, шеи, появлением «горба буйвола», уменьшением жировых отложений на лице и конечностях, увеличением молочных желез и кушингоидом. Механизм и отдаленные последствия этих нежелательных явлений неизвестны. Их связь с терапией лопинавиром/ритонавиром не установлена.

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

Повышение концентрации липидов

Лечение лопинавиром/ритонавиром приводило к увеличению концентрации общего холестерина и триглицеридов. Перед началом лечения лопинавиром/ритонавиром и регулярно во время терапии следует контролировать концентрации триглицеридов и холестерина. При наличии липидных нарушений показана соответствующая терапия. Особую осторожность следует соблюдать при назначении лопинавира/ритонавира пациентам с высокими исходными концентрациями липидов в крови и нарушениями обмена липидов в анамнезе. Лечение нарушений липидного обмена следует проводить в соответствии со стандартной клинической практикой (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы»).

Синдром восстановления иммунитета

У пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, в том числе с использованием лопинавира/ритонавира, наблюдали развитие синдрома восстановления иммунитета. На фоне восстановления иммунной функции в начале комбинированной терапии возможно обострение бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций (таких возбудителей, как *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус, *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*) или *Mycobacterium tuberculosis*), что может потребовать дополнительного обследования и лечения.

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

Остеонекроз

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

Применение у пожилых людей

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

Применение у детей

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

Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у детей противопоказано.

Взаимодействие

Препараты, одновременное применение которых с лопинавиром/ритонавиром противопоказано: астемизол, блонансерин, луразидон, терфенадин, мидазолам (для приема внутрь), триазолам, цизаприд, пимозид, салметерол, силденафил (только в случае его применения для лечения легочной гипертензии, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), тадалафил (только в случае его применения для лечения легочной гипертензии, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), варденафил, аванафил, вориконазол, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (ловастатин, симвастатин, аторвастатин), фосампренавир, алфузозин, ранолазин, дронедазон, фузидиевая кислота, амиодарон, кветиапин, препараты зверобоя, боцепревир, применение с кетоконазолом и итраконазолом в высоких дозах (более 200 мг/сут), применение стандартной дозы лопинавира/ритонавира с рифампицином, применение лопинавира/ритонавира и типранавира с низкой дозой ритонавира, применение лопинавира/ритонавира один раз в день в комбинации с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином, применение лопинавира/ритонавира один раз в день в комбинации с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир, симпренавир. Были зарегистрированы угрожающие жизни случаи и случаи со смертельным исходом у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, получавших терапию колхицином и сильными ингибиторами изофермента CYP3A, таким как ритонавир (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

Препараты, одновременное применение которых с лопинавиром/ритонавиром не рекомендуется: одновременное применение лопинавира/ритонавира и триамциналона в инъекционной форме, а также других ГКС, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, за исключением случаев, когда потенциальная польза от такой терапии перевешивает риск возникновения системных кортикостероидных эффектов, включая синдром Кушинга и угнетение функции коры надпочечников. Совместное применение ривароксабана и лопинавира/ритонавира может увеличить риск кровотечения.

Препараты, при одновременном применении которых с лопинавиром/ритонавиром необходимо соблюдать осторожность: верапамил, атазанавир, фенирамин, хинидин, эритромицин, кларитромицин, одновременное применение с препаратами для лечения эректильной дисфункции, а именно с силденафилом, тадалафилом, одновременное

применение с фентанилом, розувастатином, бупропионом, одновременное применение с антиаритмическими средствами, такими как бепридил, лидокаин и хинидин, одновременное применение с дикогсином, ламотриджином, вальпроевой кислотой, тразодоном, флутиказоном, бекдаквилином.

Прочие указания

Лекарственное средство ЛОПИРИТА® не является лекарством непосредственно против ВИЧ или СПИД. Хотя было доказано, что эффективная вирусная супрессия при антиретровирусной терапии значительно снижает риск передачи инфекции половым путем, нельзя исключать остаточный риск. Необходимо принимать профилактические меры в соответствии с руководствами национальных компетентных органов здравоохранения во избежание передачи инфекции. У лиц, принимающих препарат ЛОПИРИТА®, возможно развитие инфекций, ассоциированных с ВИЧ и СПИД.

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 25 мг, 200 мг + 50 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или по 30, 60 или 120 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия или без него.

По 6 или 12 контурных ячейковых упаковок или по 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия

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

Производитель

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия

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

или

ООО «Изварино Фарма», Россия

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

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Изварино Фарма», Россия

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

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54