МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004303-190517
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАЛИДАВИР®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Калидавир®

Группировочное наименование: Лопинавир + Ритонавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Действующее вещество:

Лопинавир	100 мг	200 мг
Ритонавир	25 мг	50 мг

Вспомогательные вещества:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 20,0 мг / 40,0 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) – 15,0 мг / 30,0 мг; коповидон (коллидон VA 64) – 5,5 мг / 11,0 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) – 7,0 мг / 14,0 мг; кроскармеллоза натрия – 10,0 мг / 20,0 мг; лактозы моногидрат – 70,0 мг / 140,0 мг; макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 2,5 мг / 5,0 мг; натрия стеарилфумарат – 2,5 мг / 5,0 мг; полисорбат 80 (твин-80) – 2,5 мг / 5,0 мг.

Оболочка пленочная: *Готовая водорастворимая пленочная оболочка* – 7,0 мг/ 14,0 мг (Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 74,2 %, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 14,3 %, титана диоксид – 3,5 %, тальк – 2,3 %, краситель железа оксид красный – 1,4 %, краситель железа оксид желтый – 4,3 %).

Описание

Для дозировки 100 мг + 25 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые, от светло-коричневого до коричневого цвета.

Для дозировки 200 мг + 50 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальные, двояковыпуклые, от светло-коричневого до коричневого цвета.

На изломе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: J05AE

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Препарат Калидавир®– 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 перекрёстной 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 незавершённую супрессию вируса или феномен вирусной отдачи, являющийся результатом ответной реакции на лопинавир/ритонавир и показавший нарастающую резистентность in vitro между исходным уровнем и отдачей (определённый 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 чувствительностью 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 трёх/четырёхкратное повышение концентрации 50 % ингибирования (IC_{50}) в сравнении с 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 EC_{50} 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 EC_{50} 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 учётом исходного вирусного генотипа и фенотипа, у 56 пациентов, не получивших положительного эффекта от лечения различными ингибиторами протеаз. Значение EC_{50} лопинавира на основании 56 исходных штаммов вируса превысило значение EC_{50} 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 перекрёстной резистентности к другим ингибиторам протез была проанализирована у 18 рецидивирующих штаммов, продемонстрировавших повышение резистентности к лопинавиру в течение трех исследований II Фазы и одного исследования II 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 перекрёстной 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

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 400/100 мг два раза в день средние равновесные концентрации лопинавира в плазме у ВИЧ-инфицированных больных 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

В фармакокинетическом исследовании с участием ВИЧ-положительных пациентов (n=19), при приеме 400/100 мг лопинавира/ритонавира два раза в день совместно с пищей в течение трех недель, определено среднее значение максимальной концентрации лопинавира в плазме (C_{max}) $9,8 \pm 3,7$ мкг/мл, отмечающейся спустя приблизительно четыре часа после приема препарата. Средняя равновесная концентрация перед утренней дозой составляла $7,1 \pm 2,9$ мкг/мл и минимальная концентрация в пределах интервала дозирования составляла $5,5 \pm 2,7$ мкг/мл. Площадь под 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 в организме человека не установлена.

Влияние пищи на всасывание при приеме внутрь

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 препарат Калидавир® 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 с альбумином, но имеет более высокое сродство к АКГ. В равновесном состоянии связывание лопинавира с белками плазмы остается постоянным в диапазоне зарегистрированных концентраций, создающихся после приема 400/100 мг лопинавира/ритонавира два раза в день, и является сопоставимым у здоровых добровольцев и ВИЧ-положительных пациентов.

Метаболизм

В исследованиях in vitro показано, что лопинавир преимущественно подвергается окислительному метаболизму с участием системы цитохрома Р450 гепатоцитов, в основном под воздействием изофермента CYP3A. Ритонавир – мощный ингибитор изофермента CYP3A4, который ингибирует метаболизм лопинавира, что обеспечивает повышение концентрации лопинавира в плазме крови. После однократного приема 400/100 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 Р450, что приводит к индукции его собственного метаболизма. В ходе длительного применения концентрации лопинавира перед приемом следующей дозы снижались со временем, стабилизируясь приблизительно через 10-16 дней.

Выведение

После приема 400/100 мг ^{14}C-лопинавира/ритонавира через восемь дней приблизительно 10,4 ± 2,3 % и 82,6 ± 2,5 % от принятой дозы ^{14}C-лопинавира обнаруживаются в моче и кале, соответственно. При этом неизмененный лопинавир составляет соответственно 2,2 % и 19,8 %. После длительного применения менее 3 % дозы лопинавира экскретируются в неизмененном виде через почки. Клиренс (CL/F) 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 была оценена у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию. Лопинавир/ритонавир 800/200 мг применялся в комбинации с эмтрицитабином 200 мг и тенофовиром 300 мг один раз в день ежедневно. При длительном приеме 800/200 мг лопинавира/ритонавира один раз в день в течение 4 недель во время приема пищи средняя

максимальная концентрация лопинавира в плазме (C_{max}) составила 11,8 ± 3,7 мкг/мл и достигалась приблизительно через 6 часов после приема. Средняя равновесная концентрация лопинавира перед приемом утренней дозы составляла 3,2 ± 2,1 мкг/мл, 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 пациентов

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.

Дети

Фармакокинетика лопинавира/ритонавира при приеме 300/75 мг/м^2 два раза в день и 230/57,5 мг/м^2 два раза в день была изучена в общей сложности у 53 пациентов в возрасте до 12 лет. Схема дозирования по 230/57,5 мг/м^2 два раза в день без невирапина и 300/75 мг/м^2 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/м^2 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/м^2 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 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

Лопинавир преимущественно метаболизируется и выводится печенью. Комбинированное дозирование лопинавира/ритонавира по 400/100 мг два раза в день у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С, с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести приводило к 30 %-ому увеличению AUC лопинавира и 20 %-ому увеличению C_{max} по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами с нормальной функцией печени. Связывание лопинавира с белками плазмы было ниже при легкой и средней степени печеночной недостаточности по сравнению с контрольными

группами (99,09 % по сравнению с 99,31 %, соответственно). Лопинавир/ритонавир не был изучен у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (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 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400/100 мг лопинавир/ритонавир 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-й 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 старше 3 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, 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, фузидиевая кислота (при лечении кожных инфекций), амиодарон, кветиапин.

- Одновременное применение с препаратами зверобоя, боцепревиром, симепревиром.
- Одновременное применение стандартной дозы препарата Калидавир® с рифампицином.
- Одновременное применение препарата Калидавир® и типранавира с низкой дозой ритонавира (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).
- Применение препарата Калидавир® один раз в день в комбинации с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином.
- Применение препарата Калидавир® один раз в день в комбинации с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир.
- Применение препарата Калидавир® один раз в день у детей (до 18 лет).
- Применение препарата Калидавир® один раз в день в комбинации с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир.
- Одновременное применение с кетоконазолом и итраконазолом в высоких дозах (более 200 мг/сут).
- Одновременное применение с дронедароном.
- Одновременное применение с колхицином у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью.
- Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- Вирусный гепатит В и С.
- Цирроз печени.
- Легкая 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 и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или пациенты, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир), или

препараты, удлиняющие интервал QT (фенирамин, хинидин, эритромицин, кларитромицин).

- Одновременное применение с препаратами для лечения эректильной дисфункции, а именно с силденафилом (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), тадалафилом.
- Одновременное применение с фентанилом, розувастатином, бупропионом, вдыхаемыми или вводимыми через нос глюкокортикостероидами, например, флутиказоном, будесонидом (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с антиаритмическими средствами, такими как бепридил, лидокаин и хинидин.
- Одновременное применение с дигоксином.
- Одновременное применение с ламотриджином и вальпроевой кислотой.
- Одновременное применение с бедаквилином.
- Одновременное применение с 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. Не известно, выделяется ли данный лекарственный препарат в молоко человека. Женщинам следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки препарата Калидавир® следует проглатывать целиком, не разжевывая, не разламывая или измельчая.

Взрослые

Рекомендуемая пероральная доза препарата Калидавир® составляет:

- По 400/100 мг (четыре таблетки препарата Калидавир® 100/25 мг или две таблетки препарата Калидавир® 200/50 мг) два раза в день независимо от приема пищи.
- По 800/200 мг (восемь таблеток препарата Калидавир® 100/25 мг или четыре таблетки препарата Калидавир® 200/50 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 Калидавир®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, ампренавиром или нелфинавиром необходимо увеличить дозу таблеток Калидавир® до 500/125 мг (5 таблеток по 100/25 мг) два раза в день. При одновременном применении с данными препаратами таблетки Калидавир® назначать один раз в день противопоказано.

Дети

Применение препарата Калидавир® один раз в день пациентами детского возраста противопоказано. Взрослая доза таблеток Калидавир® (400/100 мг дважды 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 м^2 и более. Для определения дозы для детей с массой тела менее 35 кг или с ППТ от 0,6 до 1,4 м^2 рекомендуется использовать приведенные ниже таблицы.

Для детей с ППТ менее 0,6 м^2 или для детей младше 3-х лет необходимо использовать лопинавир/ритонавир в лекарственной форме – раствор для приема внутрь.

Таблицы 1 и 2 содержат руководства по дозированию таблеток Калидавир® 100/25 мг, основанные на ППТ.

Таблица 1.

Принципы дозирования таблеток препарата Калидавир® 100/25 мг 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:

ППТ (м^2) = √ [Рост (см) х Масса тела (кг)] / 3600.

Таблица 2.

Принципы дозирования таблеток препарата Калидавир® 100/25 мг для детей, основанные на ППТ, при одновременном применении препаратов эфавиренз, невирапин, нелфинавир или ампренавир	
Площадь поверхности тела ($м^2$)	Рекомендуемое количество таблеток по100/25 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 руководства по дозированию таблеток препарата Калидавир® 100/25 мг по массе тела.

Таблица 3.

Принципы дозирования таблеток препарата Калидавир® 100/25 мг для детей по массе тела, без одновременного применения препаратов эфавиренз, невирапин, нелфинавир или ампренавир	
Масса тела (кг)	Количество таблеток 100/25 мг для приема 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
> 25 до 35 кг	3
>35 кг	4**
** Альтернативно, пациентам, которые могут проглотить большую таблетку, можно применять две таблетки 200/50 мг.	

Таблица 4.

Принципы дозирования таблеток препарата Калидавир® 100/25 мг для детей по массе тела, при одновременном применении препаратов эфавиренз, невирапин, нелфинавир или ампренавир	
Масса тела (кг)	Количество таблеток 100/25 мг для приема 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
> 20 до 30 кг	3
> 30 до 45 кг	4**
> 45 кг	5

**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, изменение дозы лопинавира/ритонавира во время беременности и в послеродовый период не требуется. Применение лопинавира/ритонавира один раз в день противопоказано у беременных женщин в связи с недостаточностью фармакокинетических и клинических данных.

Побочное действие

Взрослые

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 развиться позднее.

Умеренно выраженные и серьезные побочные эффекты приведены ниже с указанием частоты (очень часто >1/10; часто >1/100, но <1/10; нечасто >1/1000, но <1/100).

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 (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.

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: увеличение PR-интервала.

Со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки

Часто: сыпь, в том числе макулопапулезная, дерматит, экзема, себорея, 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.

Нечасто: гематурия, нефрит.

Со стороны репродуктивной системы

Часто: эректильная дисфункция, аменорея, меноррагия.

Со стороны системы крови и кроветворных органов

Часто: анемия, лейкопения, нейтропения, лимфаденопатия.

Со стороны органов чувств

Нечасто: вестибулярное головокружение, шум в ушах, нарушение зрения.

Инфекции

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

Часто: слабость, астения.

Изменение лабораторных показателей: 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.

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.

Описание отдельных побочных эффектов

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 тяжёлым 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.

Передозировка

В настоящее время клинический опыт острой передозировки лопинавиром/ритонавиром у людей ограничен. Специального антидота не существует.

Лечение должно включать общую поддерживающую терапию, включая контроль основных показателей жизнедеятельности и наблюдение за клиническим статусом 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 CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов в основном метаболизируемых изоферментом CYP3A (например, дигидропиридиновых блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессантов и ингибиторов 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 CYP3A и имеют высокий пресистемный метаболизм, при приеме одновременно с лопинавиром/ритонавиром более часто наблюдается значительное увеличение AUC (более чем 3-кратное).

Лопинавир/ритонавир в клинически значимых концентрациях не ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2.

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 CYP2C9 и CYP2C19). 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 CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A, 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 CYP3A, 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; поэтому в комбинации с диданозином таблетки лопинавира/ритонавира следует принимать 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. Клиническое значение этого потенциального взаимодействия неизвестно.

Тенофовир

Исследование показало, что лопинавир/ритонавир увеличивает концентрацию тенофовира в плазме крови. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир и тенофовир, следует наблюдать на предмет возникновения связанных с тенофовиром побочных эффектов, включая нарушение функции почек.

Другие НИОТ

Сообщалось об увеличении активности креатинфосфокиназы (КФК), миалгии, миозите и, редко, о рабдомиолизе 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 детей показали уменьшение концентраций лопинавира во время одновременного применения с невирапином. Полагают, что влияние невирапина на ВИЧ-положительных взрослых пациентов может быть сходным с таковым у детей, что может привести к снижению концентрации лопинавира. Клиническое значение данного фармакокинетического взаимодействия неизвестно.

У пациентов, 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. Лопинавир/ритонавир в комбинации с невирапином применять один раз в день противопоказано.

Эфавиренз

Увеличение дозы таблеток лопинавира/ритонавира до 500/125 мг (две таблетки 200/50 мг + одна таблетка 100/25 мг) дважды в день не влияет на концентрацию лопинавира в плазме крови в сравнении с применением лопинавира/ритонавира по 400/100 мг дважды в день без эфавиренза. Увеличение дозы таблеток лопинавира/ритонавира до 600/150 мг (три (3) таблетки 200/50 мг) дважды в день при одновременном применении с эфавирензом увеличивало плазменную концентрацию лопинавира приблизительно на 36 % и концентрацию ритонавира приблизительно на 56-92 % по сравнению с дозой таблеток лопинавира/ритонавира 400/100 мг (две (2) таблетки 200/50 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 концентрации лопинавира в плазме крови.

Рилпивирин

При одновременном применении рилпивирина с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации рилпивирина, однако измненения дозы лопинавира/ритонавира не требуется. Назначение и подбор дозы рилпивирина должны производиться в соответствии с его инструкцией по примененению.

Этравирин

При одновременном применении этравирина с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации этравирина, однако изменения дозы лопинавира/ритонавира не требуется. Назначение и подбор дозы этравирина должны производиться в соответствии с его инструкцией по примененению.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Ампренавир

Лопинавир/ритонавир может увеличить концентрации 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 способствует снижению концентрации лопинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Фосампренавир

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

Совместный прием повышенной дозы фосампренавира (1400 мг дважды в сутки) с лопинавиром/ритонавиром (533/133 мг дважды в сутки) у пациентов, которые ранее приниали ингибиторы протеазы ВИЧ, приводило к увеличению частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и повышению концентрации триглицеридов в крови без усиления противовирусного действия, по сравнению со стандартной дозой фосампренавир/ритонавир.

Индинавир

Лопинавир/ритонавир может увеличивать концентрации индинавира (при сочетании индинавира в дозе 600 мг 2 раза в день с одновременным применением лопинавира/ритонавира отмечается снижение C_{max}, увеличение C_{min} по сравнению с приемом индинавира три раза в день в дозе 800 мг, при этом AUC наблюдается схожая). Доза индинавира, возможно, должна быть уменьшена при одновременном применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг дважды в день. Прием лопинавира/ритонавира в комбинации с индинавиром один раз в день не был изучен.

Нелфинавир

Лопинавир/ритонавир может увеличить концентрации нелфинавира и метаболита нелфинавира М8 (при приеме нелфинавира в дозе 1000 мг дважды в день и лопинавира/ритонавира по сравнению с приемом нелфинавира 1250 мг дважды в день наблюдается схожая AUC, схожая C_{max} и увеличенная C_{min}). Одновременное применение лопинавира/ритонавира и нелфинавира приводит к снижению концентраций лопинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Ритонавир

При совместном 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 приемом лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг два раза в день.

Саквинавир

Лопинавир/ритонавир увеличивает концентрации саквинавира (прием 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). Доза саквинавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром 400/100 мг дважды в день, возможно, должна быть уменьшена. Прием лопинавира/ритонавира в комбинации с саквинавиром один раз в день 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 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 телапревиром приводит к снижению равновесной концентрации телапревира без изменения равновесной концентрации лопинавира. Одновременное применение телапревира и лопинавира/ритонавира не рекомендуется.

Боцепревир

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиром приводит к снижению равновесных концентраций боцепревира и лопинавира. Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиром противопоказано.

Симепревир

При одновременном применении симепревира с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации симепревира. 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 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 лопинавира/ритонавира с ралтегравиром не происходит 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 не требуется изменения дозы лопинавира/ритонавира.

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. Необходима осторожность при применении данных препаратов и контроль терапевтических концентраций, если возможно.

Дронедарон

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

Дигоксин

Анализ литературы показал, что одновременное применение ритонавира (300 мг каждые 12 часов) и дигоксина приводило к значительному увеличению концентрации дигоксина в крови. Необходимо соблюдать осторожность при применении лопинавира/ритонавира одновременно с дигоксином с контролем концентрации дигоксина в сыворотке 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 тех пациентов, которые начали прием дигоксина во время терапии лопинавиром/ритонавиром, следует ожидать менее значительное увеличение концентрации дигоксина.

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

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

Антикоагулянты

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

Ривароксабан

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

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, артериальная гипотензия и обморок. Применять тразодон с ингибитором изофермента CYP3A4, таким как лопинавир/ритонавир, следует с осторожностью и снизив дозу тразодона.

Антипсихотические средства

Кветиапин, блонансерин и пимозид

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

Противосудорожные средства *(фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин)*

Известно, что эти препараты могут индуцировать изофермент CYP3A4 и, таким образом, уменьшить концентрацию лопинавира. 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.

Для пациентов, которые начинают или прекращают принимать препарат Калидавир® во время терапии ламотриджином, следует проводить мониторинг концентрации ламотриджина в плазме крови до начала совместного применения с препаратом Калидавир®, в течение первых 2 недель совместного приема или в течение 2 недель после отмены препарата Калидавир® для определения необходимости изменения дозы ламотриджина.

Для пациентов, которые уже принимают препарат Калидавир® и начинают принимать ламотриджин, не требуется коррекция дозы ламотриджина.

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 увеличивается риск возникновения выраженного седативного эффекта и дыхательной недостаточности. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и триазолама противопоказано.

Одновременное применение мидазолама внутрь в комбинации с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. Разрешается с осторожностью применять мидазолам парентерально в комбинации с лопинавиром/ритонавиром. В последнем случае необходима госпитализация пациента в отделение интенсивной терапии и тщательное клиническое наблюдение. В случае угнетения дыхательной деятельности и/или пролонгированной седации должно быть назначено соответствующее лечение. Необходима своевременная коррекция дозы мидазолама, особенно при многократном введении.

Алкалоиды спорыньи

Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготаминн и метилэргоновин

Увеличение плазменной концентрации производных спорыньи приводит к повышению ее токсичности, включая вазоспазм и ишемию. Совместное применение с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Лекарственные средства, регулирующие двигательную функцию ЖКТ

Цизаприд

Увеличение плазменной концентрации цизаприда увеличивает риск развития тяжелой аритмии. Совместное применение с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Антигистаминные препараты

Астемизол и терфенадин

Увеличение плазменной концентрации астемизола и терфенадина увеличивает риск развития тяжелой аритмии. Совместное применение с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Бета-2-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 синусовую тахикардию.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира и салметерола противопоказано.

Альфа-1-адреноблокаторы

Алфузозин

Так как лопинавир/ритонавир 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.

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 почечной или печеночной функцией, если требуется терапия лопинавиром/ритонавиром. Более подробная информация содержится в инструкции по применению на колхицин.

Антибактериальные средства

Лопинавир/ритонавир может вызвать умеренное повышение AUC кларитромицина. У пациентов с нарушением функции печени следует уменьшить дозу кларитромицина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. У пациентов с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина < 30 мл/мин) следует уменьшать дозу 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

Одновременный прием лопинавира/ритонавира с фузидиевой кислотой приводит к увеличению концентрации фузидиевой кислоты в плазме крови. Применение фузидиевой кислоты для лечения кожных инфекций при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано.

При применении фузидиевой кислоты для лечения костно-суставных инфекций, где совместный прием с препаратом Калидавир® неизбежен, рекомендуется контролировать побочные эффекты 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 средство 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. Возможно потребуется дальнейшее снижение дозы рифабутина. В связи с возможным усилением действия рифабутина, необходимо тщательно контролировать рифабутин-ассоциированные 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 для препарата Калидавир® не требуется.

Рифампицин

Совместное применение лекарственного средства Калидавир® 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. Калидавир® в дозе 400/100 мг + ритонавир в дозе 300 мг) два 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 лопинавира/ритонавира в скорректированной дозе 400 мг/400 мг два раза в сутки одновременно с рифампицином необходим тщательный мониторинг безопасности и эффективности. Увеличение дозы препарата Калидавир® необходимо проводить после начала применения рифампицина.

Бедаквилин

В исследовании на здоровых добровольцах применялось 400 мг бедаквилина однократно и лопинавира/ритонавира 400/100 мг два раза в день в течение 24 дней, что привело к увеличению AUC бедаквилина 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 концентраций деламанида и метаболита деламанида (DM-6705). Если применение деламанида и ритонавира действительно необходимо, следует более часто мониторировать 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 атовахона.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Дексаметазон может вызвать повышение активности изофермента CYP3A4 и снижение

концентраций лопинавира. Необходимо проводить мониторинг противовирусной активности во время применения дексаметазона и лопинавира/ритонавира.

Флутиказон

Одновременное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона может значительно увеличить плазменные концентрации флутиказона и снизить сывороточные концентрации кортизола. Рекомендуется рассмотреть альтернативы флутиказону, особенно при длительном применении.

О системных эффектах глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и угнетение коры надпочечников, сообщалось при одновременном применении ритонавира с интраназальными и ингаляционными формами флутиказона и будесонида.

Совместное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона, а также других ГКС, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, таких как будесонид, не рекомендуется за исключением случаев, когда потенциальная польза от такой терапии перевешивает риск возникновения системных кортикостероидных эффектов, включая синдром Кушинга и угнетение функции коры надпочечников.

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

Следует рассматривать возможность уменьшения дозы глюкокортикостероида при тщательном контроле местных и общих реакций или переход на глюкокортикостероид, который не является субстратом для изофермента CYP3A4 (например, беклометазон).

А также, в случае прекращения терапии глюкокортикостероидом, 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 одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется проводить мониторинг терапевтических эффектов и побочных реакций при одновременном применении препаратов данной группы с лопинавиром/ритонавиром.

Ингибиторы ФДЭ-5

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

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 приеме лопинавира/ритонавира противопоказано.

Тадалафил

Применять тадалафил для лечения эректильной дисфункции следует с осторожностью в пониженных дозах (не более 10 мг каждые 72 часа) и чаще контролировать побочные эффекты. Применение тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано.

Варденафил

Одновременное применение варденафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Аванафил

При совместном применении аванафила и лопинавира/ритонавира возможно значительное повышение концентраций аванафила. Одновременное применение аванафила и лопинавира/ритонавира противопоказано.

Лекарственные препараты на основе лекарственных растений

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

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.

Розувастатин, метаболизм которого менее зависим от изофермента CYP3A4, вместе с ритонавиром/лопинавиром следует применять с осторожностью в минимальных дозах.

Совместное 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 или флувастатин.

Иммунодепрессанты

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

Метадон

Было показано, 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 концентрации этинилэстрадиола в плазме крови могут быть снижены 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. Назначение и подбор дозы бозентана должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению.

Также необходимо мониторировать эффективность противовирусной терапии и

побочные эффекты, характерные для бозентана, особенно в течение первой недели совместного применения.

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 препарата Калидавир® пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение лопинавира/ритонавира противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что у ВИЧ-позитивных пациентов с гепатитом С и нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести 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 повышения 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 трансаминаз при одновременном повышении концентрации билирубина или без такового в течение семи дней после начала приема лопинавира/ритонавира в сочетании с другими противовирусными средствами. В некоторых случаях нарушения функций 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 плазменной концентрации. 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 постмаркетинговых исследований у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ингибиторы протеазы, были зарегистрированы случаи развития и декомпенсации сахарного диабета и гипергликемии. Для лечения данных состояний в некоторых случаях приходилось назначать инсулин или пероральные гипогликемические препараты, или повышать их дозы. В некоторых случаях развивался диабетический кетоацидоз. У некоторых 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 не представляется возможным. При применении лопинавира/ритонавира у пациентов с сахарным диабетом необходимо мониторировать концентрацию глюкозы в крови.

Панкреатит

У пациентов, получавших лопинавир/ритонавир, включая пациентов, у которых наблюдалась выраженная гипертриглицеридемия, наблюдали развитие панкреатита. Зарегистрированы случаи с летальным исходом. Хотя связь этого побочного эффекта с лопинавиром/ритонавиром не установлена, значительное повышение концентрации триглицеридов является фактором риска развития панкреатита. У пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией повышен риск развития гипертриглицеридемии и панкреатита, а у пациентов с панкреатитом в анамнезе повышен риск его рецидива 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 препаратом Калидавир® должно быть прекращено.

Резистентность/перекрестная резистентность

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

Гемофилия

У больных 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 корректировкой Фридериция) 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 лопинавира/ритонавира 400/100 мг два раза в день и 800/200 мг два раза в день, 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 пациентов 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 пациентов, 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 не известны. 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 натощак 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 концентраций 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 антиретровирусной 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 пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии. Поэтому таким пациентам необходимо рекомендовать обращение к врачу при появлении боли, скованности в суставах и нарушении двигательной функции.

Применение у 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 людей следует соблюдать осторожность, учитывая повышенную частоту нарушения 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, 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 дигидроэргогамин,

эргометрин и метилэргометрин), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (ловастатин, симвастатин, аторвастатин), фосампренавир, алфузозин, фузидиевая кислота (при лечении кожных инфекций), амиодарон, кветиапин, препараты зверобоя, боцепревир, дронедарон, применение с кетоконазолом и итраконазолом в высоких дозах (более 200 мг/сут), применение стандартной дозы препарата Калидавир® с рифампицином, применение препарата Калидавир® и типранавира с низкой дозой ритонавира, применение препарата Калидавир® один раз в день в комбинации с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином, применение препарата Калидавир® один раз в день в комбинации с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир, симепревир.

Совместное применение препарата Калидавир® с колхицином у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью противопоказано из-за возможного увеличения риска побочных эффектов, в том числе угрожающих жизни, связанных с действием колхицина, таких как нервно-мышечная токсичность (включая рабдомиолиз).

Препараты, одновременное применение которых с лопинавиром/ритонавиром не рекомендуется: одновременное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона, а также других ГКС, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, таких как будесонид, за исключением случаев, когда потенциальная польза от такой терапии перевешивает риск возникновения системных кортикостероидных эффектов, включая синдром Кушинга и угнетение функции коры надпочечников. Совместное применение ривароксабана и препарата Калидавир® может увеличить риск кровотечения. Одновременное применение препарата Калидавир® с телапревиром не рекомендуется, поскольку может привести к снижению равновесной концентрации телапревира.

Препараты, при одновременном применении которых с лопинавиром/ритонавиром необходимо соблюдать осторожность: верапамил, атазанавир, фенирамин, хинидин, эритромицин, кларитромицин, одновременное применение с вдыхаемыми или вводимыми через нос глюкокортикостероидами, например, флутиказоном, будесонидом, одновременное применение с препаратами для лечения эректильной дисфункции, а именно с силденафилом, тадалафилом, одновременное применение с фентанилом, розувастатином, бупропионом, одновременное применение с антиаритмическими средствами, такими как бепридил, лидокаин и хинидин, одновременное применение с дигоксином, ламотриджином, вальпроевой кислотой, мидазоламом (вводимым парентерально), тразодоном, бедаквилином, бозентаном.

Влияние на способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности,

требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При развитии побочных эффектов, которые могут влиять на указанные способности, например, головокружения, рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами. Исследования способности к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились.

Форма выпуска

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

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60, 80 или 160 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов самоклеющиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 6 или 8 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия хранения

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: Россия, 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Претензии потребителей направлять по адресу

АО «Фармасинтез», Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д.184,

тел.: (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25.

Генеральный директор
АО «Фармасинтез» Кейко А.В.