ЛП-№(003696)-(РГ-RU) от 15.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Клоривир Дуо, 100 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Клоривир Дуо, 200 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: лопинавир + ритонавир

Клоривир Дуо, 100 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг лопинавира и 25 мг ритонавира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Клоривир Дуо, 200 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг лопинавира и 50 мг ритонавира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Клоривир Дуо, 100 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Клоривир Дуо, 200 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Клоривир Дуо составляет:

– 400 мг + 100 мг (2 таблетки препарата Клоривир Дуо в дозировке 200 мг + 50 мг или 4 таблетки в дозировке 100 мг + 25 мг) 2 раза в день;

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

Сопутствующая терапия

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

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

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

Особые группы пациентов

Применение во время беременности и в послеродовом периоде

По данным ряда клинических исследований коррекции дозы препарата Клоривир Дуо во время беременности и в послеродовый период не требуется.

Комбинацию лопинавира и ритонавира не следует назначать (применять) 1 раз в день у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

беременных женщин в связи с недостаточностью фармакокинетических и клинических данных.

Дети

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

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

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

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

Площадь поверхности тела может быть рассчитана по следующей формуле:

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

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

ППТ (м^2)	**Количество таблеток в дозировке 100 мг + 25 мг 2 раза в день**
≥ 0,6 до 0,9	2 таблетки (доза 200 мг + 50 мг)
≥ 0,9 до 1,4	3 таблетки (доза 300 мг + 75 мг)
≥ 1,4	4 таблетки (доза 400 мг + 100 мг)

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

ППТ (м^2)	**Количество таблеток в дозировке 100 мг + 25 мг 2 раза в день**
≥ 0,6 до 0,8	2 таблетки (доза 200 мг + 50 мг)
≥ 0,8 до 1,2	3 таблетки (доза 300 мг + 75 мг)
≥ 1,2 до 1,7	4 таблетки (доза 400 мг + 100 мг)
≥ 1,7	5 таблеток (доза 500 мг + 125 мг)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

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

Масса тела (кг)	**Количество таблеток в дозировке 100 мг + 25 мг 2 раза в день**
≥ 15 до 20	2 таблетки (доза 200 мг + 50 мг)
> 20 до 30	3 таблетки (доза 300 мг + 75 мг)
> 30 до 45	4 таблетки (доза 400 мг + 100 мг)*
> 45	5 таблеток (доза 500 мг + 125 мг)
*Альтернативно, пациентам, которые могут проглотить большую таблетку, можно применять 2 таблетки препарата Клоривир Дуо в дозировке 200 мг + 50 мг	

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

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

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

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

– Тяжелые нарушения функции печени

– Период грудного вскармливания

– Препарат Клоривир Дуо содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Препарат Клоривир Дуо не должен применяться одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной мере зависит от изофермента CYP3A и повышение концентрации в плазме крови которых может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

привести к появлению серьезных и (или) опасных для жизни реакций. К таким лекарственным препаратам относятся препараты, перечисленные в таблице 5.

Таблица 5. Препараты, противопоказанные для одновременного применения с препаратом Клоривир Дуо

Класс лекарственного препарата	**Наименование лекарственного препарата**	**Обоснование**
Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата		
Альфа$_1$-адреноблокаторы	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме может привести к тяжелой артериальной гипотензии. Одновременный прием с алфузозином противопоказан (см. раздел 4.5).
Антиангинальные препараты	Ранолазин	Повышение концентрации ранолазина в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел 4.5).
Антиаритмические препараты	Амиодарон, дронедарон	Повышение концентраций амиодарона и дронедарона в плазме. Увеличивается риск возникновения аритмии или других серьезных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).
Антибиотики	Фузидовая кислота	Повышение концентрации фузидовой кислоты в плазме. Одновременное применение с фузидовой кислотой противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей (см. раздел 4.5).
Противоопухолевые препараты	Венетоклакс	Повышение концентрации венетоклакса в плазме. Увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел 4.5).
	Нератиниб	Повышение концентрации нератиниба в плазме. Увеличивается риск развития серьезных и/или опасных для жизни нежелательных реакций (см. раздел 4.5).
	Апалутамид	Апалутамид является умеренным/сильным индуктором изофермента CYP3A4, что может привести к снижению эффекта препарата Клоривир Дуо и потенциальной потере вирусологического ответа. Кроме того, повышение концентрации апалутамида в плазме крови может привести к серьезным нежелательным явлениям, в том числе судорогам (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного препарата	**Наименование лекарственного препарата**	**Обоснование**
Препараты для лечения подагры	Колхицин	Повышение концентрации колхицина в плазме. Возможно развитие серьезных и (или) угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушением функции почек и (или) печени (см. разделы 4.4 и 4.5).
Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел 4.5).
Антипсихотические препараты/ нейролептики	Луразидон	Повышение концентрации луразидона в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел 4.5).
	Пимозид	Повышение концентрации пимозида в плазме. Возрастает риск развития тяжелых гематологических отклонений и других тяжелых побочных эффектов этого препарата (см. раздел 4.5).
	Кветиапин	Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Одновременный прием препарата Клоривир Дуо с кветиапином противопоказан (см. раздел 4.5).
Алкалоиды спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Повышение концентрации алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая спазм сосудов и ишемию (см. раздел 4.5).
Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел 4.5).
Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С	Элбасвир/гразопревир	Увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.5).
	Омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинации с дасабувиром или без дасабувира	Повышение концентрации паритапревира в плазме и таким образом увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.5).
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме ведет к повышению риска миопатий, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5).
Ингибитор микросомального	Ломитапид	Ломитапид является чувствительным субстратом для метаболизма с помощью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного препарата	**Наименование лекарственного препарата**	**Обоснование**
белка-переносчика триглицеридов		CYP3A4. Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Одновременное применение ломитапида с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 противопоказано (см. инструкцию по применению ломитапида).
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)	Аванафил	Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы 4.4 и 4.5).
	Силденафил	Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме. Возрастает вероятность развития побочных эффектов силденафила, включая артериальную гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах 4.4 и 4.5.
	Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы 4.4 и 4.5).
Седативные/ снотворные лекарственные препараты	Мидазолам для приема внутрь, триазолам	Повышение концентрации мидазолама для приема внутрь и триазолама в плазме. Возрастает риск избыточной седации и угнетения дыхания. Указания по парентерально вводимому мидазоламу см. в разделе 4.5.
Препараты, снижающие концентрацию лопинавира + ритонавира в плазме		
Растительные лекарственные препараты	Препараты зверобоя	Одновременное применение с растительными лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum)*, противопоказано в связи с риском снижения концентрации лопинавира и ритонавира в плазме и ослабления их клинических эффектов (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность лопинавира + ритонавира не были установлены у пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

со значимыми нарушениями функции печени. Препарат Клоривир Дуо противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см раздел 4.3). Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально опасных для жизни нежелательных реакций со стороны печени. При проведении сопутствующей противовирусной терапии гепатитов В и С необходимо следовать указаниям из соответствующих инструкций по применению.

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

Сообщалось о повышении уровня трансаминаз с повышением или без повышения уровня билирубина у ВИЧ-1 моноинфицированных пациентов и у лиц, получавших профилактическое лечение после интенсивного курса лечения через 7 дней после начала терапии лопинавиром + ритонавиром в сочетании с другими антиретровирусными препаратами. В некоторых случаях нарушения функции печени носили тяжелый характер. До начала лечения лопинавиром + ритонавиром должны быть проведены соответствующие лабораторные исследования. За такими пациентами следует установить тщательный контроль во время лечения.

Нарушение функции почек

Поскольку почечный клиренс лопинавира и ритонавира незначителен, не ожидается повышение концентрации в плазме крови у пациентов с нарушением функции почек.

Поскольку лопинавир и ритонавир прочно связываются с белками плазмы крови, маловероятно, что они будут значимо удалены с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

Гемофилия

Сообщалось об усилении кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз у пациентов с гемофилией типа А и В, получавших лечение ингибиторами протеазы. Некоторые пациенты дополнительно применяли фактор VIII. В более чем половине зарегистрированных случаев лечение ингибиторами протеазы было продолжено или возобновлено после приостановки лечения. Была установлена причинно-следственная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

связь, хотя ее механизм остается невыясненным. Пациентов с гемофилией необходимо предупредить о вероятности усиления кровотечений.

Панкреатит

Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, получавших лопинавир + ритонавир, включая пациентов, у которых развилась гипертриглицеридемия. В большинстве случаев у пациентов в анамнезе присутствовал панкреатит и (или) сопутствующее лечение другими лекарственными средствами, связанными с развитием панкреатита. Выраженное повышение уровня триглицеридов является фактором риска развития панкреатита. Пациенты с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии могут иметь более высокий риск повышения концентрации триглицеридов и развития панкреатита.

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

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может развиться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что ведет к серьезным клинически значимым состояниям или усугублению симптомов. Такие реакции обычно наблюдаются в первые несколько недель или месяцев после начала КАРТ. В качестве примера можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и (или) очаговые микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci*. Следует дополнительно оценить любые воспалительные симптомы и при необходимости назначить лечение.

Также на фоне синдрома восстановления иммунитета сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит).

Однако время до наступления таких нарушений варьирует, и они могут развиться много месяцев спустя после начала лечения.

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с ВИЧ-инфекцией поздней стадии и (или) получающих в течение длительного времени КАРТ. Пациентам следует обратиться к врачу в случае появления ломоты, боли или скованности в суставах и при затруднении движения.

Удлинение интервала PR

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

Масса тела и показатели обмена веществ

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Препарат Клоривир Дуо содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Вероятнее всего, препарат Клоривир Дуо повышает концентрации в плазме препаратов, метаболизируемых преимущественно изоферментом CYP3A. Повышение концентрации одновременно применяемых препаратов в плазме может привести к усилению или продлению их терапевтического действия и развитию нежелательных явлений (см. разделы 4.3. 4.5).

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как ингибиторы протеазы, могут усиливать действие бедаквилина, что потенциально может увеличить риск развития побочных реакций, связанных с бедаквилином. Таким образом, применения бедаквилина одновременно с лопинавиром + ритонавиром следует избегать. Тем не менее, если

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ожидаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск, следует проявлять осторожность при одновременном применении бедаквилина с лопинавиром + ритонавиром. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль уровня трансаминаз (см. раздел 4.5 и инструкцию для бедаквилина).

Совместное применение деламанида с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (такими как лопинавир + ритонавир) может усиливать действие метаболита деламанида, который, как известно, может удлинять интервал QTc. В связи с этим при одновременном применении деламанида и лопинавира + ритонавира требуется очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел 4.5 и инструкцию для деламанида).

Сообщалось об угрожающих жизни реакциях и смертельных исходах по причине лекарственных взаимодействий у пациентов, получавших одновременно колхицин и мощные ингибиторы изофермента CYP3A, такие как ритонавир. Препарат Клоривир Дуо противопоказан при одновременном применении с колхицином, в особенности пациентам с нарушением функции почек или печени (см. разделы 4.3 и 4.5).

Прием препарата Клоривир Дуо в сочетании со следующими лекарственными препаратами:

– Тадалафил: не рекомендуется применять для лечения легочной артериальной гипертензии (см. раздел 4.5)

– Риоцигуат: не рекомендуется применять вместе с препаратом Клоривир Дуо (см. раздел 4.5);

– Ворапаксар: не рекомендуется применять вместе с препаратом Клоривир Дуо (см. раздел 4.5)

– Фузидовая кислота: не рекомендуется применять при инфекционных заболеваниях костей и суставов (см. раздел 4.5)

– Салметерол: не рекомендуется применять вместе с препаратом Клоривир Дуо (см. раздел 4.5)

– Ривароксабан: не рекомендуется применять вместе с препаратом Клоривир Дуо (см. раздел 4.5)

Одновременное применение препарата Клоривир Дуо с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Клоривир Дуо с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина. Следует проявлять осторожность и применять более низкие дозы при одновременном применении препарата Клоривир Дуо и розувастатина. При необходимости проведения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лечения ингибитором редуктазы ГМГ-КоА рекомендуется применять правастатин или флувастатин (см. раздел 4.5).

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)

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

Особую осторожность следует проявлять при применении препарата Клоривир Дуо и лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT, таких как хлорфенирамин, хинидин, эритромицин и кларитромицин. В действительности препарат Клоривир Дуо может увеличить концентрации одновременно принимаемых препаратов, и это может привести к увеличению связанных с ними нежелательных реакций со стороны сердца. В доклинических исследованиях лопинавира + ритонавира сообщалось о нежелательных реакциях со стороны сердца, поэтому потенциальное воздействие на сердце препарата Клоривир Дуо не может быть полностью исключено (см. раздел 4.8).

Совместное применение препарата Клоривир Дуо с рифампицином не рекомендуется.

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

Не рекомендуется одновременное применение препарата Клоривир Дуо с флутиказоном или другими глюкокортикостероидами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, такими как будесонид, триамцинолон, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников (см. раздел 4.5).

Другое

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Клоривир Дуо содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Клоривир Дуо.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Клоривир Дуо содержит лопинавир и ритонавир, которые являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450 *in vitro*. Совместное применение препарата Клоривир Дуо и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых изоферментом CYP3A, может привести к повышению концентрации в плазме этих лекарственных средств, и, как следствие, к усилению или продлению их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Комбинация лопинавира и ритонавира не ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP1A2 или CYP2B6 в клинически значимых концентрациях (см. раздел 4.3).

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

перечислены в разделе 4.3.

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

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

Данные о лекарственных взаимодействиях

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

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

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

Фармако-терапевтическая группа одновременно принимаемого препарата **Наименование одновременно принимаемого препарата**	**Влияние на концентрации препаратов** **Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Механизмы взаимодействия**	**Клинические рекомендации, касающиеся одновременного применения с препаратом Клоривир Дуо**
Антиретровирусные препараты		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром + ритонавиром	Клиническая значимость снижения концентраций абакавира и зидовудина неизвестна.
Тенофовир, 300 мг 1 р/сут	Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 %	Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать возникновению нежелательных явлений, связанных с тенофовиром, включая нарушение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Лопинавир: ↔	функции почек.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз, 600 мг 1 р/сут	Лопинавир: AUC: ↓ 20 % C_{max}: 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Дозировку таблеток препарата Клоривир Дуо следует увеличить до 500 мг + 125 мг дважды в день при одновременном приеме с эфавирензом. Необходимо избегать одновременного применения препарата Клоривир Дуо 1 раз в сутки и эфавиренза.
Эфавиренз, 600 мг 1 р/сут (Лопинавир + ритонавир, 500 мг + 125 мг 2 р/сут)	Лопинавир: ↔ (Соответствует дозе 400 мг + 100 мг 2 р/сут, принимаемой отдельно)	
Невирапин, 200 мг 2 р/сут	Лопинавир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Дозу препарата Клоривир Дуо следует увеличить до 500 мг + 125 мг дважды в день при одновременном приеме с невирапином. Нужно избегать одновременного применения препарата Клоривир Дуо 1 раз в сутки и невирапина.
Этравирин (Лопинавир + ритонавир, 400 мг + 100 мг 2 р/сут)	Этравирин: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 30 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Рилпивирин (Лопинавир + ритонавир, капсулы 400 мг + 100 мг 2 р/сут)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (ингибирование ферментов CYP3A)	Одновременное применение лопинавира и ритонавира с рилпивирином приводит к увеличению концентрации рилпивирина в плазме, однако коррекции дозы не требуется.
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки во время одновременного приема с препаратом Клоривир Дуо в дозировке 400 мг + 100 мг 2 раза в сутки.
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔	Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Лопинавир: ↔	
Совместный прием с другими ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ В соответствии с утвержденными рекомендациями, совместная терапия с ингибиторами протеазы, как правило, не рекомендована.		
Фосампренавир + ритонавир (700 мг + 100 мг 2 р/сут) (Лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг 2 р/сут) или Фосампренавир (1400 мг 2 р/сут) (Лопинавир + ритонавир 533 мг + 133 мг 2 р/сут)	Фосампренавир: концентрация ампренавира значительно снижается	Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 р/сут) с лопинавиром + ритонавиром (533 мг + 133 мг 2 р/сут) пациентами, ранее получавшими лечение ингибиторами протеазы, приводило к повышению частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению концентрации триглицеридов при использовании комбинированной схемы без увеличения вирусологической эффективности по сравнению с применением стандартных доз фосампренавира/ритонавира. Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется. Необходимо избегать одновременного применения препарата Клоривир Дуо для приема 1 раз в сутки и ампренавира.
Индинавир 600 мг 2 р/сут	Индинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ в 3,5 раза C_{max}: ↓ (C_{max} по отношению к индинавиру 800 мг 3 р/сут в виде монотерапии) Лопинавир: ↔ (по отношению к полученным ранее данным)	Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы.
Саквинавир 1000 мг 2 р/сут	Саквинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Типранавир + ритонавир (500 мг + 100 мг 2 р/сут)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Совместное применение этих двух препаратов не рекомендуется.
Препараты, снижающие кислотность		
Омепразол (40 мг 1 р/сут)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Альфа$_1$-адреноблокаторы		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Алфузозин	Алфузозин: в связи со способностью лопинавира и ритонавира ингибировать CYP3A ожидается повышение концентраций алфузозина	Совместное применение препарата Клоривир Дуо и алфузозина противопоказано (см. раздел 4.3) из-за возможного усиления токсичности, связанной с применением алфузозина, в т.ч. артериальной гипотензии.
Анальгетики		
Фентанил	Фентанил: увеличение риска развития побочных эффектов (угнетение дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром	При совместном применении фентанила и препарата Клоривир Дуо рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно угнетения дыхания и седации).
Антиангинальные препараты		
Ранолазин	По причине ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина	Совместное применение препарата Клоривир Дуо и ранолазина противопоказано (см. раздел 4.3).
Антиаритмические препараты		
Амиодарон, дронедарон	Амиодарон, дронедарон: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Одновременное применение препарата Клоривир Дуо и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел 4.3) в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных явлений.
Дигоксин	Дигоксин: концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром + ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Р-гликопротеина	В случае совместного приема препарата Клоривир Дуо и дигоксина требуется осторожность, также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении препарата Клоривир Дуо пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидаемое резкое ингибирующее влияние ритонавира на Р-гликопротеин значительно повышает концентрацию дигоксина. Начало терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Клоривир Дуо, вероятно, приведет к меньшему увеличению концентрации дигоксина по сравнению с предполагаемым.
Бепридил, лидокаин при системном	Бепридил, лидокаин при системном применении,	Требуется осторожность, по возможности рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

применении, хинидин	хинидин: концентрации могут быть повышены при совместном применении с лопинавиром + ритонавиром	мониторинг концентрации препарата.
Антибиотики		
Кларитромицин	Кларитромицин: ожидается умеренное увеличение AUC кларитромицина в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Следует принимать во внимание снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел 4.4). Следует с осторожностью применять кларитромицин вместе с препаратом Клоривир Дуо пациентам с нарушениями функции печени или почек.
Противоопухолевые препараты		
Афатиниб (Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)	Афатиниб: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Степень увеличения зависит от времени введения ритонавира. В связи с выраженным ингибирующим действием лопинавира + ритонавира на P-гликопротеин и BCRP (белок резистентности рака молочной железы; ABCG2)	Следует проявлять осторожность при применении афатиниба в сочетании с препаратом Клоривир Дуо. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для афатиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба.
Церитиниб	При применении одновременно с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия комбинации лопинавира и ритонавира на изофермент CYP3A и P-гликопротеин	При применении церитиниба одновременно с препаратом Клоривир Дуо необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.
Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дазатиниб, нилотиниб, винкристин и винбластин	Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дазатиниб, нилотиниб, винкристин и винбластин: риск увеличения частоты развития нежелательных явлений в связи с более высокими сывороточными концентрациями ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Необходим тщательный мониторинг переносимости противоопухолевых препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Ибрутиниб	Вследствие ингибирующего действия лопинавира + ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке	Совместное применение ибрутиниба и препарата Клоривир Дуо может увеличить риск токсичности, включая риск развития синдрома лизиса опухоли. Следует избегать совместного применения ибрутиниба и препарата Клоривир Дуо. В случае, если польза превышает риск, необходимо применять препарат Клоривир Дуо, при этом уменьшив дозу ибрутиниба до 140 мг. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности ибрутиниба.
Венетоклакс	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Вследствие ингибирующего действия лопинавира + ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке и, как следствие, увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел 4.3 и инструкцию для венетоклакса). У пациентов, завершивших фазу увеличения дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A (см. раздел 4.2 и инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.
Абемациклиб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать	Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата Клоривир Дуо. В случае, если совместного применения данных препаратов избежать не удается, необходима коррекция дозы абемациклиба в соответствии с инструкцией по применению данного препарата. Необходим мониторинг нежелательных явлений, которые могут быть вызваны применением абемациклиба.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нератиниб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать	Одновременное применение нератиниба и препарата Клоривир Дуо противопоказано по причине риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел 4.3).
Энкорафениб, ивосидениб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром концентрации в сыворотке могут возрастать	Одновременное применение энкорафениба или ивосидениба и препарата Клоривир Дуо может увеличить системное воздействие энкорафениба или ивосидениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.
Апалутамид	Поскольку апалутамид является умеренным/сильным индуктором CYP3A4, это может привести к снижению системного воздействия лопинавира + ритонавира. Концентрации апалутамида в сыворотке могут возрастать в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром.	Снижение системного воздействия препарата Клоривир Дуо может привести к потере вирусологической реакции. Кроме того, одновременное применение апалутамида и препарата Клоривир Дуо может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая судороги, из-за более высокой концентрации апалутамида. Одновременное применение апалутамида и препарата Клоривир Дуо противопоказано (см. раздел 4.3).
Антикоагулянты		
Варфарин	Варфарин: совместное введение с лопинавиром + ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией CYP2C9	Рекомендуется отслеживать международное нормализованное отношение (МНО).
Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Ввиду ингибирования CYP3A и P-гликопротеина лопинавиром + ритонавиром	Совместный прием ривароксабана и препарата Клоривир Дуо может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения. Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Клоривир Дуо (см. раздел 4.4).
Ворапаксар	При одновременном применении с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A	Одновременное применение ворапаксара и препарата Клоривир Дуо не рекомендуется (см. раздел 4.4 и инструкцию для ворапаксара).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Противосудорожные препараты		
Фенитоин	Фенитоин: равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира + ритонавира. Лопинавир: концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A фенитоином.	Следует проявлять осторожность при применении фенитоина в сочетании с препаратом Клоривир Дуо. Необходимо контролировать уровень фенитоина при совместном применении с препаратом Клоривир Дуо. При совместном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы лопинавира + ритонавира. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. Необходимо избегать одновременного применения препарата Клоривир Дуо 1 раз в сутки и фенитоина.
Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: при одновременном применении с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A. Лопинавир: концентрации могут снижаться по причине индукции CYP3A карбамазепином и фенобарбиталом.	Следует проявлять осторожность при применении карбамазепина или фенобарбитала в сочетании с препаратом Клоривир Дуо. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенобарбитала при совместном применении с препаратом Клоривир Дуо. При совместном применении с карбамазепином и фенобарбиталом может потребоваться увеличение дозы лопинавира + ритонавира. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. Необходимо избегать одновременного применения препарата Клоривир Дуо 1 раз в сутки и карбамазепина и фенобарбитала.
Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % Ввиду индукции глюкуронидазы, метаболизирующей ламотриджин. Вальпроат: ↓	Необходимо тщательно контролировать пациентов на предмет снижения действия вальпроевой кислоты при одновременном применении препарата Клоривир Дуо и вальпроевой кислоты или вальпроата. <u>Пациентам, начавшим или прекратившим прием препарата Клоривир Дуо во время сопутствующего приема поддерживающих доз ламотриджина:</u> доза ламотриджина может быть увеличена в случае дополнительного приема препарата Клоривир Дуо или уменьшена в случае прекращения приема препарата Клоривир Дуо; в связи с чем должен проводиться мониторинг ламотриджина в плазме, в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		частности, до и в течение 2 недель после начала или прекращения приема препарата Клоривир Дуо, с целью понимания необходимости корректировки дозы ламотриджина. Пациентам, принимающим препарат Клоривир Дуо и начавшим прием ламотриджина, не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.
Антидепрессанты и анксиолитики		
Тразодон однократно (Ритонавир 200 мг 2 р/сут)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты, головокружения, артериальной гипотензии и обмороков	Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Клоривир Дуо сходное увеличение концентрации тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона.
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: при одновременном применении с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг/сутки).
Вориконазол	Вориконазол: концентрации могут снижаться	Следует избегать применения вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 р/сут), содержащегося в препарате Клоривир Дуо, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.
Противоподагрические препараты		
Колхицин однократно (Ритонавир 200 мг 2 р/сут)	Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C_{max}: ↑ в 1,8 раза Ввиду ингибирования Р-гликопротеина и/или CYP3A4 ритонавиром	Противопоказано совместное применение препарата Клоривир Дуо и колхицина пациентам с почечной или печеночной недостаточностью ввиду потенциального увеличения связанных с колхицином серьезных нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.3 и 4.4). Пациентам с сохраненной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить препарат, если требуется терапия препаратом Клоривир Дуо. Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина.
Антигистаминные препараты		
Астемизол, терфенадин	При одновременном применении с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A	Одновременное применение препарата Клоривир Дуо с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел 4.3).
Антибактериальные препараты		
Фузидовая кислота	Фузидовая кислота: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Совместное применение препарата Клоривир Дуо и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей ввиду увеличения риска возникновения нежелательных явлений, связанных с фузидовой кислотой, в частности, таких как рабдомиолиз (см. раздел 4.3). При применении в случае инфекционных заболеваний костей и суставов, где совместное применение препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение на предмет развития нежелательных явлений со стороны мышечной системы (см. раздел 4.4).
Антимикобактериальные препараты		
Бедаквилин (однократная доза) (лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг 2 р/сут, многократно)	Бедаквилин: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔ Более выраженное влияние на концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном совместном применении с лопинавиром + ритонавиром. Вероятно ингибирование CYP3A4 под воздействием лопинавира + ритонавира.	В связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с применением бедаквилина, комбинации бедаквилина и препарата Клоривир Дуо следует избегать. В случае, если польза превосходит риск, совместное применение бедаквилина с препаратом Клоривир Дуо следует производить с осторожностью. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел 4.4 и инструкцию по применению для бедаквилина).
Деламанид (100 мг 2 р/сут)	Деламанид: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (активный	В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлинения интервала QTc, при необходимости

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг 2 р/сут)	метаболит деламанида): AUC: ↑ 30 % Более выраженное влияние на концентрацию DM-6705 в плазме возможно при длительном совместном применении с лопинавиром + ритонавиром.	применения деламанида одновременно с препаратом Клоривир Дуо рекомендован очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел 4.4 и инструкцию по применению для деламанида).
Рифабутин, 150 мг 1 р/сут	Рифабутин (исходное лекарственное средство и его активный метаболит 25-O-дезацетил): AUC: ↑ в 5,7 раза C_{max}: ↑ в 3,5 раза	При применении с препаратом Клоривир Дуо рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю в установленные дни (например, понедельник-среда-пятница). Необходим тщательный контроль за обусловленными рифабутином нежелательными явлениями, включая нейтропению и увеит, которые можно ожидать при повышении системного воздействия рифабутина. Пациентам, которые плохо переносят дозу рифабутина 150 мг 3 раза в неделю, рекомендуется дальнейшее снижение дозы до 150 мг 2 раза в неделю (в установленные дни). Следует иметь в виду, что доза 2 раза в неделю по 150 мг может не обеспечить оптимального значения AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата Клоривир Дуо коррекция дозы не требуется.
Рифампицин	Лопинавир: значительное снижение концентраций лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией CYP3A рифампицином	Совместное применение препарата Клоривир Дуо с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентраций лопинавира может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Клоривир Дуо до 400 мг + 400 мг (т.е. препарат Клоривир Дуо 400 мг + 100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		препараты не следует применять одновременно. Если совместное применение неизбежно, то повышенная доза препарата Клоривир Дуо 400 мг + 400 мг 2 раза в сутки может быть применена с рифампицином при тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге. Доза препарата Клоривир Дуо может быть повышена только после начала введения рифампицина (см. раздел 4.4).
Антипсихотические препараты		
Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром, ожидается увеличение концентраций луразидона	Совместное применение с луразидоном противопоказано (см. раздел 4.3).
Пимозид	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром ожидается увеличение концентраций пимозида	Одновременное применение препарата Клоривир Дуо и пимозида противопоказано в связи с риском развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений в результате приема этого препарата (см. раздел 4.3).
Кветиапин	Из-за ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром ожидается увеличение концентрации кветиапина	Совместное применение препарата Клоривир Дуо и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапином токсичности.
Бензодиазепины		
Мидазолам	Мидазолам для приема внутрь: AUC: ↑ в 13 раз Мидазолам, парентеральное применение: AUC: ↑ в 4 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Препарат Клоривир Дуо противопоказано принимать одновременно с применением мидазолама внутрь (см. раздел 4.3), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность. Прием препарата Клоривир Дуо одновременно с парентеральным применением мидазолама следует проводить в отделении интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться коррекция дозы мидазолама, особенно при повторном введении данного препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)		
Салметерол	Салметерол: концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию, в связи с чем совместное применение препарата Клоривир Дуо и салметерола не рекомендуется (см. раздел 4.4).
Блокаторы кальциевых каналов		
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Клоривир Дуо рекомендуется осуществлять клинический мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.
Глюкокортикостероиды		
Дексаметазон	Лопинавир: концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном	При применении этого лекарственного препарата одновременно с препаратом Клоривир Дуо рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной эффективности.
Флутиказона пропионат, будесонид, триамцинолон при ингаляционном, инъекционном или интраназальном применении	Флутиказона пропионат, 50 мкг интраназально 4 раза в день: концентрация в плазме ↑ уровень кортизола ↓ 86 %	Более выраженное действие можно ожидать при ингаляционном применении флутиказона пропионата. Сообщалось о развитии системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников у пациентов, получавших лопинавир + ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути P4503A, например, будесонида и триамцинолона. Следовательно, совместное применение препарата Клоривир Дуо и этих глюкокортикостероидов не рекомендуется, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		эффектов глюкокортикостероидов (см. раздел 4.4). Следует рассматривать снижение дозы глюкокортикостероида с тщательным контролем местных и системных эффектов, или переключение на глюкокортикостероиды, которые не являются субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикостероидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)		
Аванафил (ритонавир 600 мг 2 р/сут)	Аванафил: AUC: ↑ в 13 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Совместное применение аванафила и препарата Клоривир Дуо противопоказано (см. раздел 4.3).
Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром + ритонавиром	<u>Для лечения легочной гипертензии:</u> совместное применение препарата Клоривир Дуо и силденафила противопоказано (см. раздел 4.3). Совместное применение препарата Клоривир Дуо и тадалафила не рекомендуется. <u>Для лечения эректильной дисфункции:</u> Следует применять с осторожностью и осуществлять тщательный мониторинг нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция, при применении силденафила или тадалафила пациентам, получающим лечение препаратом Клоривир Дуо (см. раздел 4.4). При совместном применении с препаратом Клоривир Дуо дозы силденафила не должны превышать 25 мг в течение 48 часов, а дозы тадалафила не должны превышать 10 мг каждые 72 часа.
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Совместное применение варденафила и препарата Клоривир Дуо противопоказано (см. раздел 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Алкалоиды спорыньи		
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	При одновременном применении с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A	Одновременное применение препарата Клоривир Дуо и алкалоидов спорыньи противопоказано, так как оно может привести к острой токсичности спорыньи, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел 4.3).
Стимуляторы моторики ЖКТ		
Цизаприд	При одновременном применении с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A	Одновременное применение препарата Клоривир Дуо с цизапридом противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этого препарата (см. раздел 4.3).
Антагонисты рецепторов ГнРГ		
Элаголикс	Элаголикс является слабым/умеренным индуктором CYP3A, который может уменьшать системное воздействие лопинавира + ритонавира	Одновременное применение элаголикса с препаратом Клоривир Дуо может увеличить концентрацию элаголикса путем ингибирования OATP, CYP3A и P-гликопротеина. Известные серьезные нежелательные реакции при применении элаголикса - суицидальные мысли и повышение уровня печеночной трансаминазы. Кроме того, элаголикс является слабым/умеренным индуктором CYP3A, который может уменьшать системное воздействие лопинавира + ритонавира. Необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению элаголикса для получения информации о дозах элаголикса при применении с сильными ингибиторами CYP3A4.
Противовирусные препараты прямого действия для лечения ВГС		
Элбасвир + гразопревир (50 мг + 200 мг 1 р/сут)	Элбасвир: AUC: ↑ в 2,71 раза C_{max}: ↑ в 1,87 раза C_{24}: ↑ в 3,58 раза Гразопревир: AUC: ↑ в 11,86 раза C_{max}: ↑ в 6,31 раза C_{24}: ↑ в 20,70 раза (комбинации механизмов, включая ингибирование CYP3A) Лопинавир: ↔	Одновременное применение элбасвира + гразопревира с препаратом Клоривир Дуо противопоказано (см. раздел 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Омбитасвир + паритапревир + ритонавир; дасабувир (25 мг + 150 мг + 100 мг 1 р/сут; 400 мг 2 р/сут) Лопинавир + ритонавир (400 мг + 100 мг 2 р/сут)	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 2,17 раза C_{max}: ↑ в 2,04 раза C_{trough}: ↑ в 2,36 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	Совместное применение противопоказано. Лопинавир + ритонавир 800 мг + 200 мг 1 раз в сутки также применялись с омбитасвиром + паритапревиром + ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект ПППД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении лопинавира и ритонавира 400 мг + 100 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.3).
Омбитасвир + паритапревир + ритонавир (25 мг + 150 мг + 100 мг 1 р/сут) Лопинавир + ритонавир (400 мг + 100 мг 2 р/сут)	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 6,10 раза C_{max}: ↑ в 4,76 раза C_{trough}: ↑ в 12,33 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Лопинавир: ↔	
Глекапревир + пибрентасвир	В связи с ингибированием Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B лопинавиром + ритонавиром концентрации в сыворотке могут увеличиваться	Одновременное применение препарата Клоривир Дуо и глекапревира + пибрентасвира не рекомендуется из-за повышенного риска повышения уровня АЛТ, вызванного ростом концентрации глекапревира.
Софосбувир + велпатасвир + воксилапревир	Концентрации софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в сыворотке могут увеличиваться вследствие ингибирования Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 лопинавиром + ритонавиром. Тем не менее, только увеличение воздействия воксилапревира считается клиническим значимым.	Одновременное применение препарата Клоривир Дуо и софосбувира + велпатасвира + воксилапревира не рекомендуется из-за возможного усиления токсичности.
Ингибиторы протеазы ВГС		
Боцепревир 800 мг 3 р/сут	Боцепревир: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Лопинавир: AUC: ↓ 34 %	Совместное применение препарата Клоривир Дуо и боцепревира не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	
Симепревир 200 мг ежедневно (ритонавир 100 мг 2 р/сут)	Симепревир: AUC: ↑ в 7,2 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза C_{min}: ↑ в 14,4 раза	Совместное применение препарата Клоривир Дуо и симепревира не рекомендуется.
Телапревир 750 мг 3 р/сут	Телапревир: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Лопинавир: ↔	Совместное применение препарата Клоривир Дуо и телапревира не рекомендуется.
Растительные лекарственные препараты		
Препараты зверобоя *(Hypericum perforatum)*	Лопинавир: концентрации в плазме могут снижаться ввиду индукции CYP3A препаратами, содержащими зверобой	Препараты, содержащие в составе зверобой *(Hypericum perforatum)*, не следует принимать в комбинации с лопинавиром и ритонавиром. Если пациент уже принимает препараты зверобоя, следует немедленно прекратить прием таких препаратов и по возможности проверить вирусную нагрузку. Уровни лопинавира и ритонавира в плазме могут увеличиться после прекращения приема зверобоя. Может потребоваться коррекция дозы препарата Клоривир Дуо. Индуцированный эффект может сохраняться в течение 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя. Таким образом, прием препарата Клоривир Дуо может быть начат через 2 недели после прекращения приема препаратов зверобоя.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус	Цилоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Рекомендуется более частый контроль терапевтической концентрации до тех пор, пока уровень этих препаратов в плазме не стабилизируется.
Ингибиторы киназы		
Фостаматиниб	Увеличение концентрации метаболита фостаматиниба R406	Одновременное применение фостаматиниба и препарата Клоривир Дуо может увеличить системное воздействие метаболита фостаматиниба R406, что может привести к нежелательным реакциям, зависимым от дозы, таким как гепатотоксичность и нейтропения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препараты, понижающие концентрацию липидов		
Ловастатин, симвастатин	Ловастатин, симвастатин: выраженное повышение концентрации в плазме вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Поскольку повышение концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая острый некроз скелетных мышц, противопоказано применять препарат Клоривир Дуо в комбинации с этими препаратами (см. раздел 4.3).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Одновременное применение препарата Клоривир Дуо с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Клоривир Дуо с аторвастатином следует соблюдать осторожность, должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина.
Розувастатин 20 мг 1 р/сут	Розувастатин: AUC: ↑ в 2 раза C_{max}: ↑ в 5 раз Розувастатин в наименьшей степени метаболизируется CYP3A4, что приводит к увеличению концентраций в плазме. Механизм взаимодействия может объясняться ингибированием транспорта белков.	Следует проявлять осторожность и снижать дозу розувастатина при одновременном применении с препаратом Клоривир Дуо (см. раздел 4.4).
Флувастатин или правастатин	Флувастатин или правастатин: клинически значимого взаимодействия не ожидается. Правастатин не метаболизируется CYP450. Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9.	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.
Ломитапид	Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром	Одновременное применение ломитапида с препаратом Клоривир Дуо противопоказано (см. раздел 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	концентрации ломитапида могут увеличиваться.	
Опиоиды		
Бупренорфин 16 мг 1 р/сут	Бупренорфин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Метадон	Метадон: ↓	Рекомендуется контроль уровня метадона в плазме.
Оральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол	Этинилэстрадиол: ↓	В случае совместного применения препарата Клоривир Дуо с контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (независимо от формы контрацепции, например, оральный препарат или пластырь), необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.
Препараты для лечения никотиновой зависимости		
Бупропион	Бупропион и его активный метаболит – гидроксибупропион: AUC и C_{max} ↓ ~ 50 % Такой эффект вызван усилением метаболизма бупропиона	Если применение бупропиона одновременно с препаратом Клоривир Дуо признается необходимым, следует осуществлять тщательный контроль терапевтического действия и не превышать рекомендуемую дозу несмотря на наблюдаемую индукцию.
Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов		
Левотироксин	В пострегистрационный период были получены сообщения о случаях потенциального взаимодействия ритонавир-содержащих препаратов и левотироксина	Следует контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получавших лечение левотироксином, как минимум, в течение первого месяца после начала и/или окончания терапии препаратом Клоривир Дуо.
Сосудорасширяющие препараты		
Бозентан	Лопинавир + ритонавир: снижение концентраций лопинавира и ритонавира ввиду индукции CYP3A4 бозентаном. Бозентан: AUC: ↑ в 5 раз C_{max}: ↑ в 6 раз В начале терапии бозентан C_{min}: ↑ приблизительно в 48 раз. Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром + ритонавиром.	Следует проявлять осторожность при применении препарата Клоривир Дуо с бозентаном. Когда препарат Клоривир Дуо применяется параллельно с бозентаном, следует контролировать эффективность терапии ВИЧ и осуществлять контроль за пациентами на предмет развития проявлений токсичности бозентана, особенно во время первой недели совместного применения препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Риоцигуат	При применении одновременно с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира + ритонавира на CYP3A и P-гликопротеин.	Одновременный прием риоцигуата с препаратом Клоривир Дуо не рекомендуется (см. раздел 4.4 и инструкцию для риоцигуата).
Другие лекарственные препараты		
На основе известных метаболических профилей не ожидается клинически значимых взаимодействий между препаратом Клоривир Дуо и дапсоном, триметопримом, сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом.		

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Как правило, при принятии решения использовать антиретровирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, необходимо учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт применения у беременных женщин для оценки безопасности и рисков для плода.

Комбинированный препарат лопинавира и ритонавира был изучен с участием 3000 беременных женщин, в том числе с участием более 1000 в течение первого триместра. В пострегистрационном наблюдении при анализе Регистра по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, утвержденном с января 1989 года, повышенный риск развития врожденных дефектов на фоне приема лопинавира + ритонавира не был зарегистрирован среди более 1000 женщин, получавших препарат в течение первого триместра. Распространенность врожденных дефектов после применения лопинавира в течение любого триместра сравнима с распространенностью, наблюдаемой среди населения в целом. Не наблюдалось ни одной закономерности, указывающей на общую этиологию врожденных дефектов. В ходе исследований токсичности на животных было установлено токсическое воздействие на репродуктивную функцию. Основываясь на данных, указанных выше, такой риск маловероятен у людей. Применение лопинавира при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Лактация

В исследованиях на крысах показано, что лопинавир проникает в грудное молоко. Данные о выведении данного лекарственного препарата с женским молоком отсутствуют. ВИЧ-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

инфицированным женщинам не следует кормить грудью детей, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность комбинации лопинавира и ритонавира была изучена у более чем 2600 пациентов в клинических исследованиях II–IV фазы, из которых более 700 пациентов получали дозу 800 мг + 200 мг (6 капсул или 4 таблетки) 1 раз в сутки. Наряду с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), в некоторых исследованиях комбинация лопинавира и ритонавира применялась в сочетании с эфавирензом или невирапином.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с лечением лопинавиром + ритонавиром во время клинических исследований, были диарея, тошнота, рвота, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. При приеме лопинавира + ритонавира 1 раз в сутки может быть повышен риск диареи. Диарея, тошнота и рвота могут возникать в начале лечения, в то время как гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия могут развиться позднее. Проявление нежелательных явлений привело к преждевременному прекращению лечения у 7 % пациентов в исследованиях II–IV фазы.

Важно отметить, что случаи панкреатита были зарегистрированы у пациентов, получающих лопинавир + ритонавир, включая пациентов, у которых развилась гипертриглицеридемия. Кроме того, были зарегистрированы редкие случаи увеличения интервала PR в ходе лечения лопинавиром + ритонавиром (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Табличное резюме нежелательных реакций

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

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

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

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Инфекции и инвазии					
инфекции верхних дыхательных путей	инфекции нижних дыхательных путей				
	инфекции кожи, включая флегмону, фолликулит и фурункулы				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
	анемия				
	лейкопения				
	нейтропения				
	увеличение лимфатических узлов				
Нарушения со стороны иммунной системы					
	гиперчувствительность, в том числе крапивница и ангионевротичес	воспалительный синдром восстановления иммунитета			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	кий отек				
Эндокринные нарушения					
		гипогонадизм			
Нарушения метаболизма и питания					
	изменение концентрации глюкозы в плазме крови, включая сахарный диабет	увеличение массы тела			
	гипертриглицеридемия	повышение аппетита			
	гиперхолестеринемия				
	снижение массы тела				
	снижение аппетита				
Психические нарушения					
	тревожность	необычные сновидения			
		снижение либидо			
Нарушения со стороны нервной системы					
	головная боль (включая мигрень)	цереброваскулярные нарушения			
	нейропатия (в том числе периферическая нейропатия)	судороги			
	головокружение	дисгевзия			
	бессонница	агевзия			
		тремор			
Нарушения со стороны органа зрения					
		нарушения зрения			
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта					
		шум в ушах			
		вертиго			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны сердца					
		атеросклероз, в т.ч. осложняемый инфарктом миокарда, атриовентрикулярной блокадой			
		недостаточность трехстворчатого клапана			
Нарушения со стороны сосудов					
	артериальная гипертензия	тромбоз глубоких вен			
Желудочно-кишечные нарушения					
тошнота	панкреатит (см. раздел 4.4)	желудочно-кишечные кровотечения, включая язву желудка и двенадцатиперстной кишки			
диарея	рвота	дуоденит			
	гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь	гастрит и ректальные кровотечения			
	гастроэнтерит и колит	стоматит и язвы в полости рта			
	боль в животе (в верхней и нижней частях)	недержание кала			
	вздутие живота	запоры			
	диспепсия	сухость во рту			
	геморрой				
	метеоризм				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
	гепатит (включая	желтуха			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)				
		стеатоз печени			
		гепатомегалия			
		холангит			
		гипербилирубинемия			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
	сыпь, включая макулопапулезную сыпь	алопеция	синдром Стивена-Джонсона		
	дерматит, включая экземы и себорейный дерматит	капиллярит	мультиформная эритема		
	обильное потоотделение по ночам	васкулит			
	зуд				
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					
	миалгия	рабдомиолиз			
	боли в мышцах и костях, включая артралгию и боль в спине	остеонекроз			
	мышечные судороги				
	мышечная слабость				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
		снижение клиренса креатинина			нефролитиаз
		нефрит			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		гематурия			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез					
	эректильная дисфункция				
	нарушение менструального цикла – аменорея, меноррагия				
Общие нарушения и реакции в месте введения					
	утомляемость, включая общую слабость				

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о развитии синдрома Иценко-Кушинга у пациентов, получавших ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути Р450 3А, например, будесонида (см. разделы 4.4 и 4.5).

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

Показатели обмена веществ

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

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

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

Дети

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Тел.: +7 (499) 578-02-63

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: http://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Код АТХ: J05AR10

Механизм действия

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

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

Влияние на показатели электрокардиограммы

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

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

Противовирусная активность *in vitro*

Противовирусная активность лопинавира *in vitro* против лабораторных штаммов ВИЧ и клинических изолятов ВИЧ была изучена на остро инфицированных лимфобластных клеточных линиях и лимфоцитах периферической крови соответственно. В отсутствие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

сыворотки крови человека среднее значение IC_{50} лопинавира в отношении 5 различных лабораторных штаммов ВИЧ-1 составило 19 нМ. В отсутствие и в присутствии 50 % сыворотки крови человека среднее значение IC_{50} лопинавира в отношении ВИЧ-1_{IIIB} в МТ4-клетках составило 17 нМ и 102 нМ соответственно. В отсутствие сыворотки крови человека среднее значение IC_{50} лопинавира в отношении нескольких клинических изолятов ВИЧ-1 составило 6,5 нМ.

Резистентность

Выделение резистентных штаммов in vitro

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

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

Анализ резистентности у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию

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

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

Возникновение резистентности к лопинавиру у пациентов, прошедших безуспешно лечение ингибиторами протеазы, изучалось на основе изолятов, выделенных в ходе проспективного наблюдения у 19 пациентов, получавших ингибиторы протеазы, в двух исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы. У пациентов наблюдалась неполная супрессия вируса или феномен вирусной отдачи, возобновление симптомов, являющийся результатом первоначального ответа на лопинавир и ритонавир и показавший нарастающую резистентность *in vitro* между исходным уровнем и отдачей (определяется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

как возникновение новых мутаций или двукратное изменение фенотипической чувствительности к лопинавиру). Нарастающая резистентность была свойственна пациентам, характеризовавшимся наличием исходных штаммов, претерпевших несколько мутаций при лечении ингибиторами протеазы, при не более чем в 40 раз сниженной изначальной чувствительности к лопинавиру. Наиболее часто проявляются мутации V82A, I54V и M46I. Также наблюдались мутации L33F, I50V и V32I в сочетании с I47V/A.

У 19 штаммов отмечено 4,3-кратное увеличение IC_{50} по сравнению с исходными штаммами (6,2–43-кратное изменение по сравнению с вирусом дикого типа).

Существует генотипическая корреляция снижения фенотипической чувствительности к лопинавиру у вирусов, выделенных после лечения другими ингибиторами протеазы. Была проведена оценка противовирусной активности лопинавира *in vitro* в отношении 112 клинических изолятов, выделенных у пациентов, безуспешно прошедших лечение одним или несколькими ингибиторами протеазы. В пределах данной группы следующие мутации в протеазе ВИЧ были связаны со снижением *in vitro* чувствительности к лопинавиру: L1OF/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A711 L/T/V, V82A/F/T, 184V и L90M. Медиана EC_{50} лопинавира в отношении изолятов с мутациями 0—3, 4—5, 6—7 и 8—10 в вышеуказанных аминокислотных позициях была в 0,8, 2,7, 13,5 и 44,0 раза выше, чем EC_{50} в отношении дикого типа вируса ВИЧ соответственно. Все 16 типов вируса, у которых отмечено повышение чувствительности более чем в 20 раз, имели мутации в позициях 10, 54, 63 и 82 и (или) 84. Кроме того, медиана числа мутаций в аминокислотных позициях 20, 24, 46, 53, 71 и 90 составила 3. Дополнительно к вышеуказанным мутациям, мутации V32I и I47A были отмечены у характеризующихся рецидивами штаммов со сниженной чувствительностью к лопинавиру у пациентов, прошедших лечение ингибиторами протеазы и получающих лечение лопинавиром и ритонавиром.

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

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

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

Клиническая значимость снижения чувствительности к лопинавиру *in vitro* исследовалась

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Кроме того, вирусологический ответ наблюдался у 91 % (21/23), 71 % (15/21) и 33 % (2/6) пациентов с 0—5, 6—7 и 8—10 мутациями из вышеуказанного списка мутаций в протеазе ВИЧ, связанными со снижением чувствительности к лопинавиру *in vitro*. Поскольку эти пациенты ранее не получали лечение лопинавиром + ритонавиром или эфавирензом, частично эффект может быть приписан антивирусной активности эфавиренза, особенно для пациентов с высокорезистентным типом вируса. Исследование не включало контрольную группу пациентов, не получающих лечение лопинавиром и ритонавиром.

Перекрестная резистентность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дикими типами вируса. Для получения дополнительной информации по типранавиру, включая генотипические показатели ответа при лечении резистентной к лопинавиру ВИЧ-1 инфекции следует обратиться к инструкции по применению для типранавира.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику лопинавира в комбинации с ритонавиром изучали у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов; существенных различий между двумя группами не выявили. Лопинавир практически полностью метаболизируется под действием изофермента CYP3A. Ритонавир ингибирует метаболизм лопинавира и вызывает увеличение его концентраций в плазме. При применении лопинавира + ритонавира в дозе 400 мг + 100 мг 2 раза в день средние равновесные концентрации лопинавира в плазме у ВИЧ-инфицированных пациентов в 15–20 раз превышали таковые ритонавира, а концентрация ритонавира в плазме составляла менее 7 % от концентрации при приеме ритонавира в дозе 600 мг 2 раза в день. EC_{50} лопинавира *in vitro* примерно в 10 раз ниже таковой ритонавира. Таким образом, противовирусная активность комбинации лопинавира и ритонавира определяется лопинавиром.

Абсорбция

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

Влияние пищи на всасывание при приеме внутрь

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Распределение

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

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* показано, что лопинавир преимущественно подвергается окислительному метаболизму с участием системы цитохрома Р450 гепатоцитов, в основном под воздействием изофермента CYP3A. Ритонавир – мощный ингибитор изофермента CYP3A, который ингибирует метаболизм лопинавира, что обеспечивает увеличение концентраций лопинавира в плазме крови. После однократного приема 400 мг + 100 мг лопинавира + ритонавира (с меченым ^{14}C-лопинавиром) 89 % радиоактивности обеспечено исходным лекарственным препаратом. В организме человека было выявлено, по крайней мере, 13 окислительных метаболитов лопинавира. Ритонавир способен индуцировать изоферменты цитохрома Р450, что приводит к индукции его собственного метаболизма. В ходе длительного применения концентрации лопинавира перед приемом следующей дозы снижались со временем, стабилизируясь приблизительно через 10–14 дней.

Элиминация

После приема 400 мг + 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 2,2 % и 19,8 % от принятой дозы неизмененного лопинавира обнаруживаются в моче и кале соответственно. После длительного применения менее 3 % дозы лопинавира экскретируется в неизмененном виде через почки. Эффективный период полувыведения составляет в среднем 5-6 часов. Клиренс (CL/F) лопинавира при приеме внутрь составляет от 6 до 7 л/ч.

Прием один раз в день

Фармакокинетика комбинации лопинавира и ритонавира с кратностью приема 1 раз в день была оценена у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию. Лопинавир + ритонавир 800 мг + 200 мг применялся в комбинации с эмтрицитабином 200 мг и тенофовиром 300 мг 1 раз в день ежедневно. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

длительном приеме 800 мг + 200 мг лопинавира + ритонавира 1 раз в день в течение 2 недель во время приема пищи средняя максимальная концентрация лопинавира в плазме (C_{max}) составила 14,8 ± 3,5 мкг/мл и достигалась приблизительно через 6 часов после приема. Средняя равновесная концентрация лопинавира перед приемом утренней дозы составляла 5,5 ± 5,4 мкг/мл. AUC лопинавира при 24 часовом интервале приема составляла в среднем 206,5 ± 89,7 мкг х ч/мл. При применении 1 раз в сутки происходит снижение $C_{min}/C_{through}$ на 50 % по сравнению с режимом дозирования 2 раза в сутки.

Пол, раса и возраст

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

Беременность и послеродовой период

В открытом фармакокинетическом исследовании 12 ВИЧ-инфицированных беременных женщин с менее 20 неделями беременности, принимавших комбинированную антиретровирусную терапию, первоначально получали комбинацию лопинавира и ритонавира 400 мг + 100 мг (2 таблетки 200 + 50 мг) 2 раза в день до гестационного возраста 30 недель. В 30 недель гестации доза была увеличена до 500 мг + 125 мг (2 таблетки по 200 мг + 50 мг плюс 1 таблетка по 100 мг + 25 мг) 2 раза в день, до того момента пока не наступил период 2 недели до родов. Концентрации лопинавира в плазме крови измеряли в течение четырех 12-часовых периодов во втором триместре (20–24 недели беременности), третьем триместре до увеличения дозы (30 недель беременности), третьем триместре после увеличения дозы (32 недели беременности) и через 8 недель после родов. Увеличение дозы не привело к значительному увеличению концентрации лопинавира в плазме.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Фармакокинетический параметр	**2-ой триместр n=17[1]**	**3-ий триместр n=23**	**Послеродовый период n=17[2]**
AUC_{0-12} (мкг х 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 $C_{predose}$.			

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

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

Была изучена фармакокинетика при приеме таблеток лопинавира + ритонавира 100 мг + 25 мг дважды в день с режимом дозирования на основании массы тела без невирапина у 53 детей. Среднее значение лопинавира в равновесном состоянии AUC, C_{max} и C_{12} составило 112,5 ± 37,1 мкг х ч / мл, 12,4 ± 3,5 мкг/мл и 5,71 ± 2,99 мкг/мл соответственно.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипролоза с низкой степенью замещения

Карбоксиметилкрахмал натрия

Коповидон

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Натрия стеарилфумарат

Полисорбат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ОПА/АЛ/ПВХ или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60, 120 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления и смеси из полиэтилена высокого давления и полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия вместе с пакетом-осушителем (силикагель) или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств вместе с пакетом-осушителем (силикагель).

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

Одну банку или 3, 6, 12 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 6, 12, 24 банки с приложением листков-вкладышей в количестве, равном количеству банок, помещают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2023 № 22949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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