ЛП-№(010785)-(РГ-RU) от 02.07.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лопинавир + Ритонавир, 80 мг/мл + 20 мг/мл, раствор для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: лопинавир + ритонавир.

Каждый 1 мл препарата содержит 80 мг лопинавира и 20 мг ритонавира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, сорбитол, пропиленгликоль (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

Раствор от бесцветного до светло-желтого цвета прозрачный или слегка опалесцирующий со слабым характерным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей от 14 дней жизни в составе комбинированной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Препарат применяется в дозе:

- 400/100 мг (5 мл раствора) два раза в день или
- 800/200 мг (10 мл раствора) один раз в день у пациентов с менее, чем тремя мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру. Применение препарата один раз в день у пациентов с тремя и более мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру, изучено недостаточно, и поэтому противопоказано.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Количество пациентов в возрасте 65 лет и старше было недостаточным для оценки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

возможных отличий их ответа на лечение лопинавиром/ритонавиром по сравнению с таковым у пациентов более молодого возраста. При применении лопинавира/ритонавира у пожилых людей следует соблюдать осторожность, учитывая повышенную частоту снижения функции печени, почек или сердца, сопутствующие заболевания и сопутствующую терапию.

Тяжелая печеночная недостаточность

Применение лопинавира/ритонавира у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано для данной лекарственной формы (см. раздел 4.3).

Почечная недостаточность

Применение лопинавира/ритонавира у пациентов с почечной недостаточностью противопоказано для данной лекарственной формы (см. раздел 4.3). Поскольку почечный клиренс лопинавира и ритонавира незначителен, у пациентов с почечной недостаточностью не ожидается увеличение их плазменной концентрации. Поскольку лопинавир и ритонавир связываются с белками плазмы крови, маловероятно, что они будут значительно удалены с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

Дети

Наиболее точным методом является расчет дозы препарата на основании площади поверхности тела (ППТ).

Общее количество этилового спирта и пропиленгликоля от всех лекарственных средств, которые применяются в период терапии должны быть приняты во внимание для того, чтобы избежать токсичности данных вспомогательных веществ.

Детям от 14 дней жизни должно быть уделено особое внимание (во избежание токсических эффектов этанола и пропиленгликоля).

Применение препарата Лопинавир + Ритонавир один раз в день у детей до 18 лет противопоказано.

Дети от 14 дней до 6 месяцев

Доза составляет 16/4 мг/кг или 300/75 мг/м^2 два раза в сутки во время еды.

Дозу следует подбирать на основании ППТ.

Площадь поверхности тела (ППТ) может быть рассчитана по следующей формуле:

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

Далее необходимо рассчитать дозу препарата Лопинавир + Ритонавир на основании ППТ:

Доза препарата Лопинавир + Ритонавир = ППТ пациента (м^2) x доза лопинавира (мг/м^2)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Объем раствора (мл) рассчитывают по следующей формуле:

Объем раствора (мл) = доза лопинавира (мг): 80 (мг/мл)

Дети от 6 месяцев до 18 лет

Без совместного применения с эфавирензом или невирапином: доза составляет 300/75 мг/м^2 два раза в сутки во время еды до максимальной суточной дозы 400/100 мг два раза в сутки. Если дозирование на основании массы тела является предпочтительным, то доза препарата для пациентов с массой тела менее 15 кг составляет 12/3 мг/кг два раза в сутки; для пациентов более 15 кг до 40 кг – 10/2,5 мг/кг два раза в сутки.

Таблица 1. Рекомендации по подбору дозы препарата Лопинавир + Ритонавир в зависимости от массы тела у детей от 6 месяцев до 18 лет

Масса тела (кг)	Доза препарата, принимаемая два раза в сутки
< 15 кг	12/3 мг/кг
≥ 15 до 40 кг	10/2,5 мг/кг

Доза препарата Лопинавир + Ритонавир, рассчитанная на основании ППТ составляет 230/57,5 мг/м^2.

Таблица 2. Рекомендации по подбору дозы препарата Лопинавир + Ритонавир в зависимости от ППТ у детей от 6 месяцев до 18 лет

ППТ (м^2)	**230/57,5 мг/м^2 два раза в день**
0,25	0,7 мл (57,5/14,4 мг)
0,4	1,2 мл (96/24 мг)
0,5	1,4 мл (115/28,8 мг)
0,75	2,2 мл (172,5/43,1 мг)
0,8	2,3 мл (184/46 мг)
1	2,9 мл (230/57,5 мг)
1,25	3,6 мл (287,5/71,9 мг)
1,3	3,7 мл (299/74,8 мг)
1,4	4,0 мл (322/80,5 мг)
1,5	4,3 мл (345/86,3 мг)
1,7	5 мл (402,5/100,6 мг)

Площадь поверхности тела (ППТ) может быть рассчитана по следующей формуле:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Сопутствующая терапия

Эфавиренз, невирапин или нелфинавир

Дозы 230/57,5 мг/м^2 может быть недостаточно у некоторых детей при совместном применении с невирапином, эфавирензом или нелфинавиром. Для таких пациентов необходимо увеличение дозы препарата до 300/75 мг/м^2. Если дозирование на основании массы тела является предпочтительным, рекомендуемая доза для детей с массой тела менее 15 кг составляет 13/3,25 мг/кг два раза в сутки; доза для пациентов с массой тела более 15 кг до 40 кг – 11/2,75 мг/кг два раза в сутки. Рекомендуемая доза не должна превышать 533/133 мг (6,5 мл раствора) два раза в день.

Способ применения

Внутрь. Раствор для приема внутрь следует принимать во время еды.

Дозу отмеряют с помощью калиброванного шприца (дозатора).

Препарат Лопинавир + Ритонавир в лекарственной форме раствор для приема внутрь можно применять с помощью зонда для искусственного кормления. Необходимо следовать инструкции по применению зонда. Препараты, содержащие этиловый спирт, не рекомендуется применять с зондами из полиуретана из-за возможной несовместимости.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лопинавиру, ритонавиру и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая печеночная недостаточность (для препарата в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).
- Почечная недостаточность (для препарата в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).
- Одновременное применение препаратов, клиренс которых значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A. К таким препаратам относятся: венетоклакс, нератиниб, элбасвир/гразопревир, омбитасвир/паритопревир/ритонавир в комбинации с дасабувиром или без него, ломитапид, астемизол, луразидон, терфенадин, мидазолам (для приема внутрь), триазолам, цизаприд, пимозид, силденафил (только в случае его применения для лечения легочной гипертензии, см. раздел 4.5), варденафил, аванафил, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (ловастатин, симвастатин), алфузозин, ранолазин, дронедарон, фузидовая кислота, колхицин (у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью), амиодарон, кветиапин.
- Одновременный прием препаратов дисульфирам или метронидазол.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Одновременное применение с препаратами зверобоя.
- Постнатальный возраст до 14 дней.
- Гестационный возраст (первый день последней менструации матери до родов + время, прошедшее с момента родов) менее 42 недель.
- Беременность (для препарата в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).
- Применение препарата Лопинавир + Ритонавир один раз в день у пациентов с тремя и более мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру.
- Применение препарата Лопинавир + Ритонавир один раз в день у детей (до 18 лет).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность комбинации лопинавира+ритонавира не была установлена у пациентов со значительными нарушениями функции печени. Препарат Лопинавир+Ритонавир 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушение функции почек

Применение препарата Лопинавир+Ритонавир в лекарственной форме раствор для приема внутрь противопоказано у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 4.3). Поскольку почечный клиренс лопинавира и ритонавира незначителен, не ожидается повышение концентрации в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью. Так как лопинавир и ритонавир активно связываются с белками плазмы крови, маловероятно, что они будут значительно удаляться при гемодиализе или перитонеальном диализе.

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 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 панкреатита лечение препаратом Лопинавир+Ритонавир 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Удлинение интервала PR

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Препарат Лопинавир+Ритонавир содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Вероятнее всего, препарат Лопинавир+Ритонавир повышает концентрации в плазме препаратов, метаболизируемых преимущественно 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 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 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 по применению для бедаквилина).

Совместное применение деламанида с мощными ингибиторами 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 по применению для деламанида).

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

Прием препарата Лопинавир+Ритонавир 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 Лопинавир+Ритонавир (см. раздел 4.5);
- Ворапаксар: не рекомендуется применять вместе с препаратом Лопинавир+Ритонавир (см. раздел 4.5);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Фузидовая кислота: не рекомендуется применять при инфекционных заболеваниях костей и суставов (см. раздел 4.5);
- Салметерол: не рекомендуется применять вместе с препаратом Лопинавир+Ритонавир (см. раздел 4.5);
- Ривароксабан: не рекомендуется применять вместе с препаратом Лопинавир+Ритонавир (см. раздел 4.5).

Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Лопинавир+Ритонавир с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина. Следует проявлять осторожность и применять более низкие дозы при одновременном применении препарата Лопинавир+Ритонавир и розувастатина. При необходимости проведения 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 Лопинавир+Ритонавир. Одновременное применение этих лекарственных средств с препаратом Лопинавир+Ритонавир 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 Лопинавир+Ритонавир противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел 4.3). Особую осторожность следует проявлять при применении препарата Лопинавир+Ритонавир и лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT, таких как хлорфенирамин, хинидин, эритромицин и кларитромицин. В действительности препарат Лопинавир+Ритонавир 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 лопинавира+лопинавира не может быть полностью исключено (см. раздел 4.8).

Совместное применение препарата Лопинавир+Ритонавир с рифампицином не рекомендуется. Рифампицин в сочетании с препаратом Лопинавир+Ритонавир приводит к выраженному снижению концентрации лопинавира, что может значительно уменьшить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

терапевтический эффект лопинавира. Достаточное действие лопинавира+ритонавира может быть достигнуто с увеличением дозы препарата Лопинавир+Ритонавир, 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 Лопинавир+Ритонавир с флутиказоном или другими глюкокортикостероидами, которые метаболизируются CYP3A4, такими как будесонид, триамцинолон кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников (см. раздел 4.5).

Другое

Препарат Лопинавир+Ритонавир 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 Лопинавир+Ритонавир, по-прежнему могут возникнуть инфекции или другие заболевания, связанные с заболеванием ВИЧ и СПИД.

Вспомогательные вещества

Этанол

Препарат Лопинавир + Ритонавир содержит 1781,5 мг этанола 95%, в разовой дозе для взрослых 5 мл, что соответствует 45 мл пива или 18 мл вина (при приеме 2 раза в день) и 3563 мг этанола 95%, в разовой дозе для взрослых 10 мл, что соответствует 89 мл пива или 36 мл вина (при приеме 1 раз в день). 1 мл препарата Лопинавир + Ритонавир содержит 356,3 мг этанола 95 %.

Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и группам высокого риска, таким как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Этанол в данном лекарственном препарате может нарушить эффекты других лекарств. Этанол в данном лекарственном препарате может повлиять на способность управлять автомобилем и работу с механизмами.

Сорбитол

Препарат Лопинавир + Ритонавир содержит 145,81 мг сорбитола в 1 мл. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Пропиленгликоль

Препарат Лопинавир + Ритонавир содержит 152,7 мг пропиленгликоля в 1 мл. Может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лопинавир/ритонавир *in vitro* и *in vivo* является ингибитором изофермента CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов, в основном метаболизируемых изоферментом CYP3A (например, дигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессанты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5)), может привести к увеличению плазменных концентраций этих препаратов, терапевтическое или побочное действие которых может усилиться или продлиться. При одновременном приеме с лопинавиром/ритонавиром более часто наблюдается значительное увеличение AUC (более чем 3-кратное) препаратов, которые активно метаболизируются изоферментом CYP3A и имеют высокий пресистемный метаболизм. Препараты, которые противопоказаны именно по причине нежелательного взаимодействия и возможности развития серьезных побочных эффектов, перечислены в разделе 4.3.

Лопинавир/ритонавир метаболизируется под действием изофермента CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A, может уменьшить плазменные концентрации лопинавира и снизить его терапевтический эффект.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира и других препаратов, которые ингибируют изофермент CYP3A, может увеличить плазменные концентрации лопинавира, хотя эти изменения не были отмечены при одновременном применении с кетоконазолом.

В терапевтических концентрациях лопинавир/ритонавир не ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2.

Лопинавир/ритонавир *in vivo* индуцирует собственный метаболизм и усиливает биотрансформацию некоторых препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450 и путем глюкуронирования.

Лопинавир + Ритонавир содержит лопинавир и ритонавир, являющиеся ингибиторами P450 изоформы CYP3A *in vitro*. Совместное назначение препарата Лопинавир + Ритонавир и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых CYP3A, может привести к повышению концентрации в плазме других лекарственных средств, что может усилить или пролонгировать терапевтический эффект или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

нежелательные явления. Лопинавир + Ритонавир не ингибирует CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 в клинически значимых концентрациях (см. раздел 4.3). Исследования в естественных условиях выявили способность препарата Лопинавир + Ритонавир запускать свой метаболизм и повышать биотрансформацию некоторых лекарственных средств, метаболизируемых группой ферментов цитохрома P450 (включая CYP2C9 и CYP2C19) и путем глюкуронирования. Это может привести к уменьшению концентрации препарата в плазме и вероятному снижению эффективности назначаемых совместно лекарственных средств. Лекарственные средства, противопоказанные, в частности, по причине ожидаемой выраженной степени взаимодействия и потенциально серьезных нежелательных явлений, перечислены в разделе 4.3.

Известные и предполагаемые взаимодействия с выбранными антиретровирусными лекарственными препаратами и лекарственными препаратами других групп перечислены в Таблице 3.

Взаимодействия между препаратом Лопинавир+Ритонавир и одновременно принимаемыми лекарственными препаратами представлены в таблице ниже (увеличение обозначено как «↑», снижение как «↓», без изменений как «↔»; раз в день как «РД», дважды в день как «ДД» и три раза в день как «ТД»).

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

Таблица 3. Данные о лекарственных взаимодействиях

Фармакотерапевтическая группа одновременно принимаемого препарата	Влияние на концентрации препаратов Средние геометрические изменения (%) AUC, C_{max}, C_{min} Механизм взаимодействия	Клинические рекомендации, касающиеся одновременного применения с препаратом Лопинавир+Ритонавир
Антиретровирусные препараты		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронидации, вызванной	Клиническая значимость снижения концентрации абакавира и зидовудина неизвестна.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	лопинавиром/ритонавиром	
Тенофовир, 300 мг РД	Тенофовир: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется. Более высокая концентрация тенофовира может способствовать возникновению нежелательных явлений, связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз 600 мг РД	Лопинавир: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13% C_{min}: ↓ 42 %	Дозу препарата Лопинавир+Ритонавир следует увеличить до 500/125 мг 2 раза в день при одновременном приеме с эфавирензом.
Эфавиренз 600 мг РД (лопинавир/ритонавир 500/125 мг ДД)	Лопинавир: ↔ (соответствует дозе 400/100 мг ДД, принимаемой отдельно)	
Невирапин, 200 мг ДД	Лопинавир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Дозу препарата Лопинавир+Ритонавир следует увеличить до 500/125 мг 2 раза в день при одновременном приеме с невирапином.
Этравирин (лопинавир/ритонавир таблетки 400/100 мг ДД)	Этравирин: AUC: ↓ 35 % C_{max}: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 30 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Рилпивирин (лопинавир/ритонавир в капсулах 400/100 мг ДД)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 11 % (ингибирование ферментов CYP3A)	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир с рилпивирином вызывает повышение концентрации рилпивирина в плазме, но коррекция дозы не требуется.
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295% C_{max}: ↑ 97% (ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром)	Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в день во время одновременного приема с препаратом Лопинавир+Ритонавир в дозировке 400/100 мг 2 раза в день
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ $C_{12:}$ ↓ 30 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Одновременное применение с другими ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ В соответствии с утвержденными руководствами совместная терапия с ингибиторами протеазы, как правило, не рекомендуется.		
Фосампренавир/ритонавир (700/100 мг ДД) (лопинавир/ритонавир 400/100 мг ДД) или фосампренавир (1400 мг ДД) (лопинавир/ритонавир 533/133 мг ДД)	Фосампренавир: концентрация ампренавира значительно снижается	Одновременное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг ДД) и препарата Лопинавир+Ритонавир (533/133 мг ДД) у пациентов, получающих лечение ингибиторами протеазы, приводит к высокому риску развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению концентрации триглицеридов при использовании комбинированной терапии без увеличения вирусологической эффективности в сравнении со стандартными дозами фосампренавира/ритонавира. Одновременное применение данных двух препаратов не рекомендуется.
Индинавир, 600 мг ДД	Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ $C_{min:}$ ↑ в 3,5 раза	Соответствующие дозы для данной комбинации с точки зрения эффективности и безопасности не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	(по отношению к индинавиру 800 мг ТД в виде монотерапии) Лопинавир: ↔ (по отношению к полученным ранее данным)	установлены.
Саквинавир 1000 мг ДД	Саквинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Типранавир/ритонавир (500/100 мг ДД)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C_{max}: ↓ 47 % $C_{min:}$ ↓ 70 %	Одновременное применение данных двух препаратов не рекомендуется.
Препараты снижающие кислотность		
Омепразол (40 мг РД)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Альфа$_1$-адреноблокаторы		
Алфузозин	Алфузозин: в связи со способностью лопинавира/ритонавира ингибировать CYP3A ожидается повышение концентрации алфузозина.	Совместное применение препарата Лопинавир+Ритонавира и алфузозина противопоказано (см. раздел 4.3) из-за возможного усиления токсичности, связанной с применением алфузозина, т.ч. артериальной гипотензии.
Анальгетики		
Фентанил	Фентанил: увеличение риска побочных эффектов (угнетение дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром	При одновременном применении фентанила и препарата Лопинавир+Ритонавир рекомендован тщательный мониторинг нежелательных явлений (особенно угнетения дыхания и седации).
Антиангинальные препараты		
Ранолазин	В связи с ингибированием	Одновременное применение препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается повышение концентрации ранолазина.	Лопинавир+Ритонавир 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 Лопинавир+Ритонавир и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел 4.3) в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных реакций.
Дигоксин	Дигоксин: концентрация в плазме может увеличиваться в связи ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром/ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Р-гликопротеина.	В случае одновременного применения препарата Лопинавир+Ритонавир и дигоксина требуется соблюдать осторожность, а также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентрации дигоксина. Особое внимание следует уделять при назначении препарата Лопинавир+Ритонавир пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидается значительное повышение концентрации дигоксина в плазме в связи с выраженным ингибирующим действием ритонавира на Р-гликопротеин. Начало терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Лопинавир+Ритонавир, вероятно, приведет к меньшему увеличению концентрации дигоксина по сравнению с предполагаемым.
Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин	Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин: концентрации могут увеличиваться при одновременном применении	Требуется соблюдать осторожность, по возможности, рекомендуется мониторинг концентрации препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	с лопинавиром/ритонавиром.	
Антибиотики		
Кларитромицин	Кларитромицин: ожидается умеренное повышение 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 назначать кларитромицин совместно с препаратом Лопинавир+Ритонавир пациентам с нарушениями функции печени или почек.
Противоопухолевые препараты		
Афатиниб (ритонавир 200 мг ДД)	Афатиниб: AUC: ↑ C_{max}: ↑ степень увеличения зависит от времени введения ритонавира. В связи с выраженным ингибирующим влиянием лопинавира/ритонавира на BCRP (белок резистентности рака молочной железы/ABCG2) и P-гликопротеин.	Следует проявлять осторожность при назначении афатиниба в сочетании с препаратом Лопинавир+Ритонавир. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции по применению для афатиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба.
Церитиниб	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира/риотнавира на CYP3A и P-гликопротеин.	При применении церитиниба одновременно с препаратом Лопинавир+Ритонавир необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции по применению для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Большинство ингибиторов тирозинкиназы: дасатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин	Большинство ингибиторов тирозинкиназы: дасатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин: риск более тяжелых нежелательных явлений в связи с более высокими концентрациями в сыворотке ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Необходим тщательный мониторинг переносимости противоопухолевых препаратов.
Ибрутиниб	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира/ритонавира на CYP3A.	При применении ибрутиниба одновременно с препаратом Лопинавир+Ритонавир может возрастать концентрация ибрутиниба в сыворотке и, как следствие, повышается вероятность развития токсичности, включая риск развития синдрома лизиса опухоли. Следует избегать одновременного применения ибрутиниба и препарата Лопинавир+Ритонавир (см. раздел 4.4). Если польза для пациента превышает риск и требуется совместное применение с препаратом Лопинавир+Ритонавир, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг и осуществлять контроль за проявлениями токсичности у пациентов.
Венетоклакс	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира/ритонавира на CYP3A и, как следствие, повышается вероятность развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел 4.3 и инструкцию по применению для венетоклакса).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		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. инструкцию по применению для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.
Абемациклиб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрации абемациклиба в сыворотке крови могут возрастать	Следует ибегать одновременного применения абемациклиба и препарата Лопинавир+Ритонавир. 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.
Нератиниб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать	Одновременное применение нератиниба и препарата Лопинавир+Ритонавир противопоказано по причине риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел 4.3).
Энкорафениб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрации в сыворотке крови могут возрастать	Одновременное применение энкорафениба и препарата Лопинавир+Ритонавир может увеличивать системное воздействие энкорафениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		как удлинение интервала QT. Следует избегать одновременного применения энкорафениба и препарата Лопинавир+Ритонавир. В случае если польза от применения препарата превышает потенциальный риск и препарат Лопинавир+Ритонавир должен быть назначен, следует проводить тщательный мониторинг пациентов на предмет развития нежелательных явлений.
Ивосидениб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрации в сыворотке крови могут возрастать	Одновременное применение ивосидениба и препарата Лопинавир+Ритонавир может увеличить системное воздействие ивосидениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.
Апалутамид	Поскольку апалутамид является умеренным/мощным индуктором CYP3A, 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 Лопинавир+Ритонавир может привести к потере вирусологической реакции. Кроме того, одновременное применение апалутамида и препарата Лопинавир+Ритонавир может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая судороги, из-за более высокой концентрации апалутамида. Одновременное применение апалутамида и препарата Лопинавир+Ритонавир не рекомендовано (см. раздел 4.4) и инструкцию по применению на апалутамиб.
Антикоагулянты		
Варфарин	Варфарин: одновременное применение может воздействовать на	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	концентрацию в связи с индукцией CYP2C9 лопинавиром/ритонавиром.	
Ривароксабан (ритонавир 600 мг ДД)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153% C_{max}: ↑ 55% В связи с ингибированием CYP3A и Р-гликопротеина лопинавиром/ритонавиром.	Одновременное применение ривароксабана и препарата Лопинавир+Ритонавир может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения. Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Лопинвир+Ритонавир (см. раздел 4.4).
Ворапаксар	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Одновременное применение ворапаксара и препарата Лопинавир+Ритонавир не рекомендуется (см. раздел 4.4 и инструкцию по применению для ворапаксара).
Противосудорожные препараты		
Фенитоин	Фенитоин: равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира/ритонавира. Лопинавир: концентрация снижалась в связи с индукцией CYP3A фенитоином.	Следует с осторожностью назначать фенитоин в сочетании с препаратом Лопинвир+Ритонавир. Необходимо контролировать уровень фенитоина при одновременном применении с препаратом Лопинавир+Ритонавир. При одновременном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы препарата Лопинвир+Ритонавир. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.
Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать. Лопинавир: в связи с	Следует с осторожностью назначать карбамазепин или фенобарбитал в сочетании с препаратом Лопинавир+Ритонавир. Следует контролировать уровни карбамазепина или фенобарбитала при одновременном

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	индукцией CYP3A карбамазепином и фенобарбиталом концентрация может снижаться.	применении с препаратом Лопинавир+Ритонавир. При одновременном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы препарата Лопинавир+Ритонавир. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.
Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % в связи с индукцией глюкуронидазы, метаболизирующей ламотриджин. Вальпроат: ↓	Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет снижения действия вальпроевой кислоты при одновременном применении препарата Лопинавир+Ритонавир и вальпроевой кислоты или вальпроата. Пациентам, начавшим или прекратившим прием препарата Лопинавир+Ритонавир во время сопутствующего приема поддерживающих доз ламотриджина: доза ламотриджина может быть увеличена в случае дополнительного назначения препарата Лопинавир+Ритонавир или уменьшена в случае прекращения приема препарата Лопинавир+Ритонавир, в связи с чем должен проводиться мониторинг ламотриджина в плазме, в частности, до и в течение двух недель после начала или прекращения применения препарата Лопинавир+Ритонавир, с целью понимания необходимости коррекции дозы ламотриджина. У пациентов, принимающих препарат Лопинавир+Ритонавир и начавших прием ламотриджина: не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Антидепрессанты и анксиолитики		
Тразодон однократно (ритонавир, 200 мг ДД)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза На фоне одновременного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты, головокружения, гипотензии и обмороков.	Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Лопинавир+Ритонавир сходное увеличение экспозиции тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона.
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг в день).
Вориконазол	Вориконазол: концентрация может снижаться.	Следует избегать совместного применения вориконазола и низких доз ритонавира (100 мг ДД), содержащегося в препарате Лопинавир+Ритонавир, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.
Противоподагрические препараты		
Колхицин однократно (ритонавир 200 мг ДД)	Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C_{max}: ↑ в 1,8 раза в связи с ингибированием Р-гликопротеина и/или CYP3A4 ритонавиром.	Не рекомендуется одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и колхицина у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью в связи с потенциальным увеличением ассоциированных с колхицином серьезных и/или угрожающих жизни

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.3, 4.4). Пациентам с сохраненной функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить его, если требуется терапия препаратом Лопинавир+Ритонавир. Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина.
Антигистаминные препараты		
Астемизол Терфенадин	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Одновременное применения препарата Лопинавир+Ритонавир с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития серьезных аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел 4.3).
Антибактериальные препараты		
Фузидовая кислота	Фузидовая кислота: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация может возрастать.	Совместное применение препарата Лопинавир+Ритонавир 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 костно-суставных инфекций, где одновременное применение препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение с целью исключения мышечных нежелательных явлений (см. раздел 4.4).
Антимикобактериальные препараты		
Бедаквилин (однократная	Бедаквилин:	В связи с риском возникновения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

доза) (лопинавир/ритонавир 400/100 мг ДД, многократная доза)	AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔ Более выраженное влияние на плазменную концентрацию бедаквилина при длительном одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Ингибирование CYP3A вероятно под воздействием лопинавира/ритонавира.	связанных с бедаквилином нежелательных явлений следует избегать одновременного применения бедаквилина и препарата Лопинавир+Ритонавир. Если ожидаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск, следует проявлять осторожность при одновременном применении бедаквилина и препарата Лопинавир+Ритонавир. Рекомендуется более частый мониторинг ЭКГ и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел 4.4 и инструкцию по применению для бедаквилина).
Деламанид (100 мг ДД) (лопинавир/ритонавир 400/100 мг ДД)	Деламанид: AUC: ↑ 22% DM-6705 (активный метаболит деламанида): AUC: ↑ 30% Более выраженное влияние на плазменную концентрацию DM-6705 при длительном одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.	В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлинения интервала QTc, при необходимости применения деламанида одновременно с препаратом Лопинавир+Ритонавир рекомендован очень частый ЭКГ-мониторинг на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел 4.4 и инструкцию по применению для деламанида)
Рифабутин 150 мг РД	Рифабутин (исходный лекарственный препарат и его активный метаболит 25-О-дезацетил): AUC: ↑ в 5,7 раза C_{max}: ↑ в 3,5 раза	При назначении с препаратом Лопинавир+Ритонавир рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю в установленные дни (например, понедельник-среда-пятница). Необходим тщательный контроль за обусловленными рифабутином нежелательными реакциями, включая нейтропению и увеит, которые можно ожидать при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		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 оптимальной AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата Лопинавир+Ритонавир коррекция дозы не требуется.
Рифампицин	Лопинавир: значительное снижение концентрации лопинавира может наблюдаться в связи с индукций CYP3A рифампицином.	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентрации лопинавира может значительно уменьшить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Лопинавир+Ритонавир до 400/400 мг (т.е. Лопинавир+Ритонавир 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в день позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая корректировка дозы может сопровождаться повышением уровней АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны ЖКТ. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не следует применять одновременно. Если одновременное применение неизбежно, то повышенная доза препарата Лопинавир+ Ритонавир 400/400 мг 2 раза в день может быть применена с рифампицином при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге и контроле безопасности. Доза препарата Лопинавир+ Ритонавир может быть повышена только после начала применения рифампицина (см. раздел 4.5).
Антипсихотические препараты		
Луразидон	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается повышение концентрации луразидона.	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир противопоказано (см. раздел 4.3).
Пимозид	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается повышение концентрации пимозида.	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и пимозида противопоказано в связи с риском развития серьезных гематологичских отклонений и других серьезных нежелательных явлений в результате приема этого препарата (см. раздел 4.3).
Кветиапин	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается повышение концентрации кветиапина.	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличивать 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 Лопинавир+Ротинавир противопоказано принимать одновременно с мидазоламом для приема внутрь (см. раздел 4.3), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность. Парентеральное введение мидазолама одновременно с препаратом Лопинавир+Ритонавир следует проводить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		в отделении реанимации и интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего медицинского контроля в случае развития угнетения дыхания и/или длительной седации. Может потребоваться коррекция дозы мидазолама, особенно при повторном введении данного препарата.
Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)		
Салметерол	Салметерол: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация может увеличиваться.	Одновременное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащенное сердцебиение и синусовую тахикардию. В связи с этим одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и салметерола не рекомендуется (см. раздел 4.4).
Блокаторы кальциевых каналов		
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация может увеличиваться	При одновременном применении данных лекарственных препаратов с препаратом Лопинавир+Ритонавир рекомендуется осуществлять клинический мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.
Глюкокортикостероиды		
Дексаметазон	Лопинавир: в связи с индукцией CYP3A дексаметазоном концентрация может снижаться.	При одновременном применении данного лекарственного препарата с препаратом Лопинавир+Ритонавир рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной эффективности.
Флутиказона пропионат,	Флутиказона пропионат, 50	Более сильное действие можно ожидать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

будесонид, триамцинолон при ингаляционном, инъекционном или интраназальном применении	мкг интраназально 4 раза в день: концентрация в плазме ↑ уровень кортизола ↓ 86%	при ингаляционном применении флутиказона пропионата. Сообщалось о развитии системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников, у пациентов, получавших лопинавир/ритонавир и флутиказона пропионат интраназально или в виде ингаляций; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизирующихся по пути P4503A, например, будесонида и триамцинолона. Следовательно, одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и данных глюкокортикостероидов не рекомендуется, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных 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 CYP3A (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикостероидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФЭД-5)		
Аванафил (ритонавир, 600 мг ДД)	Аванафил: AUC: ↑ в 13 раз в связи с ингибированием	Одновременное применение аванафила и препарата Лопинавир+Ритонавир

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	CYP3A лопинавира/ритонавира.	противопоказано (см. раздел 4.3).
Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза в связи с ингибированием CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	Для лечения легочной гипертензии: одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и силденафила противопоказано (раздел 4.3). Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и тадалафила не рекомендуется. Для лечения эректильной дисфункции: при применении силденафила или тадалафила у пациентов, получающих лечение препаратом Лопинавир+Ритонавир следует соблюдать особую осторожность и тщательно контролировать нежелательные явления, такие как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция (см. раздел 4.4). При одновременном применении с препаратом Лопинавир+Ритонавир дозы силденафила не должны превышать 25 мг в течение 48 ч, а дозы тадалафила не должны превышать 10 мг каждые 72 ч.
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз в связи с ингибированием CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз в связи с ингибированием CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	Одновременное применение варденафила и препарата Лопинавир+Ритонавир противопоказано (см. раздел 4.3).
Производные алкалоидов спорыньи		
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	В связи с ингибированием CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром концентрация в сыворотке может увеличиваться	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и производных алкалоидов спорыньи противопоказано, так как может привести к острому отравлению спорыньей, включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		вазоспазм и ишемию (см. раздел 4.3).
Стимуляторы моторики ЖКТ		
Цизаприд	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация в сыворотке может увеличиваться	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир с цизапридом противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этого препарата (см. раздел 4.3).
Антогонисты рецепторов ГнРГ		
Элаголикс	Элаголикс является слабым/умеренным индуктором CYP3A, который может уменьшать системное воздействия лопинавира/ритонавира.	Одновременное применение элаголикса с препаратом Лопинавир+Ритонавир 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 этого, элаголикс является слабым/умеренным индуктором CYP3A, который может уменьшить системное воздействие лопинавира/ритонавира. Необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению элаголикса для получения информации о дозах элаголикса при применении с мощными ингибиторами CYP3A.
Противовирусные препараты прямого действия для лечения ВГС		
Элбасвир/гразопревир (50/200 мг РД)	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	Одновременное применение элбасвира/гразопревира с препаратом Лопинавир+Ритонавир противопоказано (см. раздел 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	(комбинации механизмов, включая ингибирование CYP3A) Лопинавир: ↔	
Омбитасвир/паритапревир /ритонавир+дасабувир (25/150/100 мг РД+400 мг ДД) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг ДД	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 2,17 раза C_{max}: ↑ в 2,04 раза $C_{ост}$: ↑ в 2,36 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков). Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	Одновременное применение противопоказано. Лопинавир/ритонавир 800/200 мг РД также применялись с омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект от ПППД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при назначении лопинавира/ритонавира 400/100 мг ДД (см. раздел 4.3).
Омбитасвир/паритапревир /ритонавир (25/150/100 мг РД) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг ДД	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 6,10 раза C_{max}: ↑ в 4,76 раза $C_{ост}$: ↑ в 12,33 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков). Лопинавир: ↔	
Глекапревир/пибрентасвир	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация в сыворотке может увеличиваться.	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и глекапрепревира/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-	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и софосбувира/велпатасвира /воксилапревира не рекомендуется из-за возможного усиления токсичности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 лопинавиром/ритонавиром. Тем не менее, только увеличение воздействия воксилапревира считается клинически значимым	
Ингибиторы протеазы HCV		
Боцепревир 800 мг ТД	Боцепревир: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % $C_{min:}$ ↓ 57 % Лопинавир: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % $C_{min:}$ ↓ 43 %	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и боцепревира не рекомендуется.
Симепревир 200 РД (ритонавир 100 мг ДД)	Симепревир: AUC: ↑ в 7,2 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза $C_{min:}$ ↑ в 14,4 раза	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и симепревира не рекомендуется.
Телапревир 750 мг ТД	Телапревир: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % $C_{min:}$ ↓ 52 % Лопинавир: ↔	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир и телапревира не рекомендуется.
Растительные лекарственные препараты		
Зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*	Лопинавир: в связи с индукцией CYP3A препаратами, содержащими зверобой, концентрация в плазме может снижаться.	Препараты, содержащие в составе зверобой *(Hypericum perforatum)*, не следует принимать одновременно с лопинавиром и ритонавиром. Если пациент уже принимает препараты зверобоя, следует немедленно прекратить их прием и, по возможности, проверить вирусную нагрузку. Уровни лопинавира и ритонавира в плазме могут увеличиваться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		после прекращения приема зверобоя. Может потребоваться корректировка дозы препарата Лопинавир+Ритонавир. Данное индуцирующее действие может сохраняться на протяжении как минимум 2 недель после прекращения лечения растительными препаратами, содержащими зверобой (см. раздел 4.3). Таким образом, прием препарата Лопинавир+Ритонавир можно начать через 2 недели после прекращения приема препарата зверобоя.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролумус (рапамицин), такролимус	Циклоспорин, сиролумус (рапамицин), такролимус в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрация может возрастать.	Рекомендуется более тщательный терапевтический контроль концентрации до тех пор, пока уровень данных препаратов в плазме не стабилизируется.
Ингибиторы киназы		
Фостаматиниб	Увеличение концентрации метаболита фостаматиниба R406	Одновременное применение фостаматиниба и препарата Лопинавир+Ритонавир может увеличить системное воздействие метаболита фостаматиниба R406, что может привести к нежелательным реакциям, зависимым от дозы, таким как гепатотоксичность и нейтропения.
Препараты, снижающие уровень липидов		
Ловастатин и симвастатин	Ловастатин, симвастатин: выраженное повышение концентраций ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Поскольку повышение концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая острый некроз скелетных мышц, противопоказано применение препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		Лопинавир+Ритонавир в комбинации с данными препаратами (см. раздел 4.3).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром	Одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир с аторвастатином не рекомендуется. Если применение аторвастатина признается необходимым, должны использоваться наименьшие эффективные дозы препарата при тщательном контроле безопасности (см. раздел 4.4).
Розувастатин, 20 мг РД	Розувастатин: AUC: ↑ в 2 раза C_{max}: ↑ в 5 раза Хотя розувастатин в наименьшей степени метаболизируется CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации в плазме. Механизм взаимодействия может являться результатом ингибирования транспорта белков.	Следует проявлять осторожность и рассмотреть возможность снижения дозы розувастатина при одновременном применении с препаратом Лопинавир+Ритонавир (см. раздел 4.4).
Флувастатин или правастатин	Флувастатин, 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 CYP3A увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз.	Одновременное применение ломитапида с препаратом Лопинавир+Ритонавир противопоказано (см. раздел 4.3) и инструкцию по применению ломитапида.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром концентрации ломитапида могут увеличиваться.	
Опиоиды		
Бупренорфин, 16 мг РД	Бупренорфин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Метадон	Метадон: ↓	Рекомендуется контроль уровней метадона в плазме.
Пероральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол	Этинилэстрадиол: ↓	В случае одновременного применения препарата Лопинавир+Ритонавир с контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (независимо от формы контрацепции, например, препарт для приема внутрь или пластырь), необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.
Препараты для лечения никотиновой зависимости		
Бупропин	Бупропион и его активный метаболит – гидроксибупропион: AUC и C_{max} ↓ ~ 50% Такой эффект может быть вызван усилением метаболизма бупропиона.	Если одновременное применение препарата Лопинавир+Ритонавир с бупропионом неизбежно, оно должно осуществляться под тщательным клиническим контролем эффективности буприпиона без превышения рекомендованной дозы, несмотря на наблюдаемую индукцию.
Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов		
Левотироксин	В пострегистрационный период были получены сообщения о случаях потенциального взаимодействия ритонавир-содержащих препаратов и	Следует контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получавших лечение левотироксином, как минимум, в течение первого месяца после начала и/или окончания терапии препаратом Лопинавир+Ритонавир.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	левотироксина.	
Сосудорасширяющие препараты		
Бозентан	Лопинавир/ритонавир: в связяи с индукцией CYP3A4 бозентаном возможно снижение концентрации лопинавира/ритонавира в плазме. Бозентан: AUC: ↑ в 5 раз C_{max}: ↑ в 6 раз Сначала увеличение C_{min} бозентана: ↑ примерно в 48 раз. В связи с ингибированием CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	Следует проявлять осторожность при применении препарата Лопинавир+Ритонавир с бозентаном. При применении препарата Лопинавир+Ритонавир с бозентаном следует контролировать эффективность ВИЧ-терапии и вести наблюдение за пациентами на предмет развития токсических явлений, связанных с бозентаном, особенно во время первой недели одновременного применения препаратов.
Риоцигуат	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A и P-гликопротеин.	Одновременное применение риоцигуата с препаратом Лопинавир+Ритонавир не рекомендуется (см. раздел 4.4 и инструкцию по применению риоцигуата).
Другие лекарственные препараты		
На основе известных метаболических профилей не ожидается клинически значимых взаимодействий между препаратом Лопинавир+Ритонавир и дапсоном, триметопримом, сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом.		

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Лопинавир + Ритонавир противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При необходимости применения препарата грудное вскармливание необходимо прекратить.

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

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

Раствор для приема внутрь лопинавир/ритонавир содержит этанол (42,4 % об./об.). Количество этанола, содержащегося в этом лекарстве, может повлиять на способность управлять транспортными средствами, занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Умеренно выраженные и серьезные побочные реакции приведены ниже с указанием частоты: *очень часто* (≥ 1/10); *часто* (≥ 1/100 до < 1/10); *нечасто* (≥ 1/1000 до < 1/100); *редко* (≥ 1/10000 до < 1/1000); *очень редко* (< 1/10000); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

Очень часто: инфекции верхних дыхательных путей;

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, лейкопения, нейтропения, лимфаденопатия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: реакции гиперчувствительности, в том числе крапивница и ангионевротический отек;

Нечасто: синдром восстановления иммунитета.

Эндокринные нарушения

Часто: сахарный диабет;

Нечасто: мужской гипогонадизм.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение массы тела, снижение аппетита;

Нечасто: повышение массы тела, лактат-ацидоз, повышение аппетита.

Психические нарушения

Часто: тревожность;

Нечасто: необычные сновидения, снижение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, мигрень, бессонница, нейропатия, периферическая нейропатия, головокружение;

Нечасто: агевзия, дисгевзия, судороги, тремор, цереброваскулярные нарушения.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вестибулярное головокружение, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада, недостаточность трехстворчатого клапана;

Частота неизвестна: увеличение PR-интервала.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипертензия;

Нечасто: атеросклероз, тромбоз глубоких вен.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: диарея, тошнота;

Часто: рвота, боль в животе (верхних и нижних отделах), гастроэнтерит, колит, диспепсия, панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, метеоризм, вздутие живота;

Нечасто: запор, стоматит, язвы слизистой оболочки полости рта, дуоденит, гастрит,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

желудочно-кишечное кровотечение, в том числе ректальное кровотечение, сухость во рту, язвенная болезнь желудка и кишечника, недержание кала.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: гепатит, в том числе повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), гепатомегалия, холангит, стеатоз печени;

Частота неизвестна: желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, в том числе макулопапулезная, дерматит, экзема, себорея, усиленное потоотделение в ночное время, зуд;

Нечасто: алопеция, капиллярит, васкулит;

Частота неизвестна: липодистрофия и перераспределение подкожно-жировой клетчатки.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: скелетно-мышечная боль, в том числе артралгия и боль в спине, миалгия, мышечная слабость, спазмы мышц;

Нечасто: рабдомиолиз, остеонекроз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: почечная недостаточность;

Нечасто: гематурия, нефрит;

Частота неизвестна: нефролитиаз.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: эректильная дисфункция, аменорея, меноррагия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: слабость, астения.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: увеличение концентрации глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина, общего билирубина, триглицеридов, липазы, амилазы, креатинфосфокиназы, снижение концентрации неорганического фосфора, гемоглобина, снижение клиренса креатинина.

Описание отдельных побочных эффектов

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

Повышение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миозит, а также в редких случаях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

рабдомиолиз были зафиксированы при лечении ингибиторами протеаз, особенно в сочетании с НИОТ.

Метаболические показатели

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

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

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

Пострегистрационный опыт применения

Дети

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

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

При применении лопинавира/ритонавира были также зарегистрированы отдельные случаи гепатита, токсического эпидермального некролиза, синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной экссудативной эритемы, брадиаритмии и реакций гиперчувствительности (характеризующиеся лихорадкой, сыпью и желтухой).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о случаях передозировки лопинавиром + ритонавиром в лекарственной форме раствор для приема внутрь. Сообщалось о следующих эффектах, возникших на фоне случайной передозировки у недоношенных младенцев: полная атриовентрикулярная блокада, кардиомиопатия, лактат-ацидоз, острая почечная недостаточность. Препарат Лопинавир + Ритонавир в лекарственной форме раствор для приема внутрь является высококонцентрированным и содержит 42,4 % (об./об.) этанола и 15,3 % (масс./об.) пропиленгликоля, поэтому следует проявлять особое внимание при точном расчете дозы лопинавира/ритонавира для предупреждения передозировки, особенно в случае применения препарата у младенцев и детей раннего возраста.

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 функциями организма и наблюдение за клиническим состоянием пациента. При необходимости удаляют неабсорбированный лекарственный препарат с помощью промывания желудка. Для удаления неабсорбированного лекарственного препарата может быть полезно применение активированного угля. Так как лопинавир/ритонавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, то применение диализа нецелесообразно. Однако, в случае передозировки препаратом Лопинавир + Ритонавир (раствор для приема внутрь) диализ может быть использован для удаления этанола и пропиленгликоля.

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 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Код АТХ: J05AR10

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Комбинированный препарат, который содержит в своем составе лопинавир и ритонавир.

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

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

Резистентность

Выделение резистентных штаммов in vitro

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

Исследование резистентности у пациентов, не имевших антиретровирусной терапии в анамнезе

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

Исследование резистентности у пациентов, прошедших лечение ингибиторами протеаз

Возникновение резистентности к лопинавиру у пациентов, прошедших безуспешно основное лечение ингибиторами протеаз, изучалось в ходе длительных исследований с участием 19 пациентов, получавших ингибиторы протеаз, в двух исследованиях Фазы II и одном исследовании Фазы III. Пациенты имели незавершенную супрессию вируса или феномен вирусной отдачи, являющийся результатом ответной реакции на препарат и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

показавший нарастающую резистентность *in vitro* между исходным уровнем и отдачей (определенный как возникновение новых мутаций или двукратное изменение фенотипической чувствительности к лопинавиру). Нарастающая резистентность была свойственна пациентам, характеризовавшимся наличием исходных штаммов, претерпевших несколько мутаций при лечении ингибиторами протеаз, при не более, чем в 40 раз сниженной изначальной чувствительностью к лопинавиру. Мутации V82A, I54V и M46I возникали наиболее часто. Также наблюдались мутации L33F, I50V и V32I в сочетании с I47V/A. У 19 штаммов отмечено трех/четырехкратное повышение концентрации 50 % ингибирования (IC_{50}) в сравнении с исходными штаммами (с 6,2 до 43-кратной, в сравнении с дикими типами вируса).

Существует генотипическая корреляция снижения фенотипической чувствительности к лопинавиру у вирусов, выделенных после лечения другими ингибиторами протеаз. *In vitro* была оценена антивирусная активность лопинавира против 112 штаммов, выделенных у пациентов, прошедших безуспешно лечение одним или несколькими ингибиторами протеаз. В пределах данной группы следующие мутации в протеазе ВИЧ были связаны со снижением *in vitro* чувствительности к лопинавиру: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Медиана EC_{50} лопинавира против изолятов с мутациями 0–3, 4–5, 6–7 и 8–10 в вышеуказанных аминокислотных позициях составляла соответственно 0,8, 2,7 и 13,5, что в 44 раза выше EC_{50} диких типов ВИЧ. Все 16 типов вируса, у которых отмечено повышение чувствительности в 20 раз, имели мутации в позициях 10, 54, 63 и 82 и/или 84. Кроме того, они содержали медиану 3 мутации в аминокислотных позициях 20, 24, 46, 53, 71 и 90. Дополнительно к вышеуказанным мутациям, мутации V32I и I47A были отмечены у характеризующихся рецидивами штаммов со сниженной чувствительностью к лопинавиру у пациентов, прошедших лечение ингибиторами протеаз и получающих лечение лопинавиром + ритонавиром. У пациентов, принимавших лопинавир + ритонавир были выявлены мутации I47A и L76V у рецидивирующих штаммов со сниженной чувствительностью к лопинавиру. Оценка важности отдельных мутаций или наборов мутаций может меняться с получением дополнительных данных. Рекомендуется всегда консультироваться по поводу текущей системы оценки результатов исследований резистентности.

Антивирусная активность лопинавира у пациентов, безуспешно прошедших лечение ингибиторами протеаз

Клиническая значимость снижения чувствительности к лопинавиру *in vitro* исследовалась методом оценки вирусологического ответа на лечение лопинавиром + ритонавиром, с учетом исходного вирусного генотипа и фенотипа, у 56 пациентов, не получивших

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

положительного эффекта от лечения различными ингибиторами протеаз. Значение EC_{50} лопинавира на основании 56 исходных штаммов вируса превысило значение EC_{50} диких типов ВИЧ в диапазоне от 0,6 до 98-кратного. После 48 недель лечения лопинавиром + ритонавиром, эфавирензом и НИОТ уровень в плазме РНК ВИЧ составил ≤400 копий/мл у 93 % (25/27), 73 % (11/15), и 25 % (2/8) пациентов с менее чем 10-кратным, 10–40-кратным и более чем 40-кратным снижением чувствительности к лопинавиру, соответственно, по сравнению с исходным уровнем. Также вирусологический ответ наблюдался у 91 % (21/23), 71 % (15/21) и 33 % (2/6) пациентов с 0–5, 6–7, и 8–10 мутациями в вышеуказанных мутациях в протеазе ВИЧ, связанной со снижением чувствительности к лопинавиру *in vitro*. Так как эти пациенты ранее не принимали лопинавир + ритонавир или эфавиренз, частично эффект может быть приписан антивирусной активности эфавиренза, особенно для пациентов с высокорезистентным типом вируса. Исследование не предполагает контрольной группы пациентов, не принимавших лопинавир + ритонавир.

Перекрестная резистентность

Эффективность других ингибиторов протеаз против штаммов, выработавших нарастающую резистентность к лопинавиру после лечения лопинавиром + ритонавиром у принимавших ингибиторы протеаз пациентов: наличие перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеаз была проанализирована у 18 рецидивирующих штаммов, продемонстрировавших повышение резистентности к лопинавиру в течение трех исследований II Фазы и одного исследования II Фазы по изучению препарата у пациентов, получавших ингибиторы протеаз. Медиана IC_{50} лопинавира для указанных 18 штаммов в исходном состоянии и при феномене вирусологической отдачи оказалась выше в диапазоне от 6,9 до 63 крат соответственно, по сравнению с дикими типами вируса. Как правило, штаммы с вирусологической отдачей как сохраняют (при перекрестной резистентности исходно), так и развивают существенную резистентность к индинавиру, саквинавиру, атазанавиру. Умеренное снижение активности ампренавира было замечено при медиане кратности IC_{50} от 3,7 до 8 для исходных и рецидивирующих штаммов, соответственно. Штаммы сохранили чувствительность к типранавиру с медианой повышения IC50 на исходном уровне и при феномене вирусологической отдачи с кратностью 1,9 до 1,8, соответственно, по сравнению с дикими типами вируса. Для получения дополнительной информации по типранавиру, включая генотипические показатели ответа при лечении резистентной к лопинавиру ВИЧ-1 инфекции следует обратиться к инструкции по применению типранавира.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Влияние пищи на всасывание препарата

При применении лопинавира/ритонавира (в лекарственной форме раствор для приема внутрь) с жирной пищей (872 ккал, 56 % калорийности за счет жира) AUC и C_{max} лопинавира увеличивались на 130 % и 56 % соответственно по сравнению с таковыми при приеме препарата натощак. Чтобы повысить биодоступность и свести к минимуму вариабельность фармакокинетики, раствор лопинавира/ритонавира следует принимать во время еды.

Распределение

В равновесном состоянии приблизительно 98–99 % лопинавира находятся в связи с белками плазмы. Лопинавир связывается с альфа1-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 400/100 мг лопинавира/ритонавира два раза в день, и является сопоставимым у здоровых добровольцев и ВИЧ-положительных пациентов.

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* показано, что лопинавир подвергается окислительному метаболизму преимущественно с участием системы цитохрома P450 гепатоцитов, в основном под воздействием изофермента CYP3A. Ритонавир – мощный ингибитор изофермента CYP3A, который ингибирует метаболизм лопинавира, что обеспечивает увеличение концентраций лопинавира в плазме крови. После однократного приема 400/100 мг лопинавира/ритонавира (с меченым ^{14}C-лопинавиром), 89 % радиоактивности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

обеспечено исходным лекарственным препаратом. В организме человека было выявлено, по крайней мере, 13 метаболитов лопинавира. Ритонавир способен индуцировать изоферменты цитохрома P450, что приводит к индукции его собственного метаболизма. В ходе длительного применения концентрации лопинавира перед применением следующей дозы снижались со временем, стабилизируясь приблизительно через 10–16 дней.

Элиминация

Через восемь дней после применения дозы 400/100 мг ^{14}C-лопинавира/ритонавира приблизительно 10,4 ± 2,3 % и 82,6 ± 2,5 % от принятой дозы ^{14}C-лопинавира обнаруживаются в моче и кале, соответственно. Причем лопинавир в неизмененном состоянии составляет соответственно 2,2 % и 19,8 %. После длительного применения менее 3 % дозы лопинавира экскретируются в неизмененном виде через почки. Клиренс (CL/F) лопинавира при приеме внутрь составляет 5,98 ± 5,75 л/ч.

Особые группы пациентов

Пол, раса и возраст

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

Лопинавир преимущественно метаболизируется и выводится печенью. Многократное применение лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг два раза в день у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С, с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести приводило к 30 % увеличению AUC лопинавира и 20 % увеличению C_{max} по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами с нормальной функцией печени. Связывание лопинавира с белками плазмы крови было ниже при легкой и средней степени печеночной недостаточности по сравнению с контрольными группами (99,09 % по сравнению с 99,31 %, соответственно). Применение лопинавира/ритонавира у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не изучалось (см. раздел 4.3).

Дети

Фармакокинетика лопинавира/ритонавира при применении 300/75 мг/м^2 два раза в день и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

230/57,5 мг/м^2 два раза в день была изучена в общей сложности у 53 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 12 лет. Применение лопинавира/ритонавира в дозе 230/57,5 мг/м^2 два раза в день без невирапина и в дозе 300/75 мг/м^2 два раза в день с невирапином имело сходные концентрации лопинавира в плазме, подобные полученным у взрослых пациентов, принимавших дозу лопинавира/ритонавира 400/100 мг два раза в день (без невирапина). Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у детей не изучалось.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Этанол (спирт этиловый) 95 %

Сорбитол некристаллизующийся 70 %

Пропиленгликоль

Глицерол

Повидон-К25

Макрогола глицерилгидроксистеарат 40

Натрия сахаринат

Ацесульфам

Натрия хлорид

Мяты перечной листьев масло

Натрия цитрата дигидрат

Лимонная кислота

Левоментол

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 60 мл раствора во флакон стеклянный из коричневого стекла или флакон из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, снабженный адаптером для шприца, укупоренный крышкой винтовой полипропиленовой с контролем первого вскрытия или с системой «нажать-повернуть», или крышкой винтовой полипропиленовой с контролем первого вскрытия и системой «нажать-повернуть».

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 флаконов и 5 шприцев дозирующих вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В случае производства препарата на производственной площадке ООО «Озон»

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

В случае производства препарата на производственной площадке ООО «Озон Фарм»

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15982
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лопинавир + Ритонавир доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.