ЛП-№(000748)-(РГ-RU) от 29.11.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Калидавир, 200 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лопинавир+ритонавир

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг лопинавира и 50 мг ритонавира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальные, двояковыпуклые, от светло-коричневого до коричневого цвета.

Вид на изломе: ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая пероральная доза препарата Калидавир составляет:

- По 400+100 мг (две таблетки препарата Калидавир 200+50 мг) два раза в день.
- По 800+200 мг (четыре таблетки препарата Калидавир 200+50 мг) один раз в день для пациентов, у которых выявлено менее 3-х мутаций, связанных с развитием резистентности к лопинавиру. Недостаточно данных для применения лопинавира+ритонавира один раз в день у взрослых пациентов с 3-мя и более мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру.

Сопутствующая терапия

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

У пациентов с подозреваемой пониженной чувствительностью к лопинавиру (показанной клинически или лабораторно), получавших ранее антиретровирусную терапию, в сочетании с эфавирензом, невирапином, ампренавиром или нелфинавиром необходимо увеличить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

дозу таблеток Калидавир до 500+125 мг два раза в день. При одновременном применении с данными препаратами таблетки Калидавир назначать один раз в день противопоказано.

Особые группы пациентов

Применение во время беременности и в послеродовом периоде

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

Дети

Применение препарата Калидавир один раз в день пациентами детского возраста противопоказано. Доза препарата Калидавир для взрослых (400+100 мг дважды в день) без одновременного применения эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира может применяться у детей с массой тела 35 кг и более или с площадью поверхности тела (ППТ) 1,4 м^2 и более.

У детей с массой тела менее 35 кг или с ППТ от 0,6 до 1,4 м^2 рекомендуется применять лопинавир+ритонавир 100 мг + 25 мг.

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

Площадь поверхности тела может быть рассчитана по следующей формуле:

ППТ (м^2) = $\sqrt{}$(Рост (см) × Масса тела (кг)/3600)

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Препарат Калидавир содержит в составе лопинавир+ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Препарат Калидавир не должен применяться одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной мере зависит от изофермента CYP3A и повышение концентрации в плазме крови которых может привести к появлению серьезных и (или) опасных для жизни реакций. К таким лекарственным препаратам относятся:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		нарушением функции почек и/или печени (см. разделы 4.4 и 4.5).
Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел 4.5).
Антипсихотические препараты / нейролептики	Луразидон	Повышение концентрации луразидона в плазме может повысить риск возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций (см. раздел 4.5).
	Пимозид	Повышение концентрации пимозида в плазме. Возрастает риск развития серьезных гематологических отклонений и других тяжелых побочных эффектов этого препарата (см. раздел 4.5).
	Кветиапин	Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Одновременный прием препарата Калидавир с кветиапином противопоказан (см. раздел 4.5).
Алкалоиды спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Повышение концентрации алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел 4.5).
Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел 4.5).
Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С	Элбасвир/ гразопревир	Увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.5).
	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир в комбинации с дасабувиром или без дасабувира	Повышение концентрации паритапревира в плазме и, таким образом, увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.5).
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме, а следовательно, риск миопатии, в т. ч. рабдомиолиза (см. раздел 4.5).
Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов	Ломитапид	Ломитапид является субстратом изофермента CYP3A4. Ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата Калидавир не была установлена у пациентов со значимыми нарушениями функции печени. Препарат Калидавир 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

жизни нежелательных реакций со стороны печени. При проведении сопутствующей противовирусной терапии гепатитов В и С необходимо следовать указаниям из соответствующих инструкций по применению.

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

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

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

Нарушение функции почек

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

Гемофилия

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

Панкреатит

Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, получавших ритонавир+лопинавир, включая пациентов, у которых развилась гипертриглицеридемия. В большинстве

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 Калидавир следует приостановить (см. раздел 4.8).

Синдром восстановления иммунитета

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

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

Остеонекроз

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

Ритонавир+лопинавир может вызывать умеренное бессимптомное удлинение интервала

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Масса тела и показатели обмена веществ

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

деламанида и лопинавира+ритонавира требуется очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел 4.5 и инструкцию для деламанида).

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

Прием препарата Калидавир 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 Калидавир (см. раздел 4.5);
- Ворапаксар: не рекомендуется применять вместе с препаратом Калидавир (см. раздел 4.5);
- Фузидовая кислота: не рекомендуется применять при инфекционных заболеваниях костей и суставов (см. раздел 4.5);
- Салметерол: не рекомендуется применять вместе с препаратом Калидавир (см. раздел 4.5);
- Ривароксабан: не рекомендуется применять вместе с препаратом Калидавир (см. раздел 4.5).

Одновременное применение препарата Калидавир с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Калидавир с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина. Следует проявлять осторожность и применять более низкие дозы при одновременном применении препарата Калидавира 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 Калидавир. Одновременное применение этих лекарственных средств с препаратом Калидавир 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

или варденафила с лопинавиром+ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3). Одновременное применение силденафила с препаратом Калидавир противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел 4.3). Особую осторожность следует проявлять при применении препарата Калидавир и лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT, таких как хлорфенирамин, хинидин, эритромицин и кларитромицин. В действительности препарат Калидавир может увеличить концентрации одновременно принимаемых препаратов, и это может привести к увеличению связанных с ними нежелательных реакций со стороны сердца. В доклинических исследованиях препарата Калидавир сообщалось о нежелательных реакциях со стороны сердца, поэтому потенциальное воздействие на сердце препарата Калидавир не может быть полностью исключено (см. раздел 4.8).

Совместное применение препарата Калидавир с рифампицином не рекомендуется. Рифампицин в сочетании с препаратом Калидавир приводит к выраженному снижению концентрации лопинавира, что может значительно уменьшить терапевтический эффект лопинавира. Достаточное действие лопинавира+ритонавира может быть достигнуто с увеличением дозы препарата Калидавир, 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 Калидавир 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 Калидавир 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 Калидавир, по-прежнему могут возникнуть инфекции или другие заболевания, связанные с заболеванием ВИЧ и СПИД.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

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

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

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

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

Данные о лекарственных взаимодействиях

Взаимодействия между препаратом Калидавир и одновременно вводимыми лекарственными средствами представлены в таблице ниже, при этом увеличение обозначено как «↑», снижение - «↓», без изменений - «↔».

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Фармако-терапевтическая группа одновременно принимаемого препарата	**Влияние на концентрации препаратов** **Среднее геометрическое изменение (%)** **AUC, C_{max}, C_{min}** **Механизм взаимодействия**	**Клинические рекомендации, касающиеся совместного применения с препаратом Калидавир**
Антиретровирусные препараты		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: могут снижаться ввиду увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром+ритонавиром.	Клиническая значимость снижения концентраций абакавира и зидовудина неизвестна.
Тенофовир, 300 мг 1 раз в сутки	Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать возникновению нежелательных явлений, связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз, 600 мг 1 раз в сутки	Лопинавир: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Дозу таблеток препарата Калидавир следует увеличить до 500+125 мг 2 раза в сутки при одновременном приеме с эфавирензом. Следует избегать совместного применения препарата Калидавир с эфавирензом один раз в день.
Эфавиренз, 600 мг 1 раз в сутки (Лопинавир+ритонавир 500+125 мг 2 раза в сутки	Лопинавир: ↔ (Соответствует 400+100 мг 2 раза в сутки, принимаемой отдельно)	
Невирапин, 200 мг 2 раза в сутки	Лопинавир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Дозу таблеток препарата Калидавир следует увеличить до 500+125 мг 2 раза в сутки при одновременном приеме с невирапином. Следует избегать совместного применения препарата Калидавир с невирапином один раз в день.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Этравирин (Лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза в сутки)	Этравирин: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 30 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Рилпивирин (Лопинавир+ритонавир, капсулы 400+100 мг 2 раза в сутки)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (ингибирование изоферментов CYP3A)	Совместное применение препарата Калидавир с рилпивирином вызывает увеличение концентрации рилпивирина в плазме, но коррекция дозы не требуется.
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Ввиду ингибирования изофермента CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки во время одновременного приема с препаратом Калидавир в дозировке 400+100 мг 2 раза в сутки.
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Совместный прием с другими ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ В соответствии с утвержденными рекомендациями, совместная терапия с ингибиторами протеазы, как правило, не рекомендована.		
Фосампренавир/ритонавир (700/100 мг 2 раза в сутки) (Лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза в сутки)	Фосампренавир: концентрация ампренавира значительно снижается.	Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 раза в сутки) с лопинавиром+ритонавиром (533+133 мг 2 раза в сутки) у пациентов, ранее получавших лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Или Фосампренавир (1400 мг 2 раза в сутки) (Лопинавир+ритонавир 533+133 мг 2 раза в сутки)		ингибиторами протеазы, приводило к повышению частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению концентрации триглицеридов при использовании комбинированной схемы без увеличения вирусологической эффективности по сравнению с применением стандартных доз фосампренавира/ритонавира. Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется. Следует избегать одновременного применения препарата Калидавир для приема 1 раз в сутки и фосампренавира.
Индинавир, 600 мг 2 раза в сутки	Индинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ в 3,5 раза C_{max}: ↓ (по отношению к индинавиру 800 мг 3 раза в сутки в виде монотерапии) Лопинавир: ↔ (по отношению к полученным ранее данным)	Для данной комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы.
Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки	Саквинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Типранавир/ритонавир (500/100 мг 2 раза в сутки)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется.
Препараты, снижающие ксилотность		
Омепразол (40 мг 1 раз в сутки)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Альфа1-адреноблокаторы		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Алфузозин	Алфузозин: в связи со способностью лопинавира + ритонавира ингибировать изофермент CYP3A, ожидается повышение концентраций алфузозина.	Совместное применение препарата Калидавир и алфузозина противопоказано (см. раздел 4.3) из-за возможного усиления токсичности, связанной с применением алфузозина, в т.ч. артериальной гипотензии.
Анальгетики		
Фентанил	Фентанил: увеличение риска развития побочных эффектов (угнетение дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций плазме в связи ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	При совместном применении фентанила и препарата Калидавир рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно угнетения дыхания и седации).
Антиангинальные препараты		
Ранолазин	По причине ингибирования изофермента CYP3A лопинавиром+ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	Совместное применение препарата Калидавир и ранолазина противопоказано (см. раздел 4.3).
Антиаритмические препараты		
Амиодарон Дронедарон	Амиодарон, дронедарон: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калидавир и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел 4.3) в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных явлений.
Дигоксин	Дигоксин: концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром+ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Р-гликопротеина.	Следует с осторожностью назначать дигоксин совместно с препаратом Калидавир. Также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении препарата Калидавир пациентам, принимающим дигоксин, так ожидается значительное повышение концентрации дигоксина в плазме в связи с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		выраженным ингибирующим действием ритонавира на Р-гликопротеин. Начало терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Калидавир, 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 быть повышены при совместном применении с лопинавиром+ритонавиром.	Следует с осторожностью назначать данные препараты совместно с препаратом Калидавир. По возможности рекомендуется мониторинг концентрации препарата.
Антибиотики		
Кларитромицин	Кларитромицин: ожидается умеренное увеличение AUC кларитромицина в связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Следует рассмотреть 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 Калидавир пациентам с нарушениями функции печени или почек.
Противоопухолевые препараты		
Афатиниб (Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)	Афатиниб: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Степень увеличения зависит от времени введения ритонавира. В связи с выраженным ингибирующим действием лопинавира+ритонавира на Pgp и BCRP (белок резистентности рака молочной железы/ABCG2).	Следует проявлять осторожность при применении афатиниба в сочетании с препаратом Калидавир. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для афатиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба.
Церитиниб	При применении одновременно с лопинавиром+ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие	При применении церитиниба одновременно с препаратом Калидавир необходимо соблюдать особую

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	ингибирующего действия лопинавира+ритонавира на изофермент CYP3A и Р-гликопротеин.	осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции по медицинскому применению церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.
Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб и нилотиниб; винкристин и винбластин	Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб и нилотиниб; винкристин и винбластин: риск увеличения частоты развития нежелательных явлений в связи с более высокими сывороточными концентрациями ввиду ингибирования изофермента 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 изофермент CYP3A.	При применении ибрутиниба одновременно с препаратом Калидавир 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 Калидавир. Если польза для пациента превышает риск и требуется совместное применение с препаратом Калидавир необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг и осуществлять контроль за проявлениями токсичности у пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Венетоклакс	Ввиду ингибирования изофермента CYP3A лопинавиром+ритонавиром	Вследствие ингибирующего действия лопинавира + ритонавира на изофермент CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке и, следствие, увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел 4.3 и инструкцию венетоклакса). У пациентов, завершивших фазу увеличения дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (см. инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.
Абемациклиб	В связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром+ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата Калидавир. 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 изофермента CYP3A лопинавиром+ритонавиром	Одновременное применение нератиниба и препарата Калидавир противопоказано

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	концентрация в сыворотке может возрастать.	по причине риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел 4.3).
Энкорафениб, ивосидениб	В связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром+ритонавиром концентрации в сыворотке может возрастать.	Одновременное применение энкорафениба или ивосидениба и препарата Калидавир может увеличить системное воздействие энкорафениба или ивосидениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.
Апалутамид	Поскольку апалутамид является умеренным/сильным индуктором изофермента CYP3A4, это может привести к снижению системного воздействия лопинавира+ритонавира. Концентрации апалутамида в сыворотке могут возрастать в связи ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Снижение системного воздействия препарата Калидавир может привести к потере вирусологической реакции. Кроме того, одновременное применение апалутамида и препарата Калидавир может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая судороги, из-за более высокой концентрации апалутамида. Одновременное применение апалутамида и препарата Калидавир противопоказано (см. раздел 4.3).
Антикоагулянты		
Варфарин	Варфарин: Совместное введение с лопинавиром+ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией изофермента CYP2C9.	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).
Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 %	Совместный прием ривароксабана и препарата Калидавир может увеличить системное воздействие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Ввиду ингибирования изофермента CYP3A и Pgp лопинавиром+ритонавиром.	ривароксабана, что может повысить риск кровотечения. Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калидавир (см. раздел 4.4).
Ворапаксар	При одновременном применении с лопинавиром+ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на изофермент CYP3A.	Одновременное применение ворапаксара и препарата Калидавир не рекомендуется (см. раздел 4.4 и инструкцию для ворапаксара).
Противосудорожные препараты		
Фенитоин	Фенитоин: Равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира+ритонавира. Лопинавир: Концентрации снижались по причине индукции изоферментов CYP3A фенитоином.	Следует проявлять осторожность при применении фенитоина в сочетании с препаратом Калидавир. Необходимо контролировать уровень фенитоина при совместном применении с препаратом Калидавир. При совместном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы препарата Калидавир. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. Необходио избегать одновременного применения препарата Калидавир 1 раз в сутки и фенитоина.
Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: при одновременном применении с лопинавиром+ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на изофермент CYP3A. Лопинавир: концентрации могут снижаться по причине индукции изофермента CYP3A	Следует проявлять осторожность при применении карбамазепина или фенобарбитала в сочетании с препаратом Калидавир. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенобарбитала при совместном применении с препаратом Калидавир. При совместном применении с карбамазепином и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	карбамазепином и фенобарбиталом	фенобарбиталом может потребоваться увеличение дозы препарата Калидавир. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. Необходио избегать одновременного применения препарата Калидавир 1 раз в сутки и карбамазепина и фенобарбитала.
Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % ввиду индукции глюкуронидазы, метаболизирующей ламотриджин. Вальпроат: ↓	Необходимо тщательно контролировать пациентов на предмет снижения действия вальпроевой кислоты при одновременном применении препарата Калидавир и вальпроевой кислоты или вальпроата. Пациентам, начавшим или прекратившим применение препарата Калидавир во время сопутствующего приема поддерживающих доз ламотриджина: доза ламотриджина может быть увеличена в случае дополнительного применения препарата Калидавир или уменьшена в случае прекращения приема препарата Калидавир; в связи с чем должен проводиться мониторинг концентрации ламотриджина в плазме, в частности, до и в течение 2 недель после начала или прекращения применения препарата Калидавир с целью понимания необходимости коррекции дозы ламотриджина. Пациентам, принимающим препарат калидавир и начавшим применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		ламотриджина, не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.
Антидепрессанты и анксиолитики		
Тразодон однократно (Ритонавир, 200 мг 2 раза в сутки)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления виде тошноты, головокружения, артериальной гипотензии и обмороков.	Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Калидавир сходное увеличение концентрации тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона.
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: при одновременном применении с лопинавиром + ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на изофермент CYP3A.	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг/сутки).
Вориконазол	Вориконазол: концентрации могут снижаться.	Следует избегать применения вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 раза в сутки), содержащегося в препарате Калидавир за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.
Противоподагрические препараты		
Колхицин однократно (Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)	Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C_{max}: ↑ в 1,8 раза Ввиду ингибирования Pgp и/или изофермента CYP3A4 ритонавиром.	Противопоказано совместное применение препарата Калидавир и колхицина пациентам с нарушением функции почек и (или) печени ввиду потенциального увеличения частоты развития связанных с колхицином серьезных нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		(включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.3 и 4.4). Пациентам с сохраненной функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить препарат, если требуется терапия препаратом Калидавир. Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина.
Антигистаминные препараты		
Астемизол, терфенадин	При одновременном применении с лопинавиром+ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия CYP3A.	Одновременное применение препарата Калидавир с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел 4.3).
Антибактериальные препараты		
Фузидовая кислота	Фузидовая кислота: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Совместное применение препарата Калидавир и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей ввиду увеличения риска возникновения нежелательных явлений, связанных с фузидовой кислотой, в частности, таких как рабдомиолиз (см. раздел 4.3). При применении в случае инфекционных заболеваний костей и суставов, где совместное применение препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение на предмет развития нежелательных явлений со стороны мышечной системы (см. раздел 4.4).
Антимикобактериальные препараты		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Бедаквилин (однократная доза) (лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза в сутки, многократно)	Бедаквилин: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔ Более выраженное влияние на концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном совместном применении с лопинавиром+ритонавиром. Вероятно ингибирование CYP3A4 под воздействием лопинавира+ритонавира.	В связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с применением бедаквилина, комбинации бедаквилина и препарата Калидавир следует избегать. В случае если польза превосходит риск, совместное применение бедаквилина с препаратом Калидавир следует производить с осторожностью. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел 4.4 и инструкцию по применению для бедаквилина).
Деламанид (100 мг 2 раза в сутки) (Лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза в сутки)	Деламанид: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (активный метаболит деламанида): AUC: ↑ 30 % Более выраженное влияние на концентрацию DM-6705 в плазме возможно при длительном совместном применении с лопинавиром+ритонавиром.	В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлинения интервала (QTc, при необходимости применения деламанида одновременно с препаратом Калидавир рекомендован очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел 4.4 и инструкцию для деламанида).
Рифабутин, 150 мг 1 раз в сутки	Рифабутин (исходное лекарственное средство и его активный метаболит 25-O-дезацетил): AUC: ↑ в 5,7 раза C_{max}: ↑ в 3,5 раза	При применении с препаратом Калидавир рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю в установленные дни (например, понедельник-среда-пятница). Необходим тщательный контроль за обусловленными рифабутином нежелательными явлениями, включая нейтропению и увеит, которые можно ожидать при повышении системного воздействия рифабутина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		Пациентам, которые плохо переносят дозу рифабутина 150 мг 3 раза в неделю, рекомендуется дальнейшее снижение дозы до 150 мг 2 раза в неделю (в установленные дни). Следует иметь в виду, что доза 2 раза в неделю по 150 мг может не обеспечить оптимального значения AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата Калидавир коррекция дозы не требуется.
Рифампицин	Лопинавир: значительное снижение концентраций лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией CYP3A рифампицином.	Совместное применение препарата Калидавир с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентраций лопинавира может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Калидавир до 400+400 мг (т.е. препарат Калидавир 400+100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не следует применять одновременно. Если совместное применение неизбежно, то повышенная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		доза препарата Калидавир 400+400 мг 2 раза в сутки может быть применена с рифампицином при тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге. Доза препарата Калидавир может быть повышена только после начала введения рифампицина (см. раздел 4.4).
Антипсихотические препараты		
Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром, ожидается увеличение концентраций луразидона.	Совместное применение с луразидоном противопоказано (см. раздел 4.3).
Пимозид	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром+ритонавиром ожидается увеличение концентраций пимозида.	Одновременное применение препарата Калидавир и пимозида противопоказано в связи с риском развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений в результате приема этого препарата (см. раздел 4.3).
Кветиапин	Из-за ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром, ожидается увеличение концентрации кветиапина	Совместное применение препарата Калидавир и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапином токсичности.
Бензодиазепины		
Мидазолам	Мидазолам для приема внутрь: AUC: ↑ в 13 раз Мидазолам, парентеральное применение: AUC: ↑ в 4 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром	Препарат Калидавир противопоказано принимать одновременно с применением мидазолама внутрь (см. раздел 4.3), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность. Прием препарата Калидавир одновременно с парентеральным применением мидазолама следует проводить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		в отделении интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться коррекция дозы мидазолама особенно при повторном введении данного препарата.
Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)		
Салметерол	Салметерол: концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию. В связи с чем совместное применение препарата Калидавир и салметерола не рекомендуется (см. раздел 4.4).
Блокаторы кальциевых каналов		
Фелодипин, нифедипин и кардипин	Фелодипин, нифедипин и кардипин: Концентрации могут увеличиваться в связи ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калидавир рекомендуется осуществлять клинический мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.
Глюкокортикостероиды		
Дексаметазон	Лопинавир: концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном.	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калидавир рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной активности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Флутиказона пропионат, будесонид, триамцинолон при ингаляционном, инъекционном или интраназальном применении	Флутиказона пропионат, 50 мкг интраназально 4 раза в день: Концентрация в плазме ↑ Уровни кортизола ↓ 86 %	Более выраженное действие можно ожидать при ингаляционном применении флутиказона пропионата. Сообщалось о развитии системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников, у пациентов, получавших лопинавир+ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути P4503A, например, будесонида и триамцинолона. Следовательно, совместное применение препарата Калидавир и этих 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 CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикостероидных препаратов может потребоваться постепенное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		снижение дозы на протяжении длительного времени.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)		
Аванафил (ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Аванафил: AUC: ↑ в 13 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Совместное применение аванафила и препарата Калидавир противопоказано (см. раздел 4.3).
Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром+ритонавиром.	<u>Для лечения легочной гипертензии:</u> Совместное применение препарата Калидавир и силденафила противопоказано (см. раздел 4.3). Совместное применение препарата Калидавир и тадалафила не рекомендуется. <u>Для лечения эректильной дисфункции:</u> Следует применять с осторожностью и осуществлять тщательный мониторинг нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция, при применении силденафила или тадалафила пациентам, получающим лечение препаратом Калидавир (см. раздел 4.4). При совместном применении с препаратом Калидавир дозы силденафила не должны превышать 25 мг в течение 48 часов, а дозы тадалафила не должны превышать 10 мг каждые 72 часа.
Силденафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 11 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Совместное применение варденафила и препарата Калидавир противопоказано (см. раздел 4.3).
Алкалоиды спорыньи		
Дигидроэрготамин, эргоновин,	При одновременном применении с лопинавиром+ритонавиром	Одновременное применение препарата Калидавир и алкалоидов спорыньи

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Гразопревир: AUC: ↑ в 11,86 раза C_{max}: ↑ в 6,31 раза C_{24}: ↑ в 20,70 раза (комбинации механизмов, включая ингибирование CYP3A) Лопинавир: ↔	противопоказано (см. раздел 4.3).
Омбитасвир/паритаправир/ритонавир + дасабувир (25/150/100 мг 1 раз в сутки + 400 мг 2 раза в сутки) Лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза в сутки	Омбитасвир: ↔ Паритепревир: AUC: ↑ в 2,71 раза C_{max}: ↑ в 2,04 раза C_{trough}: ↑ в 2,36 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	Совместное применение противопоказано. Лопинавир+ритонавир 800+200 мг 1 раз в сутки также применялись с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект ППТД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении лопинавира+ритонавира 400+100 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.3).
Омбитасвир/паритаправир/ритонавир (25/150/100 мг 1 раз в сутки) Лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза в сутки	Омбитасвир: ↔ Паритепревир: AUC: ↑ в 6,10 раза C_{max}: ↑ в 4,76 раза C_{trough}: ↑ в 12,33 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Лопинавир: ↔	
Глекапревир/пибрентасвир	В связи с ингибированием P-гликопротеина, BCRP и OATP1B лопинавиром + ритонавиром концентрации в сыворотке могут увеличиваться.	Одновременное применение препарата Калидавир и глекапревира/пибрентасвира не рекомендуется из-за повышенного риска повышения уровня АЛТ, вызванного ростом концентрации глекапревира.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир	Концентрации софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в сыворотке могут увеличиваться вследствие ингибирования Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 лопинавиром + ритонавиром. Тем не менее, только увеличение воздействия воксилапревира считается клинически значимым.	Одновременное применение препарата Калидавир и софосбувира/велпатасвира/воксилапревира не рекомендуется из-за возможного усиления токсичности.
Ингибиторы протеазы ВГС		
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	Боцепревир: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Лопинавир: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Совместное применение препарата Калидавир и боцепревира не рекомендуется.
Симепревир 200 мг ежедневно (ритонавир 100 мг 2 раза в сутки)	Симепревир: AUC: ↑ в 7,2 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза C_{min}: ↑ в 14,4 раза	Совместное применение препарата Калидавир и симепревира не рекомендуется.
Телапревир 750 мг 3 раза в сутки	Телапревир: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Лопинавир: ↔	Совместное применение препарата Калидавир и телапревира не рекомендуется.
Растительные лекарственные препараты		
Препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*)	Лопинавир: концентрации в плазме могут снижаться ввиду индукции CYP3A препаратами, содержащими зверобой.	Препараты, содержащие в составе зверобой (*Hypericum perforatum*), не следует принимать в комбинации с лопинавиром и ритонавиром. Если пациент уже принимает препараты зверобоя, следует немедленно прекратить прием таких препаратов и, по возможности, проверить вирусную нагрузку. Уровни лопинавира и ритонавира в плазме могут увеличиться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		после прекращения приема зверобоя. Может потребоваться коррекция дозы препарата Калидавир. Индуцированный эффект может сохраняться в течение 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя. Таким образом, прием препарата Калидавир может быть начат через 2 недели после прекращения приема зверобоя.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Рекомендуется более частый контроль терапевтической концентрации до тех пор, пока уровень этих препаратов в плазме не стабилизируется.
Ингибиторы киназы		
Фостаматиниб	Увеличение концентрации метаболита фостаматиниба R406.	Одновременное применение фостаматиниба и препарата Калидавир может увеличить системное воздействие метаболита фостаматиниба R406, что может привести к нежелательным реакциям, зависимым от дозы, таким как гепатотоксичность и нейтропения.
Препараты, понижающие концентрацию липидов		
Ловастатин, симвастатин	Ловастатин, симвастатин выраженное повышение концентрации в плазме вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Поскольку повышение концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая острый некроз скелетных мышц, противопоказано применять препарат Калидавир в комбинации с этими препаратами (см. раздел 4.3).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза	Одновременное применение препарата Калидавир с аторвастатином не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	рекомендуется. При необхомости одновременного применения препарата Калидавир с аторвастатином следует соблюдать осторожность, должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина.
Розувастатин 20 мг 1 раз в сутки	Розувастатин: AUC: ↑ в 2 раза C_{max}: ↑ в 5 раз Розувастатин в наименьшей степени метаболизируется CYP3A4, что приводит к увеличению концентраций в плазме. Механизм взаимодействия может объясняться ингибированием транспорта белков.	Следует проявлять осторожность и снижать дозу розувастатина при одновременном применении с препаратом Калидавир (см. раздел 4.4).
Флувастатин или правастатин	Флувастатин или правастатин: клинически значимого взаимодействия не ожидается. Правастатин не метаболизируется CYP450. Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9.	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.
Ломитапид	Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром концентрации ломитапида могут увеличиваться.	Одновременное применение ломитапида с препаратом Калидавир противопоказано (см. раздел 4.3).
Опиоиды		
Бупренорфин 16 мг 1 раз в сутки	Бупренорфин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Метадон	Метадон: ↓	Рекомендуется контроль уровней метадона в плазме.
Оральные контрацептивы		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

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

Беременность

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Лактация

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Следующие нежелательные явления были определены в качестве побочных реакций. В категории, выделенные по частоте проявления, включены все сообщаемые нежелательные реакции от умеренных до тяжелых, независимо от индивидуальной оценки причинно-следственной связи. побочные реакции приводятся с разбивкой по классам систем и органов. По частоте проявления побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1 /100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); редко (≥ 1/10000 до < 1/1000) и частота неизвестна (оценка не может быть проведена по имеющимся данным).

Побочные реакции, выявленные по данным клинических исследований и в период пострегистрационного наблюдения у взрослых пациентов		
Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей
	Часто	Инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи, включая флегмону, фолликулит и фурункулы
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия, лейкопения, нейтропения, увеличение лимфатических узлов
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Повышенная чувствительность, в том числе крапивница и ангионевротический отек
	Нечасто	Воспалительный синдром восстановления иммунитета
Эндокринные нарушения	Нечасто	Гипогонадизм
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Изменение концентрации глюкозы в плазме крови, включая сахарный диабет; гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, снижение массы тела, снижение аппетита
	Нечасто	Увеличение массы тела, повышение аппетита
Психические нарушения	Часто	Тревожность
	Нечасто	Необычные сновидения, снижение либидо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль (включая мигрень), нейропатия (в том числе периферическая нейропатия), головокружение, бессонница
	Нечасто	Цереброваскулярные нарушения, судороги, дисгевзия, агевзия, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Шум в ушах, вертиго
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Атеросклероз, в т.ч. осложняемый инфарктом миокарда, атриовентрикулярной блокадой, недостаточность трехстворчатого клапана
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипертензия
	Нечасто	Тромбоз глубоких вен
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, диарея
	Часто	Панкреатит[1], рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит и колит, боль в животе (в верхней и нижней частях), вздутие живота, диспепсия, геморрой, метеоризм
	Нечасто	Желудочно-кишечные кровотечения, включая язву желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденит, гастрит и ректальные кровотечения, стоматит и язвы в полости рта, недержание кала, запоры, сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гепатит (включая увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		(АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ))
	Нечасто	Желтуха, стеатоз печени, гепатомегалия, холангит, гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, включая макулопапулезную сыпь, дерматит, включая экземы и себорейный дерматит, обильное потоотделение по ночам, зуд
	Нечасто	Алопеция, капиллярит, васкулит
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Миалгия, боли в мышцах и костях, включая артралгию и боль в спине, мышечные судороги, мышечную слабость
	Нечасто	Рабдомиолиз, остеонекроз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Снижение клиренса креатинина, нефрит, гематурия
	Частота неизвестна	Нефролитиаз
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Эректильная дисфункция, нарушение менструального цикла – аменорея, меноррагия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость, включая общую слабость

[1] См. раздел 4.4.: панкреатит и липиды

Описание отдельных нежелательных реакций

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Показатели обмена веществ

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

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

Поступали сообщения о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, ВИЧинфекцией поздней стадии и продолжительной комбинированной антиретровирусной терапией (КАРТ). Частота развития остеонекроза не установлена (см. раздел 4.4

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Российская Федерация, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Тел.: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13

Тел.: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Тел.: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Лечение должно включать общую поддерживающую терапию, включая контроль основных показателей жизнедеятельности и наблюдение за клиническим статусом пациента. При необходимости удаляют неабсорбированный лекарственный препарат с помощью промывания желудка и назначают активированный уголь. Так как лопинавир+ритонавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, то применение диализа нецелесообразно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ: J05AR10

Механизм действия

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

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

Влияние на показатели электрокардиограммы

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

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

Противовирусная активность *in vitro*

Противовирусная активность лопинавира *in vitro* против лабораторных штаммов ВИЧ и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

клинических изолятов ВИЧ была изучена на остро инфицированных лимфобластных клеточных линиях и лимфоцитах периферической крови соответственно. В отсутствие сыворотки крови человека среднее значение IC_{50} лопинавира в отношении 5 различных лабораторных штаммов ВИЧ-1 составило 19 нМ. В отсутствие и в присутствии 50 % сыворотки крови человека среднее значение IC_{50} лопинавира в отношении $ВИЧ\text{-}1_{ШВ}$ в МТ4-клетках составило 17 нМ и 102 нМ соответственно. В отсутствие сыворотки крови человека среднее значение IC_{50} лопинавира в отношении нескольких клинических изолятов ВИЧ-1 составило 6,5 нМ.

Резистентность

Выделение резистентных штаммов in vitro

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

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

Анализ резистентности у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию

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

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

Возникновение резистентности к лопинавиру у пациентов, прошедших безуспешно основное лечение ингибиторами протеазы, изучалось на основе изолятов, выделенных в ходе проспективного наблюдения у 19 пациентов, получавших ингибиторы протеазы, в двух исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы. У пациентов наблюдалась неполная супрессия вируса или феномен вирусной отдачи, возобновление симптомов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

являющийся результатом первоначального ответа на препарат Калидавир и показавший нарастающую резистентность *in vitro* между исходным уровнем и отдачей (определяется как возникновение новых мутаций или двукратное изменение фенотипической чувствительности к лопинавиру). Нарастающая резистентность была свойственна пациентам, характеризовавшимся наличием исходных штаммов, претерпевших несколько мутаций при лечении ингибиторами протеазы, при не более чем в 40 раз сниженной изначальной чувствительностью к лопинавиру. Наиболее часто проявляются мутации V82A, I54V и M46I. Также наблюдались мутации L33F, I50V и V32I в сочетании с I47V/A. У 19 штаммов отмечено 4,3-кратное увеличение IC_{50} по сравнению с исходными штаммами (6,2– 43-кратное изменение по сравнению с вирусом дикого типа).

Существует генотипическая корреляция снижения фенотипической чувствительности к лопинавиру у вирусов, выделенных после лечения другими ингибиторами протеазы. Была проведена оценка противовирусной активности лопинавира *in vitro* в отношении 112 клинических изолятов, выделенных у пациентов, безуспешно прошедших лечение одним или несколькими ингибиторами протеазы. В пределах данной группы следующие мутации в протеазе ВИЧ были связаны со снижением *in vitro* чувствительности к лопинавиру: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A711 L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Медиана EC_{50} лопинавира в отношении изолятов с мутациями 0–3, 4–5, 6–7 и 8–10 в вышеуказанных аминокислотных позициях была в 0,8, 2,7, 13,5 и 44,0 раза выше, чем EC_{50} в отношении дикого типа вируса ВИЧ соответственно. Все 16 типов вируса, у которых отмечено повышение чувствительности более чем в 20 раз, имели мутации в позициях 10, 54, 63 и 82 и (или) 84. Кроме того, медиана числа мутаций в аминокислотных позициях 20, 24, 46, 53, 71 и 90 составила 3. Дополнительно к вышеуказанным мутациям, мутации V32I и I47A были отмечены у характеризующихся рецидивами штаммов со сниженной чувствительностью к лопинавиру у пациентов, прошедших лечение ингибиторами протеазы и получающих лечение препаратом Калидавир. У пациентов, принимавших препарат Калидавир, были выявлены мутации I47A и L76V у рецидивирующих штаммов со сниженной чувствительностью к лопинавиру.

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

Противовирусная активность препарата Калидавир у пациентов, безуспешно прошедших лечение ингибиторами протеазы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

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

Перекрестная резистентность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

типранавиру с медианой повышения IC_{50} на исходном уровне и при феномене вирусологической отдачи с кратностью 1,9 и 1,8 соответственно по сравнению с дикими типами вируса. Для получения дополнительной информации по типранавиру, включая генотипические показатели ответа при лечении резистентной к лопинавиру ВИЧ-1 инфекции следует обратиться к инструкции по применению для типранавира.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику лопинавира в комбинации с ритонавиром изучали у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов; существенных различий между двумя группами не выявили. Лопинавир практически полностью метаболизируется под действием изофермента CYP3A. Ритонавир ингибирует метаболизм лопинавира и вызывает увеличение его концентраций в плазме. При применении лопинавира+ритонавира в дозе 400+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.

Абсорбция

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

препарата составляла в среднем $113{,}2 \pm 60{,}5$ мкг × ч/мл. Абсолютная биодоступность лопинавира в комбинации с ритонавиром в организме человека установлена не была.

Влияние пищи на всасывание при приеме внутрь

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

Распределение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Элиминация

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

Прием один раз в день

Фармакокинетика лопинавира+ритонавира с кратностью приема один раз в день была оценена у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию. Лопинавир+ритонавир 800+200 мг применялся в комбинации с эмтрицитабином 200 мг и тенофовиром 300 мг один раз в день ежедневно. При длительном приеме 800+200 мг лопинавира+ритонавира один раз в день в течение 2 недель во время приема пищи средняя максимальная концентрация лопинавира в плазме (C_{max}) составила 14,8 ± 3,5 мкг/мл и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

достигалась приблизительно через 6 часов после приема. Средняя равновесная концентрация лопинавира перед приемом утренней дозы составляла 5,5 ± 5,4 мкг/мл. AUC лопинавира при 24 часовом интервале приема составляла в среднем 206,5 ± 89,7 мкг·ч/мл. При применении 1 раз в сутки происходит снижение $C_{min}/C_{thruogh}$ на 50% по сравнению с режимом дозирования 2 раза в сутки.

Пол, раса и возраст

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

Беременность и послеродовой период

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

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

Фармакокинетические данные, полученные у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин, получающих таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400+100 мг лопинавир+ритонавир два раза в день, представлены в таблице ниже:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Средние (вариационный коэффициент, %) фармакокинетические параметры лопинавира в равновесном состоянии у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин			
Фармакокинетический параметр	2-ой триместр n=17[1]	3-ий триместр n=23	Послеродовой период n=17[2]
AUC_{0-12} (мкг × ч/мл)	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C_{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
$C_{predose}$ (мкг/мл)	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
$C_{predose}$ – концентрация препарата в крови до приема очередной дозы [1] - n=18 для C_{max}. [2] - n=16 для $C_{predose}$.			

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Ядро: коповидон (Коллидон VA 64), кремния диоксид коллоидный (Аэросил марка А-300), кроскармеллоза натрия, кросповидон, макрогол 6000 (Полиэтиленгликоль 6000), натрия стеарилфумарат, полисорбат 80 (Твин-80), сорбитана лаурат (Спан 20).

Пленочная оболочка (готовая водорастворимая пленочная оболочка): гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), макрогол 6000 (Полиэтиленгликоль 6000), титана диоксид, тальк, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 6 или 8 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 60, 80, 120 или 160 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Тел.: (3952) 550-355

Факс: 550-325

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: +7-800-100-1550

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 220131, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +3 752 955-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 050057, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +(727)-269-54-59, +(727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7-(701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Республика Армения

ТОО «Registrarius»

Адрес: 0088, Республика Армения, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб. тел. (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: info@registrarius.org

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.05.2025 № 12732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Калидавир доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunionorg**.**