МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N013751/02-080420
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Калетра®

Регистрационный номер: П N013751/02

Торговое наименование: Калетра®

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование: лопинавир + ритонавир

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь

Состав

1 мл препарата Калетра® содержит

Действующие вещества: лопинавир – 80,0 мг; ритонавир – 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилгидроксистеарат – 10,2 мг; вода очищенная – 69,2 мг; натрия хлорид – 3,6 мг; натрия цитрат – 2,0 мг; натрия сахаринат – 4,1 мг; калия ацесульфам – 4,1 мг; лимонная кислота безводная – 1,1 мг; этанол – 356,3 мг; пропиленгликоль – 152,7 мг; левоментол – 0,5 мг; повидон К-30 – 30,5 мг; глицерол – 59,6 мг; кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы – 168,6 мг; ароматизатор магнасвит-110 (2X) – 29,5 мг; ментоловое масло – 3,1 мг; ароматизатор ванильный – 12,7 мг; вкусовая синтезированная добавка – 10,2 мг.

Описание

Прозрачный светло-желтого или желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ

J05AR10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Лопинавир является ингибитором протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и, тем самым, обеспечивает противовирусную активность препарата.

Ингибирование протеазы ВИЧ препятствует синтезу белков вируса и предотвращает расщепление полипептида gag-pol, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса.

Влияние на ЭКГ

Интервал QTcF оценивали в рандомизированном, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с активным контролем (моксифлоксацин 400 мг один раз в день) с участием 39 здоровых взрослых добровольцев. Проводилось 10 измерений в течение 12 часов на 3 день исследования. Максимальное среднее отклонение (95 % верхняя доверительная граница) QTcF по сравнению с плацебо составляло 3,6 (6,3) мс и 13,1 (15,8) мс для доз лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки и 800/200 мг 2 раза в сутки соответственно. Индуцированное удлинение интервала QRS от 6 мс до 9,5 мс при применении высокой дозы лопинавира/ритонавира (800/200 мг два раза в день) способствует удлиннению интервала QT. Изменения, наблюдавшиеся при использовании вышеуказанных двух схем дозирования, были приблизительно в 1,5 и 3 раза выше, чем наблюдавшиеся в равновесном состоянии при приеме рекомендуемых доз лопинавира/ритонавира 1 раз в день или 2 раза в день. Ни у кого из пациентов не было зарегистрировано удлинения интервала QTcF > 60 мс по сравнению с исходным значением; интервал QTcF не превышал потенциально клинически значимый порог в 500 мс.

В данном исследовании на 3-й день у пациентов, принимавших лопинавир/ритонавир, было также отмечено умеренное увеличение интервала PR. Средние изменения от базовой линии в интервале PR варьировались от 11,6 до 24,4 мс в 12-часовой интервал после применения дозы. Максимальный интервал PR составлял 286 мс; не наблюдалось развития предсердно-желудочковой блокады II или III степени.

Антивирусная активность in vitro

Антивирусную активность лопинавира *in vitro* против лабораторных штаммов ВИЧ, а также клинических изолятов ВИЧ оценивали, соответственно, в остро инфицированных лимфобластных клетках и лимфоцитах периферической крови. В отсутствие сыворотки крови человека средняя концентрация 50% ингибирования (IC_{50}) лопинавира против пяти различных лабораторных штаммов ВИЧ-1 составляла 19 нМ. В отсутствие и в присутствии 50% сыворотки крови человека средняя IC_{50} лопинавира против штаммов ВИЧ-1/IIIB в клетках MT4 составляла 17 нМ и 102 нМ соответственно. В отсутствие 50% сыворотки крови человека средняя IC_{50} лопинавира против нескольких клинических изолятов ВИЧ-1 составляла 6,5 нМ.

Резистентность

Выделение резистентных штаммов in vitro

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

Исследование резистентности у пациентов, не имевших антиретровирусной терапии в анамнезе

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

Исследование резистентности у пациентов, прошедших лечение ингибиторами протеаз

Возникновение резистентности к лопинавиру у пациентов, прошедших безуспешно основное лечение ингибиторами протеаз, изучалось в ходе длительных исследований с участием 19 пациентов, получавших ингибиторы протеаз, в двух исследованиях Фазы II и одном исследовании Фазы III. Пациенты имели незавершенную супрессию вируса или феномен вирусной отдачи, являющийся результатом ответной реакции на препарат Калетра® и показавший нарастающую резистентность *in vitro* между исходным уровнем и отдачей (определенный как возникновение новых мутаций или двукратное изменение фенотипической чувствительности к лопинавиру). Нарастающая резистентность была свойственна пациентам, характеризовавшимся наличием исходных штаммов, претерпевших несколько мутаций при лечении ингибиторами протеаз, при не более, чем в 40 раз сниженной изначальной чувствительности к лопинавиру. Мутации V82A, I54V и M46I возникали наиболее часто. Также наблюдались мутации L33F, I50V и V32I в сочетании с I47V/A. У 19

штаммов отмечено 4,3-кратное повышение IC_{50} в сравнении с исходными штаммами (с 6,2 до 43-кратной, в сравнении с дикими типами вируса).

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

Антивирусная активность лопинавира у пациентов, безуспешно прошедших лечение ингибиторами протеаз

Клиническая значимость снижения чувствительности к лопинавиру *in vitro* исследовалась методом оценки вирусологического ответа на лечение препаратом Калетра®, с учетом исходного вирусного генотипа и фенотипа, у 56 пациентов, не получивших положительного эффекта от лечения различными ингибиторами протеаз. Значение EC_{50} лопинавира на основании 56 исходных штаммов вируса превысило значение EC_{50} диких типов ВИЧ в диапазоне от 0,6 до 96-кратного. После 48 недель лечения препаратом Калетра®, эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами обратных транскриптаз уровень в плазме РНК ВИЧ составил $\leq$ 400 копий/мл у 93% (25/27), 73% (11/15) и 25% (2/8) пациентов с менее чем 10-кратным, 10-

40-кратным и более чем 40-кратным снижением чувствительности к лопинавиру соответственно, по сравнению с исходным уровнем. Также вирусологический ответ наблюдался у 91% (21/23), 71% (15/21) и 33% (2/6) пациентов с 0-5, 6-7 и 8-10 мутациями в вышеуказанных мутациях в ВИЧ протеазе, связанной со снижением чувствительности к лопинавиру *in vitro*. Так как эти пациенты ранее не принимали препарат Калетра® или эфавиренз, частично эффект может быть приписан антивирусной активности эфавиренза, особенно для пациентов с высокорезистентным типом вируса. Исследование не предполагает контрольной группы пациентов, не принимавших препарат Калетра®.

Перекрестная резистентность

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

Фармакокинетика

Всасывание

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 крови у ВИЧ-инфицированных больных в 15-20 раз превышали средние равновесные концентрации ритонавира, а концентрация ритонавира в плазме крови 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 EC_{50} ритонавира. Таким образом, противовирусная активность комбинации лопинавира и ритонавира определяется лопинавиром.

Влияние пищи на всасывание препарата

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

Распределение

В равновесном состоянии приблизительно 98-99 % лопинавира находятся в связи с белками плазмы. Лопинавир связывается с альфа1-кислым гликопротеином (АКГ) и альбумином, однако, у лопинавира более высокое сродство к АКГ. В равновесном состоянии связывание лопинавира с белками плазмы остается постоянным в диапазоне зарегистрированных концентраций, создающихся после приема 400/100 мг лопинавира/ритонавира два раза в день, и является сопоставимым у здоровых добровольцев и ВИЧ-положительных больных.

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* показано, что лопинавир подвергается окислительному метаболизму преимущественно с участием системы цитохрома P450 гепатоцитов, в основном под воздействием изофермента CYP3A. Ритонавир – мощный ингибитор изофермента CYP3A, который ингибирует метаболизм лопинавира, что обеспечивает увеличение концентраций лопинавира в плазме крови. После однократного приема 400/100 мг лопинавира/ритонавира (с меченым ^{14}C-лопинавиром), 89 % радиоактивности обеспечено исходным лекарственным препаратом. В организме человека было выявлено, по крайней мере, 13 метаболитов лопинавира. Ритонавир способен индуцировать изоферменты цитохрома P450, что приводит

к индукции его собственного метаболизма. В ходе длительного применения концентрации лопиновира перед применением следующей дозы снижались со временем, стабилизируясь приблизительно через 10–16 дней.

Выведение

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

Особые группы

Пол, раса и возраст

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

Дети

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

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата.
- Печеночная недостаточность (для препарата в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).
- Почечная недостаточность (для препарата в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).
- Применение препарата Калетра® один раз в день у пациентов с тремя и более мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру.
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность (для препарата в лекарственной форме раствор «для приема внутрь»).
- Постнатальный возраст до 14 дней.

- Гестационный возраст (первый день последней менструации матери до родов + время, прошедшее с момента родов) менее 42 недель.
- Применение препарата Калетра® один раз в день у детей (до 18 лет).
- Одновременный прием препаратов дисульфирам или метронидазол (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препарат Калетра® содержит в составе лопинавир и ритонавир, которые являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Препарат Калетра® противопоказано применять одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной мере зависит от CYP3A и повышение концентрации в плазме крови которых может привести к появлению серьезных и/или угрожающих жизни реакций. К таким лекарственным препаратам относятся препараты, указанные в Таблице 1.

Таблица 1.

Класс лекарственного препарата	**Лекарственный препарат**	**Обоснование**
Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата		
Альфа$_1$-адреноблокаторы	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме может привести к тяжелой гипотензии. Одновременный прием с алфузозином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антиангинальные препараты	Ранолазин	Повышение концентрации ранолазина в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Антиаритмические препараты	Амиодарон, дронедарон	Повышение концентрации амиодарона и дронедарона в плазме. Увеличивается риск возникновения аритмии или других серьезных нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антибиотики	Фузидовая кислота	Повышение концентрации фузидовой кислоты в плазме. Одновременное применение с фузидовой кислотой противопоказано при дерматологических инфекциях (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Нератиниб	Повышение концентрации нератиниба в плазме. Увеличивается риск развития серьезных и/или опасных для жизни нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препараты для лечения подагры	Колхицин	Повышение концентрации колхицина в плазме. Возможность серьезных / угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушением функции почек / печеночной недостаточностью (см. раздел «С осторожностью» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме. Возрастает риск развития серьезных аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антипсихотические препараты / нейролептики	Луразидон	Повышение концентрации луразидона в плазме может увеличить риск возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Пимозид	Повышение концентрации пимозида в плазме. Возрастает риск развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений этого препарата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Кветиапин	Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Одновременный прием с кветиапином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Производные алкалоидов спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Повышение концентрации производных алкалоидов спорыньи в плазме может привести к острым токсическим эффектам, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. Возрастает риск развития серьезных аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С	Элбасвир / гразопревир	Увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир в комбинации с дасабувиром или без него	Повышение концентрации паритапревира в плазме и, таким образом, увеличение риска повышения активности АЛТ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Липид-модифицирующие препараты:		
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (статины)	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме может привести к повышению риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов	Ломитапид	Ломитапид является чувствительным субстратом для метаболизма с помощью CYP3A4. Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Одновременное применение ломитапида с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 противопоказано (см. инструкцию по применению ломитапида).

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5)	Аванафил	Рост плазменной концентрации аванафила (см. разделы «С осторожностью» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Силденафил	Противопоказан только при применении для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме. Возрастает вероятность развития побочных реакций силденафила (включая гипотензию и обмороки). Указания по одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».
	Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «С осторожностью» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Седативные / снотворные лекарственные препараты	Пероральные формы мидазолама, триазолама	Повышение концентрации мидазолама и триазолама в плазме при приеме внутрь. Возрастает риск повышенной сонливости и угнетения дыхания. Указания по парентеральному введению мидазолама см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».
Препараты, снижающие концентрацию лопинавира / ритонавира в плазме		

Растительные лекарственные препараты	Зверобой продырявленный	Одновременное применение с растительными лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum)*, противопоказано в связи с риском снижения концентрации лопинавира и ритонавира в плазме и ослабления их клинических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

- Вирусный гепатит В и С;
- Цирроз печени;
- Повышение активности «печеночных» ферментов;
- Панкреатит;
- Гемофилия А и В;
- Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия);
- Алкоголизм;
- Эпилепсия;
- Черепно-мозговая травма;
- Заболевания головного мозга;
- Детский возраст (до 18 лет);
- Пожилой возраст (старше 65 лет);
- Пациенты с органическими заболеваниями сердца, больные с расстройствами проводящей системы сердца в анамнезе или принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир);
- Совместное применение *не рекомендуется* со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
  - аторвастатин;
  - тадалафил (для лечения легочной гипертензии);
  - риоцигуат;
  - ворапаксар;
  - фузидиевая кислота при костно-суставных инфекциях;

- салметерол;
- ривароксабан;
- рифампицин;
- флутиказон или другие глюкокортикоиды, которые метаболизируются CYP3A4 (такие каак будесонид и триамцинолон);
- фосампренавир, фосампренавир/ритонавир;
- типранавир/ритонавир;
- кетоконазол (высокие дозы > 200 мг в день);
- итраконазол (высокие дозы > 200 мг в день);
- боцепревир;
- симепревир;
- телапревир;
- глекапревир/пибрентасвир;
- софосбувир/велпатасвир/воксилапревир;
- апалутамид.

▪ Следует *избегать* совместного применения со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
- бедаквилин;
- вориконазол;
- ибрутиниб;
- абемациклиб;
- энкорафениб.

▪ Следует применять *с осторожностью* со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
- дигоксин;
- бепридил;
- лидокаин;
- хинидин;
- кларитромицин;
- эритромицин;
- хлорфенирамин;
- афатиниб;
- церитиниб;

- фенитоин;
- карбамазепин;
- фенобарбитал;
- тразодон;
- мидазолам (для парентерального введения);
- силденафил, тадалафил (для лечения эректильной дисфункции);
- розувастатин;
- бозентан.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Калетра® в лекарственной форме «раствор для приема внутрь» противопоказан к применению во время беременности.

Период грудного вскармливания

Исследования на крысах показали, что лопинавир выделяется с молоком. Неизвестно, выделяется ли данный лекарственный препарат в молоко у человека. Женщинам, инфицированным ВИЧ, следует избегать грудного вскармливания для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции детям.

Фертильность

Исследования на животных не показали влияния лопинавира/ритонавира на фертильность. Отсутствуют данные о влиянии лопинавира/ритонавира на фертильность у человека.

Способ применения и дозы

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

Дозу отмеряют с помощью калиброванного шприца (дозатора).

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

Взрослые

Препарат Калетра® применяется в дозе

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

Калетра® один раз в день у пациентов с тремя и более мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру, изучено недостаточно, и поэтому противопоказано.

Дети

Наиболее точным методом является рассчет дозы препарата на основании площади поверхности тела. Врач должен рассчитать точную дозу препарата в миллиграммах для каждого пациента и определить соответствующий объем раствора.

Общее количество этилового спирта и пропиленгликоля от всех лекарственных средств, которые применяются в период терапии должны быть приняты во внимание для того, чтобы избежать токсичности данных вспомогательных веществ. Детям от 14 дней жизни должно быть уделено особое внимание (во избежание токсических эффектов этанола и пропиленгликоля).

Применение препарата Калетра® один раз в день у детей до 18 лет противопоказано.

Дети от 14 дней до 6 месяцев

Не следует назначать в сочетании с эфавирензем или невирапином.

Таблица 2. Рекомендации по подбору дозы препарата Калетра® в зависимости от массы тела и площади поверхности тела у детей от 14 дней до 6 месяцев

Доза для детей от 14 дней до 6 месяцев		
На основании массы тела (мг/кг)	На основании площади поверхности тела (мг/м^2)*	Частота
16/4 мг/кг (соответствует 0,2 мл/кг)	300/75 мг/м^2 (соответствует 3,75 мл/м^2)	2 раза в сутки во время еды

*** Площадь поверхности тела (ППТ) можно рассчитать следующим образом:**

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

Далее необходимо рассчитать дозу препарата Калетра® на основании ППТ:

Доза лопинавира (мг) = ППТ пациента (м^2) × доза лопинавира (мг/м^2)**

Доза препарата Калетра® раствор для приема внутрь, основанная на массе тела, рассчитывается по следующей формуле:

Доза лопинавира (мг) = масса тела (кг) × доза лопинавира (мг/кг)**

** доза лопинавира, основанная на данных из Таблицы 1.

Объем раствора (мл) рассчитывают по следующей формуле:

Объем раствора препарата Калетра® (мл) = доза лопинавира (мг) ÷ 80 (мг/мл)

Дети от 6 месяцев до 18 лет

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

Таблица 3. Рекомендации по подбору дозы препарата Калетра® в зависимости от массы тела у детей от 6 месяцев до 18 лет

Доза для детей от 6 месяцев до 18 лет, рассчитанная на основании массы тела*		
Масса тела (кг)	Доза препарата, принимаемая два раза в сутки) (мг/кг)	Объем препарата, принимаемый два раза в сутки,** мл
7 до < 15 кг 7 до 10 кг > 10 до < 15 кг	12/3 мг/кг	 1,25 мл 1,75 мл
≥ 15 до 40 кг 15 до 20 кг > 20 до 25 кг > 25 до 30 кг > 30 до 35 кг > 35 до 40 кг	10/2,5 мг/кг	 2,25 мл 2,75 мл 3,50 мл 4,00 мл 4,75 мл
≥ 40 кг	См. дозы для взрослых	

* режим дозирование по массе тела, основан на ограниченных данных

** объем (мл) раствора для приема внутрь представляет собой среднюю дозу для указанного диапазона веса пациентов

Доза препарата Калетра®, рассчитанная на основании ППТ, составляет 230/57,5 мг/м^2.

Таблица 4. Рекомендации по подбору дозы препарата Калетра® в зависимости от ППТ у детей от 6 месяцев до 18 лет

ППТ (м^2)	**230/57,5 мг/м^2 два раза в сутки**
0,25	0,7 мл (57,5/14,4 мг)
0,40	1,2 мл (96/24 мг)
0,50	1,4 мл (115/28,8 мг)
0,75	2,2 мл (172,5/43,1 мг)
0,80	2,3 мл (184/46 мг)
1,00	2,9 мл (230/57,5 мг)
1,25	3,6 мл (287,5/71,9 мг)

1,3	3,7 мл (299/74,8 мг)
1,4	4,0 мл (322/80,5 мг)
1,5	4,3 мл (345/86,3 мг)
1,7	5 мл (402,5/100,6 мг)

Площадь поверхности тела (ППТ) можно рассчитать следующим образом:

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

Сопутствующая терапия: эфавиренз, невирапин

Дозы 230/57,5 мг/м^2 может быть недостаточно у некоторых детей при совместном применении с невирапином или эфавирензом. Для таких пациентов необходимо увеличение дозы препарата Калетра® до 300/75 мг/м^2. Рекомендуемая доза не должна превышать 533/133 мг (6,5 мл) 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

Дети в возрасте до 14 дней и преждевременно рожденные дети

Калетра® раствор для приема внутрь противопоказано применять у новорожденных до достижения гестационного возраста (включает период с первого дня последнего менструального цикла матери до рождения, а также период, прошедший после рождения) – 42 недели – и до достижения постнатального возраста – не менее 14 дней.

Печеночная недостаточность

Лопинавир/ритонавир преимущественно метаболизируется и выводится печенью, поэтому применение препарата Калетра® в лекарственной форме «раствор для приема внутрь» противопоказано пациентам с печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

У ВИЧ-инфицированных пациентов с легкой или средней степенью тяжести печеночной недостаточностью наблюдалось увеличение AUC лопинавира примерно на 30%, однако не ожидается, что данный эффект будет иметь клиническое значение. Данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Препарат Калетра® не должен назначаться данным пациентам.

Почечная недостаточность

Применение препарата Калетра® в лекарственной форме «раствор для приема внутрь» противопоказано у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»). Поскольку почечный клиренс лопинавира и ритонавира незначителен,

не ожидается увеличение концентрации в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью. Поскольку лопинавир и ритонавир связывается с белками плазмы крови, маловероятно, что они будут значительно удалены с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

Побочное действие

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и в рамках пострегистрационного применения, у взрослых и детей

Частота нежелательных реакций приведена с учетом всех зафиксированных нежелательных явлений умеренной и сильной интенсивности, независимо от индивидуальной оценки достоверности причинно-следственной связи. Нежелательные реакции приведены согласно системно-органным классам. В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100) и частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным, полученным в ходе постмаркетингового наблюдения).

Таблица 5. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и в рамках пострегистрационного применения, у взрослых и детей

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей
	Часто	Инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки, в том числе целлюлит, фолликулит и фурункулез
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия, лейкопения, нейтропения, лимфаденопатия
Наршуения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности, в том числе крапивница и ангионевротический отек
	Нечасто	Синдром восстановления иммунитета

Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Гипогонадизм
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Нарушения, связанные с повышением глюкозы в крови, включая сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, снижение массы тела, снижение аппетита
	Нечасто	Повышение массы тела, повышение аппетита
Нарушения психики	Часто	Тревожность
	Нечасто	Необычные сновидения, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль (в том числе 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 равновесия	Нечасто	Шум в ушах, вестибулярное головокружение
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Атеросклероз, инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада, недостаточность трехстворчатого клапана
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипертензия
	Нечасто	Тромбоз глубоких вен
Нарушения со	Очень часто	Диарея, тошнота

стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Панкреатит, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, колит, боль в животе (верхних и нижних отделах), вздутие живота, диспепсия, геморрой, метеоризм
	Нечасто	Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе язвенная болезнь желудка и кишечника), дуоденит, гастрит, ректальное кровотечение, стоматит, язвы слизистой оболочки полости рта, недержание кала, запор, сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гепатит, в том числе повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)
	Нечасто	Стеатоз печени, гепатомегалия, холангит, гипербилирубинемия
	Частота неизвестна	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Сыпь, в том числе макулопапулезная, дерматит, в том числе экзема и себорея, усиленное потоотделение в ночное время, зуд
	Нечасто	Алопеция, капиллярит, васкулит
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Миалгия, скелетно-мышечная боль, в том числе артралгия и боль в спине, мышечная слабость, спазмы мышц
	Нечасто	Рабдомиолиз, остеонекроз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих	Нечасто	Снижение клиренса креатинина, нефрит, гематурия

путей		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Часто	Эректильная дисфункция, аменорея, меноррагия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Слабость, включая астению

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

Метаболические показатели

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

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

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

Пострегистрационный опыт применения

Дети

У детей в возрасте 14 дней и старше профиль безопасности идентичен профилю безопасности у взрослых (см. Таблицу 5).

Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В настоящее время клинический опыт острой передозировки лопинавиром/ритонавиром у людей ограничен. Специфического антидота не существует. Лечение состоит из мероприятий, направленных на поддержание жизнеобеспечения организма, включая контроль за жизненно важными функциями организма и наблюдение за клиническим состоянием больного. При необходимости удаляют неабсорбированный лекарственный препарат с помощью промывания желудка. Для удаления неабсорбированного лекарственного препарата может быть полезно применение активированного угля. Так как лопинавир/ритонавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, то применение диализа нецелесообразно. Однако, в случае передозировки препаратом Калетра® (раствор для приема внутрь) диализ может быть использован для удаления этанола и пропиленгликоля.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лопинавир/ритонавир *in vitro* и *in vivo* является ингибитором изофермента CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов, в основном метаболизируемых изоферментом CYP3A (например, дигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессанты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5)), может привести к увеличению плазменных концентраций этих препаратов, терапевтическое или побочное действие которых может

усилиться или продлиться. При одновременном приеме с лопинавиром/ритонавиром более часто наблюдается значительное увеличение AUC (более чем 3-кратное) препаратов, которые активно метаболизируются изоферментом CYP3A и имеют высокий пресистемный метаболизм. Препараты, которые противопоказаны именно по причине нежелательного взаимодействия и возможности развития серьезных побочных эффектов, перечислены в разделе «Противопоказания».

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

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

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

Лопинавир/ритонавир *in vivo* индуцирует собственный метаболизм и усиливает биотрансформацию некоторых препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома Р450 и путем глюкуронирования.

Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, являющиеся ингибиторами Р450 изоформы CYP3A *in vitro*. Совместное назначение препарата Калетра® и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых CYP3A, может привести к повышению концентрации в плазме других лекарственных средств, что может усилить или пролонгировать терапевтический эффект или нежелательные явления. Калетра® не ингибирует CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 в клинически значимых концентрациях (см. раздел «Противопоказания»). Исследования в естественных условиях выявили способность препарата Калетра® запускать свой метаболизм и повышать биотрансформацию некоторых лекарственных средств, метаболизируемых группой ферментов цитохрома Р450 (включая CYP2C9 и CYP2C19) и путем глюкуронирования. Это может привести к уменьшению концентрации препарата в плазме и вероятному снижению эффективности назначаемых совместно лекарственных средств. Лекарственные средства, противопоказанные, в частности, по причине ожидаемой выраженной степени взаимодействия и потенциально серьезных нежелательных явлений, перечислены в разделе «Противопоказания».

Известные и предполагаемые взаимодействия с выбранными антиретровирусными лекарственными препаратами и лекарственными препаратами других групп перечислены в Таблице 6.

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

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

Таблица 6. Данные о лекарственных взаимодействиях

Фармако-терапевтическая группа одновременно принимаемого препарата	**Влияние на концентрации препаратов** **Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Механизм взаимодействия**	**Клинические рекомендации, касающиеся одновременного применения с препаратом Калетра®**
Антиретровирусные препараты		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронидации, вызванной лопинавиром / ритонавиром.	Клиническая значимость снижения концентрации абакавира и зидовудина неизвестна.
Тенофовир, 300 мг РД	Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется. Более высокая концентрация тенофовира может способствовать возникновению нежелательных явлений, связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз, 600 мг РД	Лопинавир: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Дозу препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг 2 раза в день при одновременном приеме с эфавирензом.

Эфавиренз, 600 мг РД (лопинавир / ритонавир 500/125 мг ДД)	Лопинавир: ↔ (соответствует дозе 400/100 мг ДД, принимаемой отдельно)	
Невирапин, 200 мг ДД	Лопинавир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Дозу препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг 2 раза в день при одновременном приеме с невирапином.
Этравирин (лопинавир / ритонавир таблетки 400/100 мг ДД)	Этравирин: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 30 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Рилпивирин (лопинавир / ритонавир в капсулах 400/100 мг ДД)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (ингибирование ферментов CYP3A)	Одновременное применение препарата Калетра® с рилпивирином вызывает повышение концентрации рилпивирина в плазме, но коррекция дозы не требуется.
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в день во время одновременного приема с препаратом Калетра® в дозировке 400/100 мг 2 раза в день.
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.

Одновременное применение с другими ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ В соответствии с утвержденными руководствами совместная терапия с ингибиторами протеазы, как правило, не рекомендуется.		
Фосампренавир / ритонавир (700/100 мг ДД) (лопинавир / ритонавир 400/100 мг ДД) или фосампренавир (1400 мг ДД) (лопинавир / ритонавир 533/133 мг ДД)	Фосампренавир: концентрация ампренавира значительно снижается.	Одновременное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг ДД) и препарата Калетра® (533/133 мг ДД) у пациентов, получающих лечение ингибиторами протеазы, приводит к высокому риску развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению концентрации триглицеридов при использовании комбинированной терапии без увеличения вирусологической эффективности в сравнении со стандартными дозами фосампренавира / ритонавира. Одновременное применение данных двух препаратов не рекомендуется.
Индинавир, 600 мг ДД	Индинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ в 3,5 раза C_{max}: ↓ (по отношению к индинавиру 800 мг ТД в виде монотерапии) Лопинавир: ↔ (по отношению к полученным ранее данным)	Соответствующие дозы для данной комбинации с точки зрения эффективности и безопасности не установлены.
Саквинавир 1000 мг ДД	Саквинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Типранавир / ритонавир (500/100 мг ДД)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Одновременное применение данных двух препаратов не рекомендуется.
Препараты, снижающие кислотность		
Омепразол (40 мг РД)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется.

Альфа$_1$-адреноблокаторы		
Алфузозин	Альфузозин: в связи со способностью лопинавира / ритонавира ингибировать CYP3A ожидается повышение концентрации алфузозина.	Совместное применение препарата Калетра® и алфузозина противопоказано (см. раздел «Противопоказания») из-за возможного усиления токсичности, связанной с применением алфузозина, т.ч. артериальной гипотензии.
Анальгетики		
Фентанил	Фентанил: увеличение риска побочных эффектов (угнетение дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	При одновременном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг нежелательных явлений (особенно угнетения дыхания и седации).
Антиангинальные препараты		
Ранолазин	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром ожидается повышение концентрации ранолазина.	Одновременное применение препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Антиаритмические препараты		
Амиодарон, дронедарон	Амиодарон, дронедарон: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания») в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных реакций.
Дигоксин	Дигоксин: концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром / ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Р-гликопротеина.	В случае одновременного применения препарата Калетра® и дигоксина требуется соблюдать осторожность, а также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентрации дигоксина. Особое внимание следует уделять при назначении препарата Калетра® пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидается значительное повышение концентрации дигоксина в плазме в связи с выраженным ингибирующим действием ритонавира на Р-гликопротеин. Начало

		терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Калетра®, вероятно, приведет к меньшему увеличению концентрации дигоксина по сравнению с предполагаемым.
Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин	Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин: концентрации могут увеличиваться при одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром.	Требуется соблюдать осторожность, по возможности, рекомендуется мониторинг концентрации препарата.
Антибиотики		
Кларитромицин	Кларитромицин: ожидается умеренное повышение AUC кларитромицина в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Следует принимать во внимание снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»). Следует с осторожностью назначать кларитромицин совместно с препаратом Калетра® пациентам с нарушениями функции печени или почек.
Противоопухолевые препараты		
Афатиниб (ритонавир 200 мг ДД)	Афатиниб: AUC: ↑ C_{max}: ↑ степень увеличения зависит от времени введения ритонавира. В связи с выраженным ингибирующим влиянием лопинавира / ритонавира на BCRP (белок резистентности рака молочной железы / ABCG2) и Р-гликопротеин.	Следует проявлять осторожность при назначении афатиниба в сочетании с препаратом Калетра®. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции по применению для афатиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба.
Церитиниб	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие	При применении церитиниба одновременно с препаратом Калетра® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции по

	ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	применению для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.
Большинство ингибиторов тирозинкиназы: дасатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин	Большинство ингибиторов тирозинкиназы: дасатиниб, нилотиниб, винкристин и винбластин: риск более тяжелых нежелательных явлений в связи с более высокими концентрациями в сыворотке ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Необходим тщательный мониторинг переносимости противоопухолевых препаратов.
Ибрутиниб	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A.	При применении ибрутиниба одновременно с препаратом Калетра® 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 Калетра® (см. раздел «С осторожностью»). Если польза для пациента превышает риск и требуется совместное применение с препаратом Калетра®, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг и осуществлять контроль за проявлениями токсичности у пациентов.
Венетоклакс	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A и, как следствие, повышается вероятность развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию по применению для венетоклакса). У пациентов, завершивших фазу

		увеличения дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A (см. инструкцию по применению для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.
Абемациклиб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрации абемациклиба в сыворотке могут возрастать.	Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата Калетра®. В случае, если совместного применения данных препаратов избежать не удается, необходима коррекция дозы абемациклиба в соответствии с инструкцией по применению данного препарата. Необходим мониторинг нежелательных явлений, которые могут быть вызваны применением абемациклиба.
Нератиниб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Одновременное применение нератиниба и препарата Калетра® противопоказано по причине риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел «Противопоказания»).
Энкорафениб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрации в сыворотке могут возрастать.	Одновременное применение энкорафениба и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие энкорафениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT. Следует избегать одновременного применения энкорафениба и препарата Калетра®. В случае если польза от применения препарата превышает потенциальный риск и препарат Калетра® должен быть назначен, следует проводить тщательный мониторинг пациентов на предмет развития нежелательных явлений.
Ивосидениб	В связи с ингибированием	Одновременное применение ивосиденибa

	CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрации в сыворотке могут возрастать.	и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ивосидениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.
Апалутамид	Поскольку апалутамид является умеренным / сильным индуктором CYP3A4, это может привести к снижению системного воздействия лопинавира / ритонавира. Концентрации апалутамида в сыворотке могут возрастать в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Снижение системного воздействия препарата Калетра® может привести к потере вирусологической реакции. Кроме того, одновременное применение апалутамида и препарата Калетра® может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая судороги, из-за более высокой концентрации апалутамида. Одновременное применение апалутамида и препарата Калетра® не рекомендовано (см. раздел «С осторожностью») и инструкцию по применению на апалутамиб.
Антикоагулянты		
Варфарин	Варфарин: одновременное применение может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией CYP2C9 лопинавиром / ритонавиром.	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).
Ривароксабан (ритонавир 600 мг ДД)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % В связи с ингибированием CYP3A и P-гликопротеина лопинавиром / ритонавиром.	Одновременное применение ривароксабана и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения. Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).
Ворапаксар	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Одновременное применение ворапаксара и препарата Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию по применению для ворапаксара).

Противосудорожные препараты		
Фенитоин	Фенитоин: равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира / ритонавира. Лопинавир: концентрация снижалась в связи с индукцией CYP3A фенитоином.	Следует с осторожностью назначать фенитоин в сочетании с препаратом Калетра®. Необходимо контролировать уровень фенитоина при одновременном применении с препаратом Калетра®. При одновременном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.
Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать. Лопинавир: в связи с индукцией CYP3A карбамазепином и фенобарбиталом концентрация может снижаться.	Следует с осторожностью назначать карбамазепин или фенобарбитал в сочетании с препаратом Калетра®. Следует контролировать уровни карбамазепина или фенобарбитала при одновременном применении с препаратом Калетра®. При одновременном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.

Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % в связи с индукцией глюкуронидазы, метаболизирующей ламотриджин. Вальпроат: ↓	Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет снижения действия вальпроевой кислоты при одновременном применении препарата Калетра® и вальпроевой кислоты или вальпроата. Пациентам, начавшим или прекратившим прием препарата Калетра® во время сопутствующего приема поддерживающих доз ламотриджина: доза ламотриджина может быть увеличена в случае дополнительного назначения препарата Калетра® или уменьшена в случае прекращения приема препарата Калетра®, в связи с чем должен проводиться мониторинг ламотриджина в плазме, в частности, до и в течение двух недель после начала или прекращения применения препарата Калетра®, с целью понимания необходимости коррекции дозы ламотриджина. У пациентов, принимающих препарат Калетра® и начавших прием ламотриджина: не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.
Антидепрессанты и анксиолитики		
Тразодон однократно (ритонавир, 200 мг ДД)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза На фоне одновременного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты, головокружения, гипотензии и обмороков.	Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Калетра® сходное увеличение экспозиции тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона.
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг в день).

	сыворотке может возрастать.	
Вориконазол	Вориконазол: концентрация может снижаться.	Следует избегать совместного применения вориконазола и низких доз ритонавира (100 мг ДД), содержащегося в препарате Калетра®, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.
Противоподагрические препараты-		
Колхицин однократно (ритонавир 200 мг ДД)	Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C_{max}: ↑ в 1,8 раза в связи с ингибированием Р-гликопротеина и/или CYP3A4 ритонавиром.	Не рекомендуется одновременное применение препарата Калетра® и колхицина у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью в связи с потенциальным увеличением ассоциированных с колхицином серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Пациентам с сохраненной функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить его, если требуется терапия препаратом Калетра®. Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина.
Антигистаминные препараты		
Астемизол Терфенадин	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Одновременное применение препарата Калетра® с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития серьезных аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел «Противопоказания»).
Антибактериальные препараты		
Фузидовая кислота	Фузидовая кислота: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация может возрастать.	Совместное применение препарата Калетра® 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 «Противопоказания»). При применении в случае костно-суставных инфекций, где одновременное применения препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение с целью исключения мышечных нежелательных явлений (см. раздел «Особые указания»).
Антимикобактериальные препараты		
Бедаквилин (однократная доза) (лопинавир / ритонавир 400/100 мг ДД, многократная доза)	Бедаквилин: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔ Более выраженное влияние на плазменную концентрацию бедаквилина при длительном одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром. Ингибирование CYP3A4 вероятно под воздействием лопинавира / ритонавира.	В связи с риском возникновения связанных с бедаквилином нежелательных явлений следует избегать одновременного применения бедаквилина и препарата Калетра®. Если ожидаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск, следует проявлять осторожность при одновременном применении бедаквилина и препарата Калетра®. Рекомендуется более частый мониторинг ЭКГ и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел «Особые указания» и инструкцию по применению для бедаквилина).
Деламанид (100 мг ДД) (лопинавир / ритонавир 400/100 мг ДД)	Деламанид: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (активный метаболит деламанида): AUC: ↑ 30 % Более выраженное влияние на плазменную концентрацию DM-6705 при длительном одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром.	В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлиннения интервала QTc, при необходимости применения деламанида одновременно с препаратом Калетра® рекомендован очень частый ЭКГ-мониторинг на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и инструкцию по применению для деламанида).
Рифабутин, 150 мг РД	Рифабутин (исходный лекарственный препарат и его активный метаболит 25-	При назначении с препаратом Калетра® рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю в

	O-дезацетил): AUC: ↑ в 5,7 раза C_{max}: ↑ в 3,5 раза	установленные дни (например, понедельник-среда-пятница). Необходим тщательный контроль за обусловленными рифабутином нежелательными реакциями, включая нейтропению и увеит, которые можно ожидать при повышении системного воздействия рифабутина. Пациентам, которые плохо переносят дозу рифабутина 150 мг 3 раза в неделю, рекомендуется дальнейшее снижение дозы до 150 мг 2 раза в неделю (в установленные дни). Следует иметь в виду, что доза 2 раза в неделю по 150 мг может не обеспечить оптимальной AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата Калетра® коррекция дозы не требуется.

Рифампицин	Лопинавир: значительное снижение концентрации лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией CYP3A рифампицином.	Одновременное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентрации лопинавира может значительно уменьшить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Калетра® до 400/400 мг (т. е. Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в день позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая корректировка дозы может сопровождаться повышением уровней АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны ЖКТ. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не следует применять одновременно. Если одновременное применение неизбежно, то повышенная доза препарата Калетра® 400/400 мг 2 раза в день может быть применена с рифампицином при тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге и контроле безопасности. Доза препарата Калетра® может быть повышена только после начала применения рифампицина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антипсихотические препараты		
Луразидон	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром ожидается повышение концентрации луразидона.	Одновременное применение препарата Калетра® с луразидоном противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Пимозид	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром ожидается повышение концентрации пимозида.	Одновременное применение препарата Калетра® и пимозида противопоказано в связи с риском развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений в результате приема этого препарата (см. раздел «Противопоказания»)
Кветиапин	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром /	Одновременное применение препарата Калетра® и кветиапина противопоказано,

	ритонавиром ожидается повышение концентрации кветиапина.	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 Калетра® противопоказано принимать одновременно с мидазоламом для примема внутрь (см. раздел «Противопоказания»), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность. Парентеральное введение мидазолама одновременно с препаратом Калетра® следует проводить в отделении реанимации и интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего медицинского контроля в случае развития угнетения дыхания и/или длительной седации. Может потребоваться коррекция дозы мидазолама, особенно при повторном введении данного препарата.
Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)		
Салметерол	Салметерол: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация омжет увеличиться.	Одновременное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащенное сердцебиение и синусовую тахикардию. В связи с этим одновременное применение препарата Калетра® и салметерола не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
Блокаторы кальциевых каналов		
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация может увеличиться.	При одновременном применении данных лекарственных препаратов с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.
Глюкокортикостероиды		

Дексаметазон	Лопинавир: в связи с индукцией CYP3A дексаметазоном концентрация может снижаться.	При одновременном применении данного лекарственного препарата с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной эффективности.
Флутиказона пропионат, будесонид, триамцинолон при ингаляционном, инъекционном или интраназальном применении	Флутиказона пропионат, 50 мкг интраназально 4 раза в день: концентрация в плазме ↑ уровень кортизола ↓ 86 %	Более сильное действие можно ожидать при ингаляционном применении флутиказона пропионата. Сообщалось о развитии системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников, у пациентов, получавших лопинавир / ритонавир и флутиказона пропионат интраназально или в виде ингаляций; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизирующихся по пути Р450 3А, например, будесонида и триамцинолона. Следовательно, одновременное применение препарата Калетра® и данных глюкокортикостероидов не рекомендуется, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов (см. раздел «Особые указания»). Следует рассматривать снижение дозы глюкокортикостероида с тщательным контролем местных и системных эффектов или переключение на глюкокортикостероиды, которые не являются субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикостероидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)		
Аванафил (ритонавир, 600 мг ДД)	Аванафил: AUC: ↑ в 13 раз в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром /	Одновременное применение аванафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

	ритонавиром.	
Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза в связи с ингибированием CYP3A4 лопинавиром / ритонавиром.	<u>Для лечения легочной гипертензии</u>: одновременное применение препарата Калетра® и силденафила противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение препарата Калетра® и тадалафила не рекомендуется. <u>Для лечения эректильной дисфункции</u>: при применении силденафила или тадалафила у пациентов, получающих лечение препаратом Калетра®, следует соблюдать особую осторожность и тщательно контролировать нежелательные явления, такие как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция (см. раздел «С остожностью»). При одновременном применении с препаратом Калетра® дозы силденафила не должны превышать 25 мг в течение 48 часов, а дозы тадалафила не должны превышать 10 мг каждые 72 часа.
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Одновременное применение варденафил и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Производные алкалоидов спорыньи		
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может увеличиваться.	Одновременное применение препарата Калетра® и производных алкалоидов спорыньи противопоказано, так как может привести к острому отравлению спорыньей, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Противопоказания»).
Стимуляторы моторики ЖКТ		
Цизаприд	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может увеличиваться.	Одновременное применение препарата Калетра® с цизапридом противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этого препарата (см. раздел

		«Противопоказания»).
Антагонисты рецепторов ГнРГ		
Элаголикс	Элаголикс является слабым / умеренным индуктором CYP3A, который может уменьшать системное воздействие лопинавира / ритонавира.	Одновременное применение элаголикса с препаратом Калетра® может увеличить концентрацию элаголикса путем ингибирования OATP, CYP3A и Р-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 РД)	Элбасвир: AUC: ↑ в 2,71 раза C_{max}: ↑ в 1,87 раза C_{24}: ↑ в 3,58 раза Гразопревир: AUC: ↑ в 11,86 раза C_{max}: ↑ в 6,31 раза C_{24}: ↑ в 20,70 раза (комбинации механизмов, включая ингибирование CYP3A) Лопинавир: ↔	Одновременное применение элбасвира / гразопревира с препаратом Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Омбитасвир / паритапревир / ритонавир + дасабувир (25/150/100 мг РД + 400 мг ДД) Лопинавир / ритонавир 400/100 мг ДД	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 2,17 раза C_{max}: ↑ в 2,04 раза $C_{ост}$: ↑ в 2,36 раза (ингибирование CYP3A / эффлюксных переносчиков) Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	Одновременное применение противопоказано. Лопинавир / ритонавир 800/200 мг РД также применялись с омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект от ПППД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при назначении лопинавира / ритонавира 400/100 мг ДД (см. раздел «Противопоказания»).
Омбитасвир / паритапревир / ритонавир (25/150/100 мг РД) Лопинавир / ритонавир 400/100 мг ДД	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 6,10 раза C_{max}: ↑ в 4,76 раза $C_{ост}$: ↑ в 12,33 раза (ингибирование CYP3A / эффлюксных переносчиков) Лопинавир: ↔	
Глекапревир/ пибрентасвир	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может увеличиваться.	Одновременное применение препарата Калетра® и глекапрепревира/пибрентасвира не рекомендуется из-за повышенного риска повышения уровня АЛТ, вызванного ростом концентрации глекапревира.
Софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир	Концентрации софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в сыворотке могут увеличиваться вследствие ингибирования Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 лопинавиром / ритонавиром. Тем не менее, только увеличение	Одновременное применение препарата Калетра® и софосбувира/велпатасвира/воксилапревира не рекомендуется из-за возможного усиления токсичности.

	воздействия воксилапревира считается клинически значимым.	
Ингибиторы протеазы HCV		
Боцепревир 800 мг ТД	Боцепревир: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Лопинавир: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Одновременное применение препарата Калетра® и боцепревира не рекомендуется.
Симепревир 200 мг РД (ритонавир 100 мг ДД)	Симепревир: AUC: ↑ в 7,2 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза C_{min}: ↑ в 14,4 раза	Одновременное применение препарата Калетра® и симепревира не рекомендуется.
Телапревир 750 мг ТД	Телапревир: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Лопинавир: ↔	Одновременное применение препарата Калетра® и телапревира не рекомендуется.

Растительные лекарственные препараты		
Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum)*	Лопинавир: в связи с индукцией CYP3A препаратами, содержащими зверобой, концентрация в плазме может снижаться.	Препараты, содержащие в составе зверобой (Hypericum perforatum), не следует принимать одновременно с лопинавиром и ритонавиром. Если пациент уже принимает препараты зверобоя, следует немедленно прекратить их прием и, по возможности, проверить вирусную нагрузку. Уровни лопинавира и ритонавира в плазме могут увеличиться после прекращения приема зверобоя. Может потребоваться корректировка дозы препарата Калетра®. Данное индуцирующее действие может сохраняться на протяжении как минимум 2 недель после прекращения лечения растительными препаратами, содержащими зверобой (см. раздел «Противопоказания»). Таким образом, прием препарата Калетра® можно начать через 2 недели после прекращения приема препарата зверобоя.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация может возрастать.	Рекомендуется более тщательный терапевтический контроль концентрации до тех пор, пока уровень данных препаратов в плазме не стабилизируется.
Ингибиторы киназы		
Фостаматиниб	Увеличение концентрации метаболита фостаматиниба R406.	Одновременное применение фостаматиниба и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие метаболита фостаматиниба R406, что может привести к нежелательным реакциям, зависимым от дозы, таким как гепатотоксичность и нейтропения.
Препараты, снижающие уровень липидов		
Ловастатин и симвастатин	Ловастатин, симвастатин: выраженное повышение концентраций ввиду	Поскольку повышение концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая острый

	ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	некроз скелетных мышц, противопоказано применение препарата Калетра® в комбинации с данными препаратами (см. раздел «Противопоказания»).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. Если применение аватростатина признается необходимым, должны использоваться наименьшие эффективные дозы препарата при тщательном контроле безопасности (см. раздел «Особые указания»).
Розувастатин, 20 мг РД	Росувастатин: AUC: ↑ в 2 раза C_{max}: ↑ в 5 раз Хотя розувастатин в наименьшей степени метаболизируется CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации в плазме. Механизм взаимодействия может являться результатом ингибирования транспорта белков.	Следует проявлять осторожность и рассмотреть возможность снижения дозы розувастатина при одновременном применении с препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).
Флувастатин или правастатин	Флувастатин, правастатин: клинически значимого взаимодействия не ожидается. Правастатин не метаболизируется CYP450. Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9.	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.
Ломитапид	Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают	Одновременное применение ломитапида с препаратом Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания») и инструкцию по применению на ломитапид.

	концентрацию примерно в 27 раз. Вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрации ломитапида могут увеличиваться.	
Опиоиды		
Бупренорфин, 16 мг РД	Бупренорфин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Метадон	Метадон: ↓	Рекомендуется контроль уровней метадона в плазме.
Пероральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол	Этинилэстрадиол: ↓	В случае одновременного применения препарата Калетра® с контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (независимо от формы контрацепции, например, препарат для приема внутрь 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 может быть вызван усилением метаболизма бупропиона.	Если одновременное применение препарата Калетра® с бупропионом неизбежно, оно должно осуществляться под тщательным клиническим контролем эффективности бупропиона без превышения рекомендованной дозы, несмотря на наблюдаемую индукцию.
Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов		
Левотироксин	В пострегистрационный период были получены сообщения о случаях потенциального взаимодействия ритонавир-содержащих препаратов и левотироксина.	Следует контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получавших лечение левотироксином, как минимум, в течение первого месяца после начала и/или окончания терапии препаратом Калетра®.
Сосудорасширяющие препараты		
Бозентан	Лопинавир / ритонавир: в связи с индукцией CYP3A4 бозентаном	Следует проявлять осторожность при применении препарата Калетра® с бозентаном.

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

Особые указания

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата Калетра® не была установлена у пациентов со значительными нарушениями функции печени. Препарат Калетра® противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально опасных для жизни нежелательных реакций со стороны печени. При проведении

сопутствующей противовирусной терапии гепатитов В и С необходимо следовать указаниям инструкций по применению соответствующих препаратов.

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 концентрации 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

Применение препарата Калетра® в лекарственной форме раствор для приема внутрь противопоказано у пациентов с почечной недостаточностью.

Поскольку почечный клиренс лопинавира и ритонавира незначителен, у пациентов с почечной недостаточностью не ожидается увеличение их плазменной концентрации. Так как лопинавир и ритонавир активно связываются с белками плазмы крови, маловероятно, что они будут значительно удаляться при гемодиализе или перитонеальном диализе.

Панкреатит

Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, получавших препарат Калетра®, включая пациентов, у которых развилась гипертриглицеридемия. В большинстве случаев у пациентов в анамнезе присутствовал панкреатит и (или) сопутствующее лечение другими лекарственными средствами, связанными с развитием панкреатита.

Выраженное повышение концентрации триглицеридов является фактором риска развития панкреатита. Пациенты с ВИЧ-инфекцией 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 активности липазы или амилазы в сыворотке). Пациенты с перечисленными признаками или симптомами должны пройти дополнительное обследование, а в случае подтверждения диагноза панкреатита лечение препаратом Калетра® следует приостановить (см. раздел «Побочное действие»).

Синдром восстановления иммуннитета

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, диссеминированные и (или) локализованные 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). 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 PR у некоторых здоровых взрослых добровольцев. Сообщалось о редких случаях атриовентрикулярной блокады $2^{-й}$ и $3^{-й}$ степени у пациентов, получающих ритонавир/лопинавир, с сопутствующими органическими заболеваниями сердца и

существующими ранее отклонениями со стороны проводящей системы сердца, или у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые удлиняют интервал PR (например, верапамил и атазанавир). Таким пациентам препарат Калетра® следует назначать 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 Калетра® содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Вероятнее всего, препарат Калетра® повышает концентрации в плазме препаратов, метаболизируемых преимущественно CYP3A. Повышение концентрации одновременно назначаемых препаратов в плазме может привести к усилению или продлению их терапевтического действия и развитию нежелательных явлений (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 за уровнем трансаминаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и инструкцию по применению для бедаквилина).

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

Сообщалось об угрожающих жизни реакциях и смертельных исходах по причине лекарственных взаимодействий у пациентов, получавших одновременно колхицин и мощные ингибиторы CYP3A, такие как ритонавир. Применение препарата Калетра® одновременно с колхицином, пациентам с нарушением функции почек или печени, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Прием препарата Калетра® в сочетании со следующими лекарственными препаратами:

- Тадалафил: не рекомендуется назначать для лечения легочной артериальной гипертензии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Риоцигуат: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Ворапаксар: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Фузидовая кислота: не рекомендуется назначать при инфекционных заболеваниях костей и суставов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Салметерол: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Ривароксабан: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Калетра® с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина. Следует проявлять осторожность и назначать более низкие дозы при одновременном применении препарата Калетра® и розувастатина. При необходимости проведения лечения ингибитором редуктазы

ГМГ-КоА рекомендуется назначать правастатин или флувастатин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)

Следует с осторожностью применять силденафил или тадалафил для лечения эректильной дисфункции у пациентов, принимающих препарат Калетра®. Одновременное применение этих лекарственных средств с препаратом Калетра® может сопровождаться существенным повышением их концентрации и появлением нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение аванафила или варденафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение силденафила с препаратом Калетра® противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел «Противопоказания»).

Особую осторожность следует проявлять при применении препарата Калетра® и лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT, таких как хлорфенирамин, хинидин, эритромицин и кларитромицин. В действительности, прием препарата Калетра® может привести к увеличению концентрации одновременно принимаемых препаратов и увеличению частоты развития нежелательных реакций со стороны сердца, вызванных применением этих препаратов. В доклинических исследованиях препарата Калетра® сообщалось о нежелательных реакциях со стороны сердца, поэтому потенциальное воздействие на сердце препарата Калетра® не может быть полностью исключено (см. раздел «Побочное действие»).

Совместное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется. Рифампицин в сочетании с препаратом Калетра® приводит к выраженному снижению концентрации лопинавира, что может значительно уменьшить терапевтический эффект лопинавира. Достаточное действие лопинавира/ритонавира может быть достигнуто с увеличением дозы препарата Калетра®, но это также связано с повышенным риском токсического поражения печени и желудочно-кишечного тракта. За исключением крайней необходимости, такие препараты не следует назначать одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Не рекомендуется одновременное применение препарата Калетра® 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Другое

Препарат Калетра® не излечивает ВИЧ-инфекцию или СПИД. Несмотря на установленное существенное снижение риска передачи инфекции половым путем на фоне эффективной вирусной супрессии во время 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 Калетра®, по-прежнему, могут развиться инфекции или другие заболевания, связанные с заболеванием ВИЧ и СПИД.

Рекомендации по условиям хранения

Рекомендуется хранить в холодильнике при температуре от + 2 °С до + 8 °С. Вне холодильника можно хранить при температуре не выше + 25 °С в течение 42 дней (6 недель), после чего остаток необходимо уничтожить. На флаконе рекомендуется отметить дату начала хранения вне холодильника.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Раствор для приема внутрь лопинавир/ритонавир содержит этанол (42,4 % об./об.).

Форма выпуска

Раствор для приема внутрь, 80 мг + 20 мг/мл.

60 мл раствора в полиэтилентерефталатном пластиковом флаконе с навинчивающимся полипропиленовым колпачком, имеющим приспособление, препятствующее открытию

флакона детьми. По 5 флаконов и 5 дозаторов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре от + 2 °С до + 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «ЭббВи», Россия

125047, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы / фасовщик (первичная упаковка)

Эйсика Куинборо Лимитед, Соединенное Королевство, Норт Роуд Куинборо Кент ME11 5EL, Соединенное Королевство

Aesica Queenborough Limited, UK, North Road Queenborough Kent ME11 5EL, UK

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) / выпускающий контроль качества

Эйсика Куинборо Лимитед, Соединенное Королевство, Норт Роуд Куинборо Кент ME11 5EL, Соединенное Королевство

Aesica Queenborough Limited, UK, North Road Queenborough Kent ME11 5EL, UK

или

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново, тел./факс (4942) 650-806

Наименование и адрес организации, уполномоченной принимать претензии на лекарственный препарат:

ООО «ЭббВи»

125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»
тел. (495) 258 42 77
факс (495) 258 42 87

CCDS03080419

Менеджер по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи», Россия



Ситуха С.Н.