МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000116- 101018
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по медицинскому применению лекарственного препарата

**Калетра®**

## РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР

ЛП-000116

## ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Калетра®

## ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Лопинавир + Ритонавир

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

## СОСТАВ

Каждая таблетка содержит:

*Активные вещества*

Лопинавир – 100,0 мг, ритонавир – 25,0 мг;

*Вспомогательные вещества*

Коповидон К 28 – 426,9 мг; сорбитана лаурат – 41,95 мг; кремния диоксид коллоидный – 6,0 мг; второй слой: натрия стеарилфумарат – 6,15 мг; кремния диоксид коллоидный – 4,0 мг; пленочное покрытие: Опадрай® II розовый 85 F 14399 – 15,0 мг (поливиниловый спирт – 40,00 %, титана диоксид – 24,85 %, тальк – 14,80 %, макрогол 3350 – 20,20 %, краситель железа оксид красный Е172 – 0,15 %).

## ОПИСАНИЕ

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-розового цвета. На одной стороне таблетки нанесена гравировка логотипа компании Эбботт «» и «АС».

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное (ВИЧ) средство

**АТХ КОД**

J05AE

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### Фармакодинамика

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

Лопинавир является ингибитором протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и обеспечивает противовирусную активность препарата. Препарат Калетра®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производится по технологии MELTREX® с использованием вспомогательного вещества коповидон К 28 (от 65 до 75 вес %). Ингибирование ВИЧ протеаз препятствует синтезу белков вируса и предотвращает расщепление полипептида gag-pol, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса.

Влияние на показатели электрокардиограммы

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

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

Противовирусная активность *in vitro*

Противовирусная активность лопинавира *in vitro* против лабораторных штаммов ВИЧ и клинических изолятов ВИЧ была изучена на остро инфицированных лимфобластных клеточных линиях и лимфоцитах периферической крови соответственно. В отсутствие сыворотки крови человека среднее значение $IC_{50}$ лопинавира в отношении 5 различных лабораторных штаммов ВИЧ-1 составило 19 нМ. В отсутствие и в присутствии 50 % сыворотки крови человека среднее значение $IC_{50}$ лопинавира в отношении ВИЧ-$l_{IIIB}$ в MT4-клетках составило 17 нМ и 102 нМ соответственно. В отсутствие сыворотки крови человека среднее значение $IC_{50}$ лопинавира в отношении нескольких клинических изолятов ВИЧ-l составило 6,5 нМ.

*Резистентность*

*Выделение резистентных штаммов in vitro*

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

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

*Анализ резистентности у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию*

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

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

Возникновение резистентности к лопинавиру у пациентов, прошедших безуспешно лечение ингибиторами протеазы, изучалось на основе изолятов, выделенных в ходе проспективного

наблюдения у 19 пациентов, получавших ингибиторы протеазы, в двух исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы. У пациентов наблюдалась неполная супрессия вируса или феномен вирусной отдачи, возобновление симптомов, являющийся результатом первоначального ответа на препарат Калетра® и показавший нарастающую резистентность *in vitro* между исходным уровнем и отдачей (определяется как возникновение новых мутаций или двукратное изменение фенотипической чувствительности к лопинавиру). Нарастающая резистентность была свойственна пациентам, характеризовавшимся наличием исходных штаммов, претерпевших несколько мутаций при лечении ингибиторами протеазы, при не более чем в 40 раз сниженной изначальной чувствительностью к лопинавиру. Наиболее часто проявляются мутации V82A, I54V и M46I. Также наблюдались мутации L33F, I50V и V32I в сочетании с I47V/A. У 19 штаммов отмечено 4,3-кратное увеличение $IC_{50}$ по сравнению с исходными штаммами (6,2-43-кратное изменение по сравнению с вирусом дикого типа).

Существует генотипическая корреляция снижения фенотипической чувствительности к лопинавиру у вирусов, выделенных после лечения другими ингибиторами протеазы. Была проведена оценка противовирусной активности лопинавира *in vitro* в отношении 112 клинических изолятов, выделенных у пациентов, безуспешно прошедших лечение одним или несколькими ингибиторами протеазы. В пределах данной группы следующие мутации в протеазе ВИЧ были связаны со снижением *in vitro* чувствительности к лопинавиру: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A711 L/T/V, V82A/F/T, 184V и L90M. Медиана $EC_{50}$ лопинавира в отношении изолятов с мутациями 0-3, 4-5, 6-7 и 8-10 в вышеуказанных аминокислотных позициях была в 0,8, 2,7, 13,5 и 44,0 раза выше, чем $EC_{50}$ в отношении дикого типа вируса ВИЧ соответственно. Все 16 типов вируса, у которых отмечено повышение чувствительности более чем в 20 раз, имели мутации в позициях 10, 54, 63 и 82 и (или) 84. Кроме того, медиана числа мутаций в аминокислотных позициях 20, 24, 46, 53, 71 и 90 составила 3. Дополнительно к вышеуказанным мутациям, мутации V32I и I47A были отмечены у характеризующихся рецидивами штаммов со сниженной чувствительностью к лопинавиру у пациентов, прошедших лечение ингибиторами протеазы и получающих лечение препаратом Калетра®. У пациентов, принимавших препарат Калетра®, были выявлены мутации I47A и L76V у рецидивирующих штаммов со сниженной чувствительностью к лопинавиру.

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

*Противовирусная активность препарата* Калетра® *у пациентов, безуспешно прошедших лечение ингибиторами протеазы*

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 протеазы. $EC_{50}$ лопинавира в отношении 56 исходных вирусных изолятов превысило $EC_{50}$ в отношении дикого типа ВИЧ в 0,6-96 раз. После 48 недель лечения препаратом Калетра®, эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы уровень в плазме РНК ВИЧ составил ≤ 400 копий/мл у 93 % (25/27), 73 % (11/15), и 25 % (2/8) пациентов с менее чем 10-кратным, 10-40-кратным и более чем 40-кратным снижением чувствительности к лопинавиру соответственно по сравнению с исходным уровнем.

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

Перекрестная резистентность

Эффективность других ингибиторов протеазы против штаммов, выработавших нарастающую резистентность к лопинавиру после лечения препаратом Калетра® у принимавших ингибиторы протеазы пациентов: Наличие перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеазы была проанализирована у 18 рецидивирующих штаммов, продемонстрировавших повышение резистентности к лопинавиру в течение трех исследований II фазы и одного исследования III фазы по изучению применения препарата Калетра® у пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы. Медиана $IC_{50}$ лопинавира для этих 18 изолятов в исходном состоянии и при феномене вирусологической отдачи оказалась выше в диапазоне от 6,9 до 63 раз соответственно по сравнению с дикими типами вируса. Как правило, штаммы с вирусологической отдачей либо сохраняют (при исходной перекрестной резистентности), либо развивают существенную перекрестную резистентность к индинавиру, саквинавиру, атазанавиру. Умеренное снижение активности ампренавира

было замечено при медиане кратности повышения $IC_{50}$ от 3,7 до 8 для исходных и рецидивирующих штаммов соответственно. Штаммы сохранили чувствительность к типранавиру с медианой повышения $IC_{50}$ на исходном уровне и при феномене вирусологической отдачи с кратностью 1,9 и 1,8 соответственно по сравнению с дикими типами вируса. Для получения дополнительной информации по типранавиру, включая генотипические показатели ответа при лечении резистентной к лопинавиру ВИЧ-1 инфекции следует обратиться к инструкции по применению для типранавира.

**Фармакокинетика**

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

***Всасывание***

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

Влияние пищи на всасывание при приеме внутрь

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

***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 пациенов.

***Метаболизм***

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

***Выведение***

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

***Прием один раз в день***

Фармакокинетика лопинавира/ритонавира с кратностью приема один раз в день была оценена у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию. Лопинавир/ритонавир 800/200 мг применялся в комбинации с эмтрицитабином 200 мг и тенофовиром 300 мг один раз в день ежедневно. При длительном приеме 800/200 мг лопинавира/ритонавира один раз в день в течение 2 недель во время приема пищи средняя максимальная концентрация лопинавира в плазме ($C_{max}$) составила 14,8 ± 3,5 мкг/мл и достигалась приблизительно через 6 часов после приема. Средняя равновесная концентрация

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

***Особые группы пациентов***

*Дети*

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

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

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

*Пол, раса и возраст*

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

*Беременность и послеродовой период*

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

В другом открытом фармакокинетическом исследовании 19 ВИЧ-инфицированных беременных женщин получали лопинавир/ритонавир по 400/100 мг дважды в день в рамках комбинированной антиретровирусной терапии во время беременности и до зачатия. Для фармакокинетического анализа общего и несвязанного уровней концентрации лопинавира в плазме крови была собрана серия проб крови: в течение 12 часов в триместре 2 и триместре

3, при рождении и 4-6 недель после родов (у женщин, продолжавших лечение после родов). Фармакокинетические данные, полученные у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин, получающих таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400/100 мг лопинавир/ритонавир два раза в день, представлены в таблице ниже:

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

*Почечная недостаточность*

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

*Печеночная недостаточность*

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

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Препарат Калетра® содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Препарат Калетра® не должен применяться 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) опасных для жизни реакций. К таким лекарственным препаратам относятся:

| **Класс лекарственного препарата** | **Название лекарственного препарата** | **Обоснование** |
|---|---|---|
| Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата | | |
| Альфа$_1$-адреноблокаторы | Алфузозин | Повышение концентрации алфузозина в плазме может привести к тяжелой артериальной гипотензии. Одновременный прием с алфузозином противопоказан (см. раздел «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 концентраций 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 инфекциях кожи и мягких тканей (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»). |
| Препараты для лечения подагры | Колхицин | Повышение концентрации колхицина в плазме. Возможно развитие серьезных и (или) угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушением функции почек и (или) печени (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |
| Антигистаминные препараты | Астемизол, терфенадин | Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |
| Антипсихотические препараты / нейролептики | Луразидон | Повышение концентрации луразидона в плазме может повысить 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 тяжелых побочных эффектов этого препарата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |
| | Кветиапин | Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Одновременный прием препарата Калетра® с кветиапином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |
| Алкалоиды спорыньи | Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин | Повышение концентрации алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |

| | | |
|---|---|---|
| Стимуляторы моторики ЖКТ | Цизаприд | Повышение концентрации цизаприда в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых 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 дасабувира | Повышение концентрации паритапревира в плазме и, таким образом, увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |
| Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА | Ловастатин, симвастатин | Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме, а следовательно, риск миопатии, в т. ч. рабдомиолиза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5) | Аванафил | Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |
| | Силденафил | Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме. Возрастает вероятность развития побочных эффектов силденафила, включая артериальную гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». |
| | Варденафил | Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |

| | | |
|---|---|---|
| Седативные / снотворные лекарственные препараты | Мидазолам, триазолам для приема внутрь | Повышение концентрации мидазолама и триазолама для приема внутрь в плазме. Возрастает риск избыточной седации и угнетения дыхания.<br>Указания по парентерально вводимому мидазоламу см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». |
| **Препараты, снижающие концентрацию ритонавира / лопинавира в плазме** | | |
| Растительные лекарственные препараты | Зверобой | Одновременное применение с растительными лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*, противопоказано в связи с риском снижения концентрации лопинавира и ритонавира в плазме и ослабления их клинических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |

- Применение препарата Калетра® у детей до 3 лет (для детей от 14 дней до 3 лет можно применять препарат Калетра® в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).
- Применение препарата Калетра® один раз в день у детей до 18 лет.
- Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин.
- Период грудного вскармливания.

## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Вирусный гепатит В и С.
- Цирроз печени.
- Легкая и средней степени тяжести печеночная недостаточность.
- Повышение активности «печеночных» ферментов.
- Панкреатит.
- Гемофилия А и В.
- Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия).
- Пожилой возраст (старше 65 лет).
- Совместное применение *не рекомендуется* со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):

типранавиром, фосампренавиром, ампренавиром, ривароксабаном, ворапаксаном, кетоконазолом и итраконазолом (в дозах > 200 мг в сутки), вориконазолом, рифампицином, салметеролом, боцепревиром, симепревиром, телапревиром, аторвастатином, риоцигуатом, фузидиевой кислотой (при инфекционных заболеваниях костей и суставов), тадалафилом (для лечения легочной артериальной гипертензии), флутиказона пропионатом, будесонидом, триамцинолоном.

Следует применять *с осторожностью* со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания», и «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»): дигоксином, бепридилом, лидокаином (при парентеральном применении), розувастатином, бозентаном, хлорфенирамином, силденафилом, тадалафилом (для лечения эректильной дисфункции), хинидином, кларитромицином, афатинибом, церитинибом, фенитоином, кармазепином, фенобарбиталом, тразодоном, мидазоламом (при парентеральном применении).

Следует *избегать* совместного применения со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»): эфавирензом, невирапином, бедаквилином.

- Пациенты с органическими заболеваниями сердца, пациенты с расстройствами проводящей системы сердца в анамнезе или пациенты, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил и атазанавир).

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

*Беременность*

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

Лопинавир/ритонавир был изучен с участием 3000 беременных женщин, в том числе с участием более 1000 в течение первого триместра.

В пострегистрационном наблюдении при анализе Регистра по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, утвержденном с января 1989 года, повышенный риск развития врожденных дефектов на фоне приема препарата Калетра® не был зарегистрирован среди более 1000 женщин, получавших препарат в течение первого

триместра. Распространенность врожденных дефектов после применения лопинавира в течение любого триместра сравнима с распространенностью, наблюдаемой среди населения в целом. Не наблюдалось ни одной закономерности, указывающей на общую этиологию врожденных дефектов. В ходе исследований токсичности на животных было установлено токсическое воздействие на репродуктивную функцию. Основываясь на данных, указанных выше, такой риск маловероятен у людей. Применение лопинавира при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

*Период грудного вскармливания*

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

*Фертильность*

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

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Взрослые

Рекомендуемая пероральная доза препарата Калетра® составляет:

- По четыре таблетки препарата Калетра® 100/25 мг (400/100 мг) два раза в день независимо от приема пищи.
- По восемь таблеток препарата Калетра® 100/25 мг (800/200 мг) один раз в день независимо от приема пищи для пациентов, у которых выявлено менее 3-х мутаций, связанных с развитием резистентности к лопинавиру. Недостаточно данных для применения лопинавира/ритонавира один раз в день у взрослых пациентов с 3-мя и более мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру.

*Сопутствующая терапия*

Применение таблеток препарата Калетра® в сочетании с омепразолом и ранитидином не требует коррекции дозы.

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

таблеток препарата Калетра® до 500/125 мг (5 таблеток по 100/25 мг) 2 раза в день. При одновременном применении с данными препаратами таблетки препарата Калетра® не следует назначать 1 раз в день.

Дети

Применение препарата Калетра® один раз в день пациентами детского возраста противопоказано.

Взрослая доза таблеток препарата Калетра® (400/100 мг дважды в день) без одновременного применения эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира может применяться у детей с массой тела 35 кг и более или с площадью поверхности тела (ППТ) 1,4 м$^2$ и более. Для определения дозы для детей с массой тела менее 35 кг или с ППТ от 0,6 до 1,4 м$^2$ рекомендуется использовать приведенные ниже таблицы.

Для детей с ППТ менее 0,6 м$^2$ или для детей младше 3-х лет существует раствор препарата Калетра® для приема внутрь.

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

Таблица № 1

| Принципы дозирования для детей, основанные на ППТ, без одновременного применения эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира | |
|---|---|
| Площадь поверхности тела* (м$^2$) | Рекомендуемое количество таблеток по 100/25 мг при приеме два раза в день |
| ≥ 0,6 до <0,9 | 2 таблетки (200/50 мг) |
| ≥ 0,9 до <1,4 | 3 таблетки (300/75 мг) |
| ≥ 1,4 | 4 таблетки (400/100 мг) |

*Площадь поверхности тела может быть рассчитана по следующей формуле:

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

Таблица № 2

| Принципы дозирования для детей, основанные на ППТ, при одновременном применении с препаратами эфавиренз, невирапин, нелфинавир или ампренавир | |
|---|---|
| Площадь поверхности тела (м$^2$) | Рекомендуемое количество таблеток по 100/25 мг при приеме два раза в день |
| ≥ 0,6 до 0,8 | 2 таблетки (200/50 мг) |
| ≥ 0,8 до 1,2 | 3 таблетки (300/75 мг) |

| | |
|---|---|
| ≥ 1,2 до 1,7 | 4 таблетки (400/100 мг) |
| ≥ 1,7 | 5 таблеток (500/125 мг) |

Таблицы № 3 и 4 содержат руководства по дозированию таблеток препарата Калетра® 100/25 мг по массе тела.

Таблица № 3

| Принципы дозирования для детей по массе тела, без одновременного применения препаратов эфавиренз, невирапин, нелфинавир или ампренавир | |
|---|---|
| Масса тела (кг) | Количество таблеток 100/25 мг для приема два раза в день |
| От 7 до <15 кг | Прием таблеток не рекомендуется. Следует применять раствор для приема внутрь. |
| От 15 до 25 кг | 2 |
| > 25 до 35 кг | 3 |
| > 35 кг | 4[#] |
| [#] Альтернативно, пациентам, которые могут проглотить большую таблетку, можно применять две таблетки 200/50 мг. | |

Таблица № 4

| Принципы дозирования для детей по массе тела, при одновременном применении препаратов эфавиренз, невирапин, нелфинавир или ампренавир | |
|---|---|
| Масса тела (кг) | Количество таблеток 100/25 мг для приема два раза в день |
| От 7 до <15 кг | Прием таблеток не рекомендуется. Следует применять раствор для приема внутрь. |
| От 15 до 20 кг | 2 |
| > 20 до 30 кг | 3 |
| > 30 до 45 кг | 4[#] |
| > 45 кг | 5 |
| [#] Альтернативно, пациентам, которые могут проглотить большую таблетку, можно применять две таблетки 200/50 мг. | |

Применение во время беременности и в послеродовом периоде

По данным ряда клинических исследований не требуется коррекции дозы препарата Калетра® во время беременности и в послеродовой период. Применение препарата один раз в день

противопоказано у беременных женщин в связи с недостаточностью фармакокинетических и клинических данных.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

***Краткий обзор профиля безопасности***

Безопасность препарата Калетра® была изучена у более чем 2600 пациентов в клинических исследованиях II-IV фазы, из которых более 700 пациентов получали дозу 800/200 мг (6 капсул или 4 таблетки) 1 раз в сутки. Наряду с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), в некоторых исследованиях препарат Калетра® назначался в сочетании с эфавирензом или невирапином.

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

Важно отметить, что случаи панкреатита были зарегистрированы у пациентов, получающих препарат Калетра®, включая пациентов, у которых развилась гипертриглицеридемия. Кроме того, были зарегистрированы редкие случаи увеличения интервала PR в ходе лечения препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).

***Перечень нежелательных реакций***

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

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

Побочные действия, частота проявления которых неизвестна, были выявлены с помощью пострегистрационного наблюдения.

**Таблица 1**

| **Побочные действия, выявленные по данным клинических исследований и в период пострегистрационного наблюдения у взрослых пациентов** | | |
|---|---|---|
| **Класс систем органов** | **Частота** | **Нежелательные реакции** |
| Инфекции и инвазии | Очень часто<br>Часто | Инфекция верхних дыхательных путей<br>Инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи, включая флегмону, фолликулит и фурункулы |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Часто | Анемия, лейкопения, нейтропения, увеличение лимфатических узлов |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Часто<br>Нечасто | Повышенная чувствительность, в том числе крапивница и ангионевротический отек<br>Воспалительный синдром восстановления иммуннитета |
| Нарушения со стороны эндокринной системы | Нечасто | Гипогонадизм |
| Нарушения метаболизма и питания | Часто<br>Нечасто | изменение концентрации глюкозы в плазме крови, включая сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, снижение массы тела, снижение аппетита.<br>Увеличение массы тела, повышение аппетита |
| Психические расстройства | Часто<br>Нечасто | Тревожность<br>Нарушение сна, снижение либидо |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто<br>Нечасто | Головная боль (включая мигрень), нейропатия (в том числе периферическая нейропатия), головокружение, бессонница<br>Цереброваскулярные нарушения, судороги, дисгевзия, агевзия, тремор |
| Нарушения со стороны органа зрения | Нечасто | Нарушения зрения |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения | Нечасто | Шум в ушах, вертиго |
| Нарушения со стороны сердца | Нечасто | Атеросклероз, в т. ч. осложняемый инфарктом миокарда, атриовентрикулярной блокадой, недостаточностью трехстворчатого клапана |
| Нарушения со стороны сосудов | Часто<br>Нечасто | Артериальная гипертензия<br>Тромбоз глубоких вен |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Очень часто<br>Часто<br>Нечасто | Тошнота, диарея<br>Панкреатит[1], рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит и колит, боль в животе (в верхней и нижней частях), вздутие живота, диспепсия, геморрой, метеоризм<br>Желудочно-кишечные кровотечения, включая язву желудочно-кишечного тракта, дуоденит, гастрит и ректальные кровотечения, стоматит и язвы в полости рта, недержание кала, запоры, |

| | | |
|---|---|---|
| | | сухость во рту |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Часто | Гепатит (включая увеличение активности АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза ), ГГТ (гамма-глутамилтранспептидаза). |
| | Нечасто | Стеатоз печени, гепатомегалия, холангит, гипербилирубинемия |
| | Неизвестно | Желтуха |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Часто | Сыпь, включая макулопапулезную сыпь, дерматит, включая экземы и себорейный дерматит, обильное потоотделение по ночам, зуд |
| | Нечасто | Алопеция, капиллярит, васкулит |
| | Неизвестно | Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Часто | Миалгия, боли в мышцах и костях, включая артралгию и боль в спине, мышечные судороги, мышечную слабость |
| | Нечасто | Рабдомиолиз, остеонекроз |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Нечасто | Снижение клиренса креатинина, нефрит, гематурия |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Часто | Эректильная дисфункция, нарушение менструального цикла – аменорея, меноррагия |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Часто | Утомляемость, включая общую слабость |

[1]См. раздел «Особые указания»: панкреатит и липиды

***Описание отдельных нежелательных реакций***

Сообщалось о развитии синдрома Иценко-Кушинга у пациентов, получавших ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути Р450 3А, например, будесонида (см. раздел «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

***Показатели обмена веществ***

Во время антиретровирусной терапии может возрастать масса тела и концентрация липидов и глюкозы крови (см. раздел «Особые указания»).

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала

комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может развиваться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщается об аутоиммунных нарушениях (например, болезни Грейвса). Однако время до наступления таких нарушений варьирует, и они могут развиться много месяцев спустя после начала лечения (см. раздел «Особые указания»).

Поступали сообщения о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, ВИЧ-инфекцией поздней стадии и продолжительной комбинированной антиретровирусной терапией (КАРТ). Частота развития остеонекроза не установлена (см. раздел «Особые указания»).

***Применение у детей***

У детей в возрасте 3 лет и старше профиль безопасности аналогичен профилю, наблюдаемому у взрослых (см. таблицу 1 выше).

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

В настоящее время клинический опыт острой передозировки лопинавиром/ритонавиром у людей ограничен. Специального антидота не существует. Лечение должно включать общую поддерживающую терапию, включая контроль основных показателей жизнедеятельности и наблюдение за клиническим статусом пациента. При необходимости удаляют неабсорбированный лекарственный препарат с помощью промывания желудка и назначают активированный уголь. Так как лопинавир/ритонавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, то применение диализа нецелесообразно.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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

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

эффективности назначаемых совместно лекарственных средств.

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

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

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

*Данные о лекарственных взаимодействиях*

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

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

| **Фармако-терапевтическая группа одновременно принимаемого препарата** | **Влияние на концентрации препаратов**<br><br>**Среднее геометрическое изменение (%) AUC, $C_{max}$, $C_{min}$**<br><br>**Механизм взаимодействия** | **Клинические рекомендации, касающиеся совместного 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 | Клиническая значимость снижения концентраций абакавира и зидовудина не известна. |

| | | |
|---|---|---|
| | увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром/ритонавиром. | |
| Тенофовир, 300 мг 1 раз в сутки | Тенофовир:<br>AUC: ↑ 32 %<br>$C_{max}$: ↔<br>$C_{min}$: ↑ 51 %<br>Лопинавир: ↔ | Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать возникновению нежелательных явлений, связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек. |
| *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)* | | |
| Эфавиренз, 600 мг 1 раз в сутки | Лопинавир:<br>AUC: ↓ 20 %<br>$C_{max}$: ↓ 13 %<br>$C_{min}$: ↓ 42 % | Дозу таблеток препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг 2 раза в сутки при одновременном приеме с эфавирензом. Следует избегать совместного применения препарата Калетра® с эфавирензом один раз в день. |
| Эфавиренз, 600 мг 1 раз в сутки (Лопинавир/ритонавир 500/125 мг 2 раза в сутки) | Лопинавир: ↔ (Соответствует 400/100 мг 2 раза в сутки, принимаемой отдельно) | |
| Невирапин, 200 мг 2 раза в сутки | Лопинавир:<br>AUC: ↓ 27 %<br>$C_{max}$: ↓ 19 %<br>$C_{min}$: ↓ 51 % | Дозу таблеток препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг 2 раза в сутки при одновременном приеме с невирапином. Следует избегать совместного применения препарата Калетра® с невирапином один раз в день. |
| Этравирин (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки) | Этравирин:<br>AUC: ↓ 35 %<br>$C_{min}$: ↓ 45 %<br>$C_{max}$: ↓ 30 %<br>Лопинавир:<br>AUC: ↔<br>$C_{min}$: ↓ 20 %<br>$C_{max}$: ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Рилпивирин (Лопинавир/ритонавир, капсулы 400/100 мг 2 раза в сутки) | Рилпивирин:<br>AUC: ↑ 52 %<br>$C_{min}$: ↑ 74 %<br>$C_{max}$: ↑ 29 % | Сопутствующий прием препарата Калетра®с рилпивирином вызывает увеличение концентрации рилпивирина в плазме, но коррекция |

| | | |
|---|---|---|
| | Лопинавир:<br>AUC: ↔<br>$C_{min}$: ↓ 11 %<br>$C_{max}$: ↔<br><br>(ингибирование ферментов CYP3A) | дозы не требуется. |
| *Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5* | | |
| Маравирок | Маравирок:<br>AUC: ↑ 295 %<br>$C_{max}$: ↑ 97 %<br>Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром. | Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки во время одновременного приема с препаратом Калетра® в дозировке 400/100 мг 2 раза в сутки. |
| *Ингибиторы интегразы* | | |
| Ралтегравир | Ралтегравир:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔<br>$C_{12}$: ↓ 30 %<br>Лопинавир: ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| *Совместный прием с другими ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ*<br>В соответствии с утвержденными рекомендациями, совместная терапия с ингибиторами протеазы, как правило, не рекомендована. | | |
| Фосампренавир/ритонавир (700/100 мг 2 раза в сутки)<br><br>(Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки)<br><br>Или<br><br>Фосампренавир (1400 мг 2 раза в сутки)<br><br>(Лопинавир/ритонавир 533/133 мг 2 раза в сутки) | Фосампренавир:<br>Концентрация ампренавира значительно снижается. | Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 р/сут) с лопинавиром/ ритонавиром (533/133 мг 2 р/сут) пациентами, ранее получавшими лечение ингибиторами протеазы, приводило к повышению частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению концентрации триглицеридов при использовании комбинированной схемы без увеличения вирусологической эффективности по сравнению с применением стандартных доз фосампренавира/ритонавира.<br>Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется.<br>Следует избегать одновременного применения препарата Калетра® для приема 1 раз в сутки и фосампренавира. |

| | | |
|---|---|---|
| Индинавир, 600 мг 2 раза в сутки | Индинавир:<br>AUC: ↔<br>$C_{min}$: ↑ в 3,5 раза<br>$C_{max}$: ↓<br>(по отношению к индинавиру 800 мг 3 раза в сутки в виде монотерапии)<br>Лопинавир: ↔<br>(по отношению к полученным ранее данным) | Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы. |
| Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки | Саквинавир: ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Типранавир/ ритонавир (500/100 мг 2 раза в сутки) | Лопинавир:<br>AUC: ↓ 55 %<br>$C_{min}$: ↓ 70 %<br>$C_{max}$: ↓ 47 % | Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется. |
| *Препараты, снижающие кислотность* | | |
| Омепразол (40 мг 1 раз в сутки) | Омепразол: ↔<br><br>Лопинавир: ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Ранитидин (150 мг однократно) | Ранитидин: ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| *Альфа1-адреноблокаторы* | | |
| Алфузозин | Алфузозин:<br>В связи со способностью лопинавира / ритонавира ингибировать CYP3A, ожидается повышение концентраций алфузозина. | Совместное применение препарата Калетра® и алфузозина противопоказано (см. раздел 4.3) из-за возможного усиления токсичности, связанной с применением алфузозина, в т. ч. артериальной гипотензии. |
| *Анальгетики* | | |
| Фентанил | Фентанил:<br>Увеличение риска развития побочных эффектов (угнетение дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | При совместном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно угнетения дыхания и седации). |
| *Антиангинальные препараты* | | |

| | | |
|---|---|---|
| Ранолазин | По причине ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина. | Совместное применение препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания» ). |
| *Антиаритмические препараты* | | |
| Амиодарон<br>Дронедарон | Амиодарон, дронедарон:<br>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 явлений. |
| Дигоксин | Дигоксин:<br>Концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром / ритонавиром.<br>Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Р-гликопротеина. | В случае совместного приема препарата Калетра® и дигоксина требуется осторожность, также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении 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:<br>Концентрации могут быть повышены при совместном применении с лопинавиром / ритонавиром. | Требуется осторожность, по возможности рекомендуется мониторинг концентрации препарата. |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| *Антибиотики* | | |
| Кларитромицин | Кларитромицин:<br>Ожидается умеренное увеличение AUC кларитромицина в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | Следует рассмотреть 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<br>(Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки) | Афатиниб:<br>AUC:↑<br>$C_{max}$: ↑<br><br>Степень увеличения зависит от времени введения ритонавира.<br><br>В связи с выраженным ингибирующим действием лопинавира/ ритонавира на Pgp и BCRP (белок резистентности рака молочной железы/ABCG2). | Следует проявлять осторожность при применении афатиниба в сочетании с препаратом Калетра®. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для афатиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба. |
| Церитиниб | При применении одновременно с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A и<br>Р-гликопротеин. | При применении церитиниба одновременно с препаратом Калетра® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции по медицинскому применению для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба. |
| Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб и нилотиниб; винкристин и винбластин | Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб и нилотиниб;<br>винкристин и винбластин: риск увеличения частоты развития | Необходим тщательный мониторинг переносимости противоопухолевых препаратов. |

| | | |
|---|---|---|
| | нежелательных явлений в связи с более высокими сывороточными концентрациями ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | |
| Венетоклакс | Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром | Вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке и, как следствие, увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию для венетоклакса).<br>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 для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса. |
| *Антикоагулянты* | | |
| Варфарин | Варфарин:<br>Совместное введение с лопинавиром / ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией CYP2C9. | Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение). |
| Ривароксабан<br>(Ритонавир 600 мг 2 раза в сутки) | Ривароксабан:<br>AUC: ↑ 153 %<br>$C_{max}$: ↑ 55 %<br>Ввиду ингибирования CYP3A и Pgp лопинавиром / ритонавиром. | Совместный прием ривароксабана и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения.<br>Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»). |

| | | |
|---|---|---|
| Ворапаксар | При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A. | Одновременное применение ворапаксара и препарата Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для ворапаксара). |
| *Противосудорожные препараты* | | |
| Фенитоин | Фенитоин:<br>Равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира / ритонавира.<br><br>Лопинавир:<br>Концентрации снижались по причине индукции CYP3A фенитоином. | Следует проявлять осторожность при применении фенитоина в сочетании с препаратом Калетра®.<br>Необходимо контролировать уровень фенитоина при совместном применении с препаратом Калетра®.<br>При совместном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. |
| Карбамазепин и фенобарбитал | Карбамазепин:<br>При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.<br><br>Лопинавир:<br>Концентрации могут снижаться по причине индукции CYP3A карбамазепином и фенобарбиталом. | Следует проявлять осторожность при применени карбамазепина или фенобарбитала в сочетании с препаратом Калетра®. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенобарбитала при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с карбамазепинои и фенобарбиталом может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. |
| Ламотриджин и вальпроат | Ламотриджин:<br>AUC: ↓ 50 %<br>$C_{max}$: ↓ 46 %<br>$C_{min}$: ↓ 56 % | Необходимо тщательно контролировать пациентов на предмет снижения действия вальпроевой кислоты при |

| | | |
|---|---|---|
| | ввиду индукции глюкуронидазы, метаболизирующей ламотриджин.<br><br>Вальпроат: ↓ | одновременном применени препарата Калетра® и вальпроевой кислоты или вальпроата.<br><br>Пациентам, начавшим или прекратившим применение препарата Калетра® во время сопутствующего приема поддерживающих доз ламотриджина: доза ламотриджина может быть увеличена в случае дополнительного применения препарата Калетра® или уменьшена в случае прекращения приема препарата Калетра®; в связи с чем должен проводиться мониторинг концентрации ламотриджина в плазме, в частности, до и в течение 2 недель после начала или прекращения применения препарата Калетра®, с целью понимания необходимости коррекции дозы ламотриджина.<br>Пациентам, применяющим препарат Калетра® и начавшим применение ламотриджина, не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина. |
| *Антидепрессанты и анксиолитики* | | |
| Тразодон однократно<br><br>(Ритонавир, 200 мг 2 раза в сутки) | Тразодон:<br>AUC: ↑ в 2,4 раза<br><br>После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты, головокружения, артериальной гипотензии и обмороков. | Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Калетра® сходное увеличение концентрации тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона. |
| *Противогрибковые препараты* | | |
| Кетоконазол и итраконазол | Кетоконазол, итраконазол:<br>При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может | Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг/сутки). |

| | | |
|---|---|---|
| | возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A. | |
| Вориконазол | Вориконазол: Концентрации могут снижаться. | Применение вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 раза в сутки), содержащегося в препарате Калетра®, не рекомендовано, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента. |
| *Противоподагрические препараты* | | |
| Колхицин однократно<br><br>(Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки) | Колхицин:<br>AUC: ↑ в 3 раза<br>$C_{max}$: ↑ в 1,8 раза<br>Ввиду ингибирования Pgp и (или) CYP3A4 ритонавиром. | Противопоказано совместное применение препарата Калетра® и колхицина пациентам с нарушением функции почек и (или) печени ввиду потенциального увеличения частоты развития связанных с колхицином серьезных нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Пациентам с сохраненной функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить препарат, если требуется терапия препаратом Калетра®. Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина. |
| *Антигистаминные препараты* | | |
| Астемизол<br>Терфенадин | При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A. | Одновременное применение препарата Калетра® с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел «Противопоказания»). |
| *Антибактериальные препараты* | | |
| Фузидовая кислота | Фузидовая кислота: Концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / | Совместное применение препарата Калетра® и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей ввиду увеличения риска возникновения |

| | | |
|---|---|---|
| | ритонавиром. | нежелательных явлений, связанных с применением фузидовой кислоты, в частности рабдомиолиза (см. раздел «Противопоказания»). При применении в случае инфекционных заболеваний костей и суставов, где совместное применение препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение на предмет развития нежелательных явлений со стороны мышечной системы (см. раздел «Особые указания»). |
| *Антимикобактериальные препараты* | | |
| Бедаквилин (однократно)<br><br>(лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки, многократно) | Бедаквилин:<br>AUC: ↑ 22 %<br>$C_{max}$: ↔<br><br>Более выраженное влияние на концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном совместном применении с лопинавиром / ритонавиром.<br><br>Вероятно ингибирование CYP3A4 под воздействием лопинавира / ритонавира. | В связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с применением бедаквилина, комбинации бедаквилина и препарата Калетра® следует избегать. В случае если польза превосходит риск, совместное применение бедаквилина с препаратом Калетра® следует производить с осторожностью. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для бедаквилина). |
| Деламанид (100 мг 2 раза в сутки)<br><br>(Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки) | Деламанид:<br>AUC: ↑ 22 %<br><br>DM-6705 (активный метаболит деламанида):<br>AUC: ↑ 30 %<br><br>Более выраженное влияние на концентрацию DM-6705 возможно при длительном совместном | В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлинения 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 для деламанида). |

| | | |
|---|---|---|
| | применении с лопинавиром / ритонавиром. | |
| Рифабутин, 150 мг 1 раз в сутки | Рифабутин (исходное лекарственное средство и его активный метаболит 25-О-дезацетил):<br>AUC: ↑ в 5,7 раза<br>$C_{max}$: ↑ в 3,5 раза | При применении с препаратом Калетра® рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю в установленные дни (например, понедельник-среда-пятница). Необходим тщательный контроль за обусловленными рифабутином нежелательными явлениями, включая нейтропению и увеит, которые можно ожидать при повышении системного воздействия рифабутина. Пациентам, которые плохо переносят дозу рифабутина 150 мг 3 раза в неделю, рекомендуется дальнейшее снижение дозы до 150 мг 2 раза в неделю (в установленные дни). Следует иметь в виду, что доза 2 раза в неделю по 150 мг может не обеспечить 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 концентраций лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией CYP3A рифампицином. | Совместное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентраций лопинавира может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Калетра® до 400/400 мг (т. е. препарат Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не |

| | | |
|---|---|---|
| | | следует назначать одновременно. Если совместное применение неизбежно, то повышенная доза препарата Калетра® 400/400 мг 2 раза в сутки может быть применена с рифампицином при тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге. Доза препарата Калетра® может быть повышена только после начала введения рифампицина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственнымисредствами»). |
| *Антипсихотические препараты* | | |
| Луразидон | Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром, ожидается увеличение концентраций луразидона. | Совместное применение с луразидоном противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). |
| Пимозид | В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром ожидается увеличение концентраций 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 / ритонавиром, ожидается увеличение концентраций кветиапина. | Совместное применение препарата Калетра® и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапином токсичности. |
| *Бензодиазепины* | | |

| | | |
|---|---|---|
| Мидазолам | Мидазолам для приема внутрь<br>AUC: ↑ в 13 раз<br>Мидазолам, парентеральное введение:<br>AUC: ↑ в 4 раза<br>ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром | Препарат Калетра® противопоказано принимать одновременно с применением мидазолама внутрь (см. раздел «Противопоказания»), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность.<br>Прием препарата Калетра® одновременно с парентеральным применением мидазолама следует проводить в отделении интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться коррекция дозы мидазолама, особенно при повторном введении данного препарата. |
| *Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)* | | |
| Салметерол | Салметерол:<br>концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию.<br>В связи с чем совместное применение препарата Калетра® и салметерола не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). |
| *Блокаторы кальциевых каналов* | | |
| Фелодипин, нифедипин и никардипин | Фелодипин, нифедипин и никардипин:<br>концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений. |
| *Глюкокортикостероиды* | | |
| Дексаметазон | Лопинавир:<br>концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном. | При применении этих лекарственных препаратов одновременно 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 сутки:<br>концентрация в плазме ↑<br>уровень кортизола ↓ 86 % | Более выраженное действие можно ожидать при ингаляционном применении флутиказона пропионата. Сообщалось о развитии системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников, у пациентов, получавших лопинавир / ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути Р450 3А, например будесонида и триамцинолона. Следовательно, совместное применение препарата Калетра® и этих 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 типа (ФДЭ-5)* | | |
| Аванафил (ритонавир 600 мг 2 раза в сутки) | Аванафил:<br>AUC: ↑ в 13 раз<br>ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | Совместное применение аванафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). |

| | | |
|---|---|---|
| Тадалафил | Тадалафил:<br>AUC: ↑ в 2 раза<br>ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром / ритонавиром. | <u>Для лечения легочной артериальной гипертензии:</u><br>Совместное применение препарата Калетра® и силденафила противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Совместное применение препарата Калетра® и тадалафила не рекомендуется.<br><br><u>Для лечения эректильной дисфункции:</u><br>Следует применять с осторожностью и осуществлять тщательный мониторинг нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция, при применении силденафила или тадалафила пациентам, получающим лечение препаратом Калетра® .<br>При совместном 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:<br>AUC: ↑ в 11 раз<br>ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | |
| Варденафил | Варденафил:<br>AUC: ↑ в 49 раз<br>ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | Совместное применение варденафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). |
| *Алкалоиды спорыньи* | | |
| Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин | При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A. | Одновременное применение препарата Калетра® и алкалоидов спорыньи противопоказано, так как оно может привести к острой токсичности спорыньи, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Противопоказания»). |
| *Стимуляторы моторики ЖКТ* | | |
| Цизаприд | При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие | Одновременное применение препарата Калетра® с цизапридом противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этого препарата (см. раздел «Противопоказания»). |

| | | |
|---|---|---|
| | ингибирующего действия на CYP3A. | |
| *Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С* | | |
| Элбасвир / гразопревир (50/200 мг 1 раз в сутки) | Элбасвир:<br>AUC: ↑ в 2,71 раза<br>$C_{max}$: ↑ в 1,87 раза<br>$C_{24}$: ↑ в 3,58 раза<br><br>Гразопревир:<br>AUC: ↑ в 11,86 раза<br>$C_{max}$: ↑ в 6,31 раза<br>$C_{24}$: ↑ в 20,70 раза<br><br>(комбинации механизмов, включая ингибирование CYP3A)<br><br>Лопинавир: ↔ | Одновременное применение элбасвира / гразопревира с препаратом Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). |
| Омбитасвир / паритапревир / ритонавир + дасабувир (25/150/100 мг 1 раз в сутки + 400 мг 2 раза в сутки)<br>Лопинавир / ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки | Омбитасвир: ↔<br><br>Паритапревир:<br>AUC: ↑ в 2,17 раза<br>$C_{max}$: ↑ в 2,04 раза<br>$C_{trough}$: ↑ 2,36 раза<br><br>(ингибирование CYP3A / эффлюксных переносчиков)<br><br>Дасабувир: ↔<br><br>Лопинавир: ↔ | Совместное применение противопоказано.<br>Лопинавир / ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки применялись с омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект ПППД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении лопинавира / ритонавира 400/100 мг дважды в сутки (см. раздел «Противопоказания»). |
| Омбитасвир / паритапревир / ритонавир (25/150/100 мг 1 раз в сутки)<br>Лопинавир / ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки | Омбитасвир: ↔<br><br>Паритапревир:<br>AUC: ↑ в 6,10 раза<br>$C_{max}$: ↑ в 4,76 раза<br>$C_{trough}$: ↑ в 12,33 раза<br><br>(ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков)<br><br>Лопинавир: ↔ | |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| *Ингибиторы протеазы ВГС* | | |
| Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки | Боцепревир:<br>AUC: ↓ 45 %<br>$C_{max}$: ↓ 50 %<br>$C_{min}$: ↓ 57 %<br><br>Лопинавир:<br>AUC: ↓ 34 %<br>$C_{max}$: ↓ 30 %<br>$C_{min}$: ↓ 43 % | Совместное применение препарата Калетра® и боцепревира не рекомендуется. |
| Симепревир 200 мг ежедневно (ритонавир 100 мг 2 раза в сутки) | Симепревир:<br>AUC: ↑ в 7,2 раза<br>$C_{max}$: ↑ в 4,7 раза<br>$C_{min}$: ↑ в 14,4 раза | Совместное применение препарата Калетра® и симепревира не рекомендуется. |
| Телапревир 750 мг 3 раза в сутки | Телапревир:<br>AUC: ↓ 54 %<br>$C_{max}$: ↓ 53 %<br>$C_{min}$: ↓ 52 %<br><br>Лопинавир: ↔ | Совместное применение препарата Калетра® и телапревира не рекомендуется. |
| *Растительные лекарственные препараты* | | |
| Препараты зверобоя (*Hypericum perforatum)* | Лопинавир: концентрации в плазме могут снижаться ввиду индукции CYP3A препаратами, содержащими зверобой. | Препараты, содержащие в составе зверобой (Hypericum perforatum), не следует принимать в комбинации с лопинавиром и ритонавиром. Если пациент уже принимает препараты зверобоя, следует немедленно прекратить прием таких препаратов и по возможности проверить вирусную нагрузку. Уровни лопинавира и ритонавира в плазме могут увеличиться после прекращения приема зверобоя. Может потребоваться коррекция дозы препарата Калетра®. Индуцированный эффект может сохраняться в течение 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя (см. раздел «Противопоказания»). Таким образом, прием препарата Калетра® может быть начат через 2 недели после прекращения приема зверобоя. |

| | | |
|---|---|---|
| *Иммунодепрессанты* | | |
| Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус | Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | Рекомендуется более частый контроль терапевтической концентрации до тех пор, пока уровень этих препаратов в плазме не стабилизируется. |
| *Препараты, снижающие концентрацию липидов* | | |
| Ловастатин, симвастатин | Ловастатин, симвастатин: выраженное повышение концентрации в плазме вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | Поскольку повышение концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая рабдомиолиз, противопоказано назначать препарат Калетра® в комбинации с этими препаратами (см. раздел «Противопоказания»). |
| Аторвастатин | Аторвастатин:<br>AUC: ↑ в 5,9 раза<br>$C_{max}$: ↑ в 4,7 раза<br>Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром. | Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. Если прием аватростатина признается необходимым, должны использоваться наименьшие эффективные дозы аторвастатина при тщательном контроле безопасности (см. раздел «Особые указания»). |
| Розувастатин 20 мг 1 раз в сутки | Розувастатин:<br>AUC: ↑ в 2 раза<br>$C_{max}$: ↑ в 5 раз<br>Хотя розувастатин в наименьшей степени метаболизируется CYP3A4, наблюдалось увеличение его концентраций в плазме. Механизм взаимодействия может объясняться ингибированием транспорта белков. | Следует проявлять осторожность и снижать дозу розувастатина при одновременном применении с препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»). |
| Флувастатин или правастатин | Флувастатин или правастатин: клинически значимого взаимодействия не ожидается. Правастатин не метаболизируется | Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин. |

| | | |
|---|---|---|
| | CYP450.<br>Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9. | |
| *Опиоиды* | | |
| Бупренорфин 16 мг 1 раз в сутки | Бупренорфин: ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Метадон | Метадон: ↓ | Рекомендуется контроль уровней метадона в плазме. |
| *Пероральные контрацептивы* | | |
| Этинилэстрадиол | Этинилэстрадиол: ↓ | В случае совместного 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:<br>AUC и $C_{max}$ ↓ ~50 %<br>Такой эффект вызван усилением метаболизма бупропиона. | Если применение бупропиона одновременно с препаратом Калетра® признается необходимым, следует осуществлять тщательный контроль терапевтического действия и не превышать рекомендуемую дозу несмотря на наблюдаемую индукцию. |
| *Сосудорасширяющие препараты* | | |
| Бозентан | Лопинавир/ритонавир: снижение концентраций лопинавира/ритонавира ввиду индукции CYP3A4 бозентаном.<br><br>Бозентан:<br>AUC: ↑ в 5 раз<br>$C_{max}$: ↑ в 6 раз<br>В начале терапии $C_{min}$ бозентана ↑ приблизительно в 48 раз.<br>Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром / ритонавиром. | Следует проявлять осторожность при применении препарата Калетра® с бозентаном.<br>Когда препарат Калетра® назначается параллельно с бозентаном, следует контролировать эффективность терапии ВИЧ и осуществлять контроль за пациентами на предмет развития токсических явлений, связанных с бозентаном, особенно во время первой недели совместного применения препаратов. |

| | | |
|---|---|---|
| Риоцигуат | При применении одновременно с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин. | Одновременный прием риоцигуата с препаратом Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию по применению для 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 значимыми 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 соответствующих инструкций по применению.

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

Сообщалось о повышении уровня трансаминаз с повышением или без повышения 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***

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

***Гемофилия***

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

***Панкреатит***

Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, получавших 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 концентрации 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 отконениями 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.

## ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА, УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились. Пациентов следует предупредить, что при лечении препаратом Калетра® отмечены случаи возникновения тошноты (см. раздел «Побочное действие»).

## ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 25 мг.

60 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности с завинчивающимся колпачком.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

## СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 15 до 30 °С. Хранить в местах, недоступных для детей.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

## ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ЭббВи», Россия

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

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, 67061 Людвигсхафен,

Кнолльштрассе, Германия

AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, 67061 Ludwigshafen,

Knollstrasse, Germany

**УПАКОВАНО**

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, 67061 Людвигсхафен,

Кнолльштрассе, Германия

AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, 67061 Ludwigshafen,

Knollstrasse, Germany

или

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н 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

Менеджер по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи», Россия — Знаменщикова Т.В.

CCDS03080217