МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000539/08- 030216
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Калетра®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Калетра®

Группировочное название: лопинавир + ритонавир

Лекарственная форма

Таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка содержит:

Первый слой:

активные вещества: лопинавир — 200 мг, ритонавир — 50 мг.

Вспомогательные вещества: коповидон К 28 — 853,8 мг; сорбитана лаурат — 83,9 мг; кремния диоксид коллоидный — 12,00 мг; *второй слой:* натрия стеарилфумарат — 12,3 мг; кремния диоксид коллоидный — 8,0 мг; пленочное покрытие: краситель опадрай красный — 22,0 мг (гипромеллоза 6 mPa — 58,26 %; титана диоксид — 10,32 %; макрогол 400 — 9,03 %; гипролоза — 5,78 %; гипромеллоза 15 mPa — 5,78 %; тальк — 4,11 %; кремния диоксид коллоидный — 0,15 %; макрогол 3350 — 1,62 %; краситель железа оксид Е172 — 4,80 %; полисорбат 80 — 0,15 %).

Описание

Красные овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На одной стороне выдавлены символы «ⓐ» и «AL».

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 ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и обеспечивает противовирусную активность препарата Калетра®. Препарат Калетра®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производится по технологии MELTREX® с использованием вспомогательного вещества коповидон К28 (от 65 до 75 вес %). Ингибирование ВИЧ протеаз препятствует синтезу белков вируса, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир представляет собой ингибитор аспартил-протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2 для приема внутрь, активный пептидомиметик. Ингибирование ВИЧ протеаз препятствует расщеплению связи группоспецифичный антиген-полимераза (gag-pol) полипротеина, что также приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир обладает селективным сродством к ВИЧ-протеазе и проявляет незначительную активность в отношении аспартил-протеазы человека.

Он ингибирует опосредованный изоферментом CYP3A метаболизм лопинавира в печени, в результате чего повышается концентрация лопинавира в плазме крови.

Резистентность

Развитие резистентности к лопинавиру/ритонавиру изучалось как у пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию, так и у пациентов, получавших ранее антиретровирусные препараты, в том числе ингибиторы протеазы ВИЧ.

В клинических исследованиях противовирусной активности лопинавира/ритонавира у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей, не получавших ранее антиретровирусную терапию, не выявлено ни одной мутации, связанной со снижением чувствительности и развитием резистентности к лопинавиру.

Во II фазе клинических исследований препарата Калетра среди 227 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших и не получавших ранее антиретровирусную терапию, у 4 из 23 пациентов с вирусологической неэффективностью терапии (РНК ВИЧ > 400 копий/мл) было обнаружено снижение чувствительности к лопинавиру через 12–100 недель терапии препаратом Калетра®; 3 из 4 пациентов получали ранее один ингибитор протеазы ВИЧ (нелфинавир, саквинавир или индинавир), 1 из 4 пациентов — множественную терапию ингибиторами протеазы ВИЧ (индинавир, саквинавир и ритонавир). Все 4 пациента имели, по крайней мере, 4 мутации, ассоциированные с резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ до начала терапии препаратом Калетра®. Дальнейшее повышение вирусной нагрузки было связано с появлением дополнительных мутаций, связанных с развитием резистентности к

ингибиторам протеазы ВИЧ. Однако, этих данных недостаточно для идентификации мутаций, ответственных за развитие резистентности к лопинавиру.

Определение резистентности к лопинавиру у пациентов без ответа на ранее проводимую терапию ингибиторами протеазы ВИЧ было проведено методом анализа изолятов, выделенных у 19 пациентов, прошедших данный вид терапии в рамках двух исследований фазы II и одного исследования фазы III. У данных пациентов наблюдалась неполная вирусологическая супрессия либо резкое повышение вирусной нагрузки вследствие первичного ответа на терапию препаратом Калетра®, а также отмечалась дополнительная резистентность *in vitro* в период от исходного уровня до резкого повышения вирусной нагрузки (определяется как возникновение новых мутаций или изменение фенотипической чувствительности к лопинавиру в 2 раза). Дополнительная резистентность наиболее часто наблюдалась у пациентов, в изолятах которых на исходном уровне было выявлено несколько мутаций, связанных с применением ингибиторов протеазы ВИЧ, при этом чувствительность к лопинавиру на исходном уровне была снижена менее чем в 40 раз. Наиболее часто отмечались мутации V82A, I54V и M46I. Также были выявлены мутации L33F, I50V и V32I в комбинации с I47V/A. В выделенных 19 изолятах обнаружено увеличение IC50 (Half Maximal Inhibitory Concentration — концентрация препарата, необходимая для подавления репликации 50% вирусов) в 4,3 раза в сравнении с изолятами на исходном уровне (от 6,2 до 43 раз в сравнении с вирусом «дикого» типа).

Генотипические корреляты, связанные со снижением фенотипической чувствительности вирусов к лопинавиру, учитываются при выборе других ингибиторов протеазы. Было проведено изучение противовирусной активности лопинавира *in vitro* против 112 клинических изолятов, выделенных у пациентов без ответа на терапию одним или более ингибитором протеазы ВИЧ. Со сниженной чувствительностью к лопинавиру *in vitro* были связаны следующие мутации ВИЧ-протеаз: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Средняя EC50 (Effective concentration for inhibition of 50% of isolates — концентрация, вызывающая 50% подавление вирусной репликации клинических и лабораторных штаммов) лопинавира против изолятов, содержащих 0–3, 4–5, 6–7 и 8–10 мутаций в вышеуказанных аминокислотных позициях, была в 0,8, 2,7, 13,5 и 44,0 раза выше, чем EC50 против ВИЧ «дикого» типа соответственно. Все 16 вирусов, чувствительность которых изменилась более чем в 20 раз, содержали мутации в позициях 10, 54, 63 плюс 82 и/или 84. Кроме того, они содержали, в среднем, 3 мутации в

аминокислотных позициях 20, 24, 46, 53, 71 и 90. В дополнение к вышеуказанным мутациям, в изолятах со сниженной чувствительностью к лопинавиру, выделенных после резкого увеличения вирусной нагрузки у пациентов, ранее прошедших терапию ингибиторами протеазы ВИЧ и в настоящее время проходящих лечение препаратом Калетра®, были выявлены мутации V32I и I47A, а в изолятах со сниженной чувствительностью к лопинавиру, выделенных после резкого повышения вирусной нагрузки у пациентов, проходящих курс лечения препаратом Калетра®, были выявлены мутации I47A и L76V.

Выводы, сделанные в отношении релевантности конкретных мутаций и карт мутаций, могут изменяться при получении дополнительных данных, поэтому при оценке результатов анализа на чувствительность рекомендуется руководствоваться действующими системами интерпретации данных.

Противовирусная активность лекарственного средства Калетра® у пациентов без ответа на терапию ингибиторами протеазы ВИЧ: было проведено изучение клинической релевантности снижения *in vitro* чувствительности к лопинавиру методом оценки вирусологического ответа на терапию препаратом Калетра® в отношении генотипа и фенотипа вируса на исходном уровне у 56 пациентов без ответа на ранее проведенную терапию комбинацией ингибиторов протеазы ВИЧ. EC50 лопинавира против 56 вирусных изолятов, выделенных на исходном уровне, была в 0,6–96 раз выше, чем EC50 против ВИЧ «дикого» типа. После терапии препаратами Калетра®, Эфавиренз и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы продолжительностью 48 недель плазменная концентрация ВИЧ РНК $\leq$ 400 копий/мл наблюдалась у 93 % (25/27), 73 % (11/15) и 25 % (2/8) пациентов, при этом снижение чувствительности к лопинавиру на исходном уровне составляло менее 10 раз, 10–40 раз и более 40 раз соответственно. Кроме того, вирусологический ответ был отмечен у 91 % (21/23), 71 % (15/21) и 33 % (2/6) пациентов, изоляты которых содержали 0–5, 6–7 и 8–10 мутаций из вышеуказанных мутаций ВИЧ-протеазы при сниженной чувствительности к лопинавиру *in vitro*. Ввиду того, что данные пациенты ранее не проходили лечение препаратами Калетра® и Эфавиренз, ответ может быть частично обусловлен противовирусной активностью препарата Эфавиренз, особенно у пациентов, инфицированных вирусом с высокой резистентностью к лопинавиру. Дизайн исследования не предполагал наличия контрольной группы пациентов, не проходивших лечение препаратом Калетра®.

Перекрестная резистентность

Имеется недостаточно информации о развитии перекрестной резистентности во время терапии лопинавиром/ритонавиром.

Вирусологический ответ на терапию лопинавиром/ритонавиром изменялся в присутствии трех и более перечисленных аминокислотных замен в гене протеазы ВИЧ. (L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, M36I, I54L/T/V, I84V, G48V, L33F.147V, 82A/C/F/S/T).

Клиническое значение снижения чувствительности к лопинавиру *in vitro* изучали на основании вирусологического ответа на терапию лопинавиром/ритонавиром в зависимости от исходного генотипа и фенотипа вируса у 56 пациентов с РНК ВИЧ выше 1000 копий/мл, получавших ранее терапию нелфинавиром, индинавиром, саквинавиром или ритонавиром (исследование M98-957). В этом исследовании по рандомизированной схеме пациентам назначали лопинавир/ритонавир в одной из двух доз в комбинации с эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. До начала терапии EC50 (концентрация препарата, необходимая для подавления репликации 50 % вирусов) лопинавира в отношении 56 штаммов вируса была в 0,5–96 раз выше EC50 для вируса «дикого» типа. У 55 % (31/56) штаммов вируса определялось снижение чувствительности к лопинавиру более чем в 4 раза, при этом среднее снижение чувствительности к лопинавиру среди 31 штамма было в 27,9 раза.

Через 48 недель после начала терапии лопинавиром/ритонавиром, эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы концентрация РНК ВИЧ $\leq$ 400 копий/мл определялась у 93 % (25/27), 73 % (11/15) и 25 % (2/8) пациентов, у которых исходная чувствительность к лопинавиру была снижена в $\leq$ 10 раз, 10–40 раз и $\geq$ 40 раз соответственно. В указанных группах концентрация РНК ВИЧ была $\leq$ 50 копий/мл у 81 % (22/27), 60 % (9/15) и 25 % (2/8) пациентов соответственно.

Однако, для идентификации мутаций, ассоциирующихся с резистентностью к лопинавиру, необходимы дополнительные исследования.

Дети

Исследование M98-940 представляет собой открытое исследование жидкой лекарственной формы препарата Калетра® у 100 детей, ранее проходивших (56%) и не проходивших (44%) антиретровирусную терапию. Никто из пациентов не проходил лечение нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Пациенты были рандомизированы в 2 группы

лечения: 230 мг лопинавира/57,5 мг ритонавира/м^2 либо 300 мг лопинавира/75 мг ритонавира/м^2. Ранее нелеченные пациенты дополнительно получали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Ранее леченные пациенты получали невирапин в комбинации с одним или двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Через 3 недели в отношении каждого пациента проводилась оценка безопасности, эффективности и фармакокинетического профиля обеих схем лечения. Затем все пациенты продолжили лечение по схеме 300/75/м^2. Средний возраст пациентов составил 5 лет (от 6 месяцев до 12 лет), возраст 14 пациентов был менее 2 лет, возраст 6 пациентов составил 1 год и менее. Среднее значение концентрации CD4+ Т-клеток на исходном уровне составило 838 клеток/мм^3, а средняя плазменная концентрация ВИЧ-1 РНК на исходном уровне составила 4,7 (десятичный логарифм) копий/мл.

Таблица 1

Исходы на неделе 48: исследование M98-940		
	Пациенты, ранее не проходившие антиретровирусную терапию (N=44)	Пациенты, ранее проходившие антиретровирусную терапию (N=56)
ВИЧ РНК < 400 копий/мл	84 %	75 %
Среднее увеличение содержания CD4+ Т-клеток по сравнению с исходным уровнем (кл/мм^3)	404	284

KONCERT/PENTA 18 представляет собой проспективное многоцентровое рандомизированное открытое исследование по оценке фармакокинетического профиля, эффективности и безопасности схем применения лопинавира/ритонавира в форме таблеток 100 мг/25 мг (расчет по массе тела) 2 раза в сутки и 1 раза в сутки, являющихся частью комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) у ВИЧ-1-инфицированных детей с вирусологической супрессией (n=173). К участию в исследовании допускались дети в возрасте до 18 лет, с массой тела ≥15 кг, проходящие кАРТ (включавшую лопинавир/ритонавир), с содержанием ВИЧ-1 РНК <50 копий/мл в течение как минимум 24 недель, способные принимать таблетки. На 24 неделе эффективность и безопасность схемы

приема лопинавира/ритонавира в форме таблеток 100 мг/25 мг 2 р/сут (n=87) в педиатрической популяции были сопоставимы с результатами по безопасности и эффективности, полученными в ранее проведенных исследованиях применения лопинавира/ритонавира 2 р/сут у взрослых и детей. Процентное отношение пациентов с содержанием ВИЧ-1 РНК <50 копий/мл на неделе 24 было ниже в педиатрической популяции, получавшей комбинацию лопинавир/ритонавир (таблетки) 1 р/сут (88,2%), чем у популяции пациентов, получавших лекарственные средства 2 р/сут (96,6 %, p=0,040), в основном, за счет снижения комплаентности в группе со схемой лечения 1 р/сут. Результаты показывают эффективность схемы приема лекарственных средств 2 р/сут, что подтверждается анализом фармакокинетических параметров.

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. EC50 лопинавира *in vitro* примерно в 10 раз ниже таковой ритонавира. Таким образом, противовирусная активность комбинации лопинавира и ритонавира определяется лопинавиром.

Всасывание

У ВИЧ-положительных пациентов, получавших лопинавир/ритонавир в дозе 400/100 мг два раза в день во время еды в течение 3 недель, средняя максимальная концентрация лопинавира в плазме (C_{max}) составляла 9,8 ± 3,7 мкг/мл и достигалась примерно через 4 часа после приема. Средняя равновесная концентрация (утром перед приемом очередной дозы) составляла 7,1 ± 2,9 мкг/мл, а минимальная концентрация — 5,5 ± 2,7 мкг/мл. AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время») лопинавира в течение 12 часов составляла в среднем 92,6 ± 36,7 мкг × ч/мл. Абсолютная биодоступность лопинавира в комбинации с ритонавиром не установлена.

Влияние пищи на всасывание препарата

При однократном приеме таблеток лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг с пищей AUC и C_{max} значительно не изменялись по сравнению с таковыми при приеме препарата натощак. AUC увеличивается при приеме таблеток вместе с пищей с умеренным содержанием жира (500–682 ккал, 23–25 % калорийности за счет жира) и высоким содержанием жира (872 ккал, 56 % калорийности за счет жира) на 26,9 % и 18,9 % соответственно по сравнению с приемом натощак. C_{max} увеличивается на 17,6 % при приеме таблеток с умеренно жирной пищей, высокое содержание жира в пище существенно не изменяет C_{max}. Поэтому таблетки лопинавир/ритонавир можно применять независимо от приема пищи.

Распределение

В равновесном состоянии лопинавир примерно на 98–99 % связывается с белками плазмы. Лопинавир связывается как с альфа-1-кислым гликопротеином, так и альбуминами, однако, он обладает большим сродством к альфа-1-кислому гликопротеину. В равновесном состоянии связывание лопинавира с белками остается постоянным в диапазоне зарегистрированных концентраций, создающихся после приема лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг два раза в день, и является сопоставимым у здоровых добровольцев и ВИЧ-положительных пациентов.

Метаболизм

Лопинавир первично подвергается интенсивному окислительному метаболизму с участием системы цитохрома Р450 гепатоцитов почти исключительно под воздействием изофермента CYP3A. Ритонавир представляет собой мощный ингибитор изофермента CYP3A и препятствует метаболизму лопинавира, что обеспечивает повышение концентраций лопинавира в плазме крови. Было обнаружено 13 окислительных метаболитов лопинавира в плазме крови человека, 4-оксо и 4-гидроксиметаболитные изомерные пары являются основными метаболитами, обладающими противовирусной активностью. После однократного приема 400/100 мг лопинавира/ритонавира, меченого 14С-лопинавиром, 89 % радиоактивности в плазме было связано с неизмененным препаратом. Концентрации лопинавира перед приемом очередной дозы со временем снижаются и стабилизируются примерно через 10–16 дней.

Выведение

После однократного приема лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг через 8 дней около 10,4 ± 2,3 % от принятой дозы лопинавира обнаруживается в моче и 82,6 ± 2,5 % лопинавира обнаруживается в кале, причем неизмененный лопинавир составляет соответственно 2,2 % и 19,8 %. После многократного приема менее, чем 3 % дозы лопинавира экскретируется в неизмененном виде через почки. Клиренс лопинавира при приеме внутрь составляет 5,98 ± 5,75 л/ч.

Применение один раз в день

Фармакокинетика лопинавира/ритонавира с кратностью приема один раз в день изучалась у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию. Лопинавир/ритонавир в дозе 800/200 мг назначали в комбинации с эмтрицитабином в дозе 200 мг и тенофовиром в дозе 300 мг. Все препараты применяли один раз в день. При применении лопинавира/ритонавира в дозе 800/200 мг один раз в день во время еды в течение 4 недель максимальная концентрация лопинавира достигалась примерно через 6 ч после приема и составляла в среднем 11,8 ± 3,7 мкг/мл. Средняя равновесная концентрация (перед приемом утренней дозы) составляла в среднем 3,2 ± 2,1 мкг/мл, а минимальная концентрация в пределах интервала дозирования — 1,7 ± 1,6 мкг/мл. AUC лопинавира в течение суток равнялась в среднем 154,1 ± 61,4 мкг · ч/мл.

Особые группы

Пол, раса и возраст

Фармакокинетика лопинавира у пожилых людей не изучалась. У взрослых фармакокинетика лопинавира не зависела от пола. Клинически значимой зависимости фармакокинетики от расы также не установлено.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика лопинавира не изучалась у пациентов с почечной недостаточностью. Однако, почечный клиренс лопинавира незначительный, поэтому нет оснований ожидать снижения общего клиренса препарата при наличии почечной недостаточности.

Нарушение функции печени

Лопинавир метаболизируется и выводится в основном печенью. При повторном применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг два раза в сутки у пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С с нарушением функции печени средней или легкой степени тяжести отмечено повышение AUC и C_{max} лопинавира на 30 % и 20 % соответственно, по сравнению с таковыми у ВИЧ-инфицированных пациентов с нормальной функцией печени.

Связывание лопинавира с белками плазмы у пациентов с нарушением функции печени средней или легкой степени тяжести было несколько ниже, чем у пациентов контрольной группы (99,09 % и 99,31 % соответственно).

Фармакокинетика лопинавира/ритонавира не изучалась у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Беременность и послеродовой период

Фармакокинетические данные показывают, что наблюдается небольшое уменьшение AUC и C_{max} лопинавира у беременных женщин в третьем триместре беременности по сравнению со вторым триместром беременности.

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

Средние 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)
$C_{predose}$[3] (мкг/мл)	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)

[1] — n=18 для C_{max}.

[2] — n=16 для $C_{predose}$.

3 — концентрация препарата (в сыворотке крови) непосредственно перед применением очередной дозы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата.

- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Одновременное применение препаратов, клиренс которых значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A. К таким препаратам относятся: астемизол, блонансерин, терфенадин, мидазолам (при пероральном применении), триазолам, цизаприд, пимозид, салметерол, силденафил (только в случае лечения легочной гипертензии, см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), тадалафил (только в случае лечения легочной гипертензии, см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), варденафил, аванафил, вориконазол, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (ловастатин, симвастатин, аторвастатин), фосампренавир, алфузозин, фузидиевая кислота (при лечении кожных инфекций), амиодарон, кветиапин.
- Одновременное применение с препаратами зверобоя, боцепревиром, симепревиром.
- Одновременное применение стандартной дозы препарата Калетра® с рифампицином.
- Одновременное применение препарата Калетра® и типранавира с низкой дозой ритонавира (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Детский возраст до 3 лет (детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет назначают препарат в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).
- Применение препарата Калетра® один раз в день у детей до 18 лет.
- Применение препарата Калетра® один раз в день в комбинации с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином.
- Применение препарата Калетра® один раз в день в комбинации с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир.
- Одновременное применение с кетоконазолом и итраконазолом в высоких дозах (более 200 мг/сут).
- Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин.

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).
- Пациенты с органическими заболеваниями сердца, пациенты с расстройствами проводящей системы сердца в анамнезе или пациенты, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир).
- Одновременное применение с препаратами для лечения эректильной дисфункции, а именно с силденафилом (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), тадалафилом.
- Одновременное применение с фентанилом, розувастатином, бупропионом, вдыхаемыми или вводимыми через нос глюкокортикостероидами (например, флутиказоном, будесонидом), антиаритмическими препаратами (например, бепридилом, лидокаином, хинидином), дигоксином, ламотриджином, вальпроевой кислотой (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT.
- Одновременное применение с бедаквилином, тразодоном.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Во время беременности следует анализировать потенциальную пользу от приема препарата относительно возможного риска для матери и ребенка. Женщинам следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Взрослые

- Рекомендуемая доза препарата Калетра® (таблетки покрытые пленочной оболочкой, 200/50 мг) составляет 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день или
- 800/200 мг (4 таблетки) один раз в день у пациентов с менее 3 мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру. Недостаточно данных для применения препарата Калетра® один раз в день у пациентов с 3 и более мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру.

Сопутствующая терапия

Прием препарата Калетра® один раз в день при одновременном приеме препаратов карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин противопоказан.

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

При одновременном приеме с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир у пациентов, длительно принимающих противовирусные препараты при подозрении на снижение чувствительности к лопинавиру (на основании истории болезни или лабораторных исследований) необходимо увеличение дозы препарата Калетра® до 500/125 мг (две таблетки Калетра® 200/50 мг + одна таблетка Калетра® 100/25 мг) 2 раза в день.

Прием препарата Калетра® один раз в день при одновременном приеме препаратов эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир противопоказан.

Дети

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

У детей с массой тела менее 35 кг и с площадью поверхности тела от 0,6 $м^2$ до 1,4 $м^2$ рекомендуется применять таблетки Калетра® 100 мг + 25 мг; для детей с ППТ менее 0,6 $м^2$ или младше 3 лет существует препарат Калетра® в форме раствора для приема внутрь 80 мг + 20 мг/мл.

Руководства по дозированию таблеток Калетра® 100 мг + 25 мг и препарата Калетра® в форме раствора для приема внутрь приведены в инструкциях по применению данных лекарственных препаратов.

Площадь поверхности тела может быть рассчитана по следующей формуле:

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

Применение во время беременности и в послеродовом периоде

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Взрослые

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

Умеренно выраженные и серьезные побочные эффекты приведены ниже с указанием частоты (очень часто ≥1/10, часто ≥1/100, но <1/10, нечасто ≥1/1000, но <1/100).

Со стороны иммунной системы

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

Нечасто: синдром восстановления иммунитета.

Со стороны системы пищеварения

Очень часто: диарея, тошнота.

Часто: рвота, боль в животе (верхних и нижних отделах), гастроэнтерит, колит, диспепсия, панкреатит, гастроэзофагеальный рефлюкс, геморрой, метеоризм, вздутие живота, гепатит, гепатомегалия, холангит, стеатоз печени.

Нечасто: запор, стоматит, язвы слизистой оболочки полости рта, дуоденит, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, в том числе ректальное кровотечение, сухость во рту, язвы желудка и кишечника, недержание кала.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Неизвестно: желтуха.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, мигрень, бессонница, нейропатия, периферическая нейропатия, головокружение, тревожность.

Нечасто: агевзия, дисгевзия, судороги, тремор, цереброваскулярные нарушения, нарушение сна, снижение либидо.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: артериальная гипертензия.

Нечасто: атеросклероз, инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада, недостаточность трехстворчатого клапана, тромбоз глубоких вен.

Неизвестно: удлинение PR интервала.

Со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки

Часто: сыпь, в том числе макулопапулезная, дерматит, экзема, себорея, усиленное потоотделение в ночное время, зуд, липодистрофия и перераспределение подкожно-жировой клетчатки.

Нечасто: алопеция, капиллярит, васкулит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

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

Нечасто: рабдомиолиз, остеонекроз.

Метаболические нарушения и нарушения со стороны эндокринной системы

Часто: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение массы тела, снижение аппетита, сахарный диабет.

Нечасто: повышение массы тела, лактатацидоз, повышение аппетита, мужской гипогонадизм.

Неизвестно: инсулинорезистентность.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: почечная недостаточность.

Нечасто: гематурия, нефрит.

Со стороны репродуктивной системы

Часто: эректильная дисфункция, аменорея, меноррагия.

Со стороны системы крови и кроветворных органов

Часто: анемия, лейкопения, нейтропения, лимфаденопатия.

Со стороны органов чувств

Нечасто: вестибулярное головокружение, шум в ушах, нарушение зрения.

Инфекции

Очень часто: инфекции верхних дыхательных путей.

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

Общие

Часто: слабость, астения.

Изменение лабораторных показателей: увеличение концентрации глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина, общего билирубина, триглицеридов, повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), липазы, амилазы, креатинфосфокиназы, снижение

концентрации неорганического фосфора, гемоглобина, снижение клиренса креатинина.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о развитии синдрома Кушинга у пациентов, получавших ритонавир на фоне ингаляционного или интраназального применения флутиказона пропионата; данное явление может развиться при лечении другими глюкокортикостероидами, метаболизируемыми с участием цитохрома Р450 3А (например, будесонид).

При лечении ингибиторами протеазы ВИЧ, особенно в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, сообщалось о таких явлениях, как увеличение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миозит и, в редких случаях, рабдомиолиз.

При комбинированной антиретровирусной терапии у ВИЧ-положительных пациентов отмечалось перераспределение жировой ткани (липодистрофия), включая потерю периферической и фациальной подкожной жировой клетчатки, увеличение содержания интраабдоминального и висцерального жира, гипертрофию молочных желез и дорсоцервикальное ожирение («горб буйвола»).

При комбинированной антиретровирусной терапии также наблюдались метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

У ВИЧ-положительных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале кАРТ может развиться воспалительная реакция на асимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса); однако период развития таких нарушений варьируется и может составлять несколько месяцев.

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с соответствующими факторами риска, прогрессирующей ВИЧ-инфекцией или длительной кАРТ. Информация о частоте развития данного явления отсутствует.

Дети

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

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

понижение содержания натрия.

При применении лопинавира/ритонавира были также зарегистрированы отдельные случаи гепатита, токсического эпидермального некролиза, синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной экссудативной эритемы и брадиаритмии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время клинический опыт острой передозировки лопинавиром/ритонавиром у людей ограничен. Специфического антидота не существует. Лечение состоит из мероприятий, направленных на поддержание жизнеобеспечения организма, включая контроль за жизненно важными системами и наблюдение за клиническим состоянием пациента. При необходимости удаляют неабсорбированное лекарственное средство с помощью промывания желудка, для чего может быть полезно назначение активированного угля. Так как лопинавир/ритонавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, то применение диализа нецелесообразно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Лопинавир/ритонавир *in vitro* и *in vivo* является ингибитором изофермента CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов, в основном метаболизируемых изоферментом CYP3A (например, дигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессанты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5)), может привести к увеличению плазменных концентраций этих препаратов, терапевтическое или побочное действие которых может усилиться или продлиться. У препаратов, которые активно метаболизируются изоферментом CYP3A и имеют высокий пресистемный метаболизм, при приеме одновременно с лопинавиром/ритонавиром более часто наблюдается значительное увеличение AUC (более чем 3-кратное).

Лопинавир/ритонавир в клинически значимых концентрациях не ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2.

In vivo было показано, что лопинавир/ритонавир индуцирует свой собственный метаболизм и усиливает биотрансформацию некоторых других препаратов, которые подвергаются глюкуронированию и метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P450 (включая изоферменты CYP2C9 и CYP2C19).

Это может привести к снижению концентрации в плазме крови и уменьшению эффективности совместно применяемых лекарственных препаратов. Препараты, которые противопоказаны именно по причине нежелательного взаимодействия и возможности развития серьезных побочных эффектов, перечислены в разделе «Противопоказания».

Лопинавир/ритонавир метаболизируется под действием изофермента CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A, может уменьшить плазменные концентрации лопинавира и снизить его терапевтический эффект, хотя эти изменения не были отмечены при одновременном применении с кетоконазолом.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира и других препаратов, которые ингибируют изофермент CYP3A, может увеличить плазменные концентрации лопинавира.

Препараты для лечения ВИЧ

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Ставудин и ламивудин

Не наблюдалось изменений фармакокинетики лопинавира при одновременном применении лопинавира/ритонавира со ставудином и ламивудином по сравнению с монотерапией лопинавиром/ритонавиром.

Диданозин

Рекомендуется принимать диданозин натощак; поэтому в комбинации с диданозином таблетки лопинавира/ритонавира следует принимать за час до или спустя два часа после приема пищи.

Зидовудин и абакавир

Лопинавир/ритонавир индуцирует глюкуронирование, поэтому препарат может снизить концентрации зидовудина и абакавира в плазме. Клиническое значение этого потенциального взаимодействия неизвестно.

Тенофовир

Исследование показало, что лопинавир/ритонавир увеличивает концентрацию тенофовира в плазме крови. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир и тенофовир, следует наблюдать на предмет возникновения связанных с тенофовиром побочных эффектов.

Другие НИОТ

Сообщалось об увеличении активности креатинфосфокиназы (КФК), миалгии, миозите и, редко, о рабдомиолизе при приеме ингибиторов протеазы ВИЧ, особенно в комбинации с НИОТ.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Невирапин

Не отмечалось изменений фармакокинетики лопинавира у здоровых взрослых пациентов во время одновременного применения невирапина и лопинавира/ритонавира. Результаты исследования с участием ВИЧ-положительных детей показали уменьшение концентраций лопинавира во время одновременного применения с невирапином. Полагают, что влияние невирапина на ВИЧ-положительных взрослых пациентов может быть сходным с таковым у детей, что может привести к снижению концентрации лопинавира. Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия неизвестно.

У пациентов, у которых ранее проводилась антиретровирусная терапия или у которых имеются фенотипические или генотипические признаки значительного снижения чувствительности к лопинавиру, при одновременном применении лопинавира/ритонавира с невирапином может потребоваться повышение дозы лопинавира/ритонавира до 500/125 мг два раза в день.

Лопинавир/ритонавир в комбинации с невирапином применять один раз в день противопоказано.

Эфавиренз

Увеличение дозы таблеток лопинавира/ритонавира до 500/125 мг (две таблетки Калетра® 200/50 мг + одна таблетка Калетра® 100/25 мг) дважды в день не влияет на концентрацию лопинавира в плазме крови в сравнении с применением лопинавира/ритонавира по 400/100 мг дважды в день без эфавиренза. Увеличение дозы таблеток лопинавира/ритонавира до 600/150 мг (три (3) таблетки 200/50 мг) дважды в день при одновременном применении с эфавирензом увеличивало плазменную концентрацию лопинавира приблизительно на 36 % и концентрацию ритонавира приблизительно на 56–92 % по сравнению с дозой таблеток лопинавира/ритонавира 400/100 мг (две (2) таблетки 200/50 мг) при приеме дважды в день без эфавиренза (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Эфавиренз и *невирапин* индуцируют изофермент CYP3A и, таким образом, могут уменьшить плазменные концентрации других ингибиторов вирусных протеаз при применении в комбинации с лопинавиром/ритонавиром. Одновременное применение лопинавира/ритонавира как с эфавирензом, так и с невирапином один раз в день противопоказано.

Делавирдин

Делавирдин способен увеличивать концентрации лопинавира в плазме.

Рилпивирин

При одновременном применении рилпивирина с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации рилпивирина, однако изменения дозы лопинавира/ритонавира не требуется. Назначение и подбор дозы рилпивирина должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению.

Этравирин

При одновременном применении этравирина с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации этравирина, однако изменения дозы лопинавира/ритонавира не требуется. Назначение и подбор дозы этравирина должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Ампренавир

Лопинавир/ритонавир может увеличить концентрации ампренавира (прием ампренавира в дозе 750 мг дважды в день плюс лопинавир/ритонавир ведет к увеличению AUC, схожей C_{max}, увеличению C_{min} относительно ампренавира в дозе 1200 мг дважды в день). Одновременное применение лопинавира/ритонавира и ампренавира способствует снижению концентрации лопинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение лопинавира/ритонавира с ампренавиром один раз в день противопоказано.

Фосампренавир

Исследование показало, что одновременное применение лопинавира/ритонавира с фосампренавиром снижает концентрации фосампренавира и лопинавира. Адекватные в отношении безопасности и эффективности дозы фосампренавира и лопинавира/ритонавира в комбинации установлены не были. Одновременное применение фосампренавира и лопинавира/ритонавира не рекомендуется.

Индинавир

Лопинавир/ритонавир может увеличивать концентрации индинавира (при сочетании индинавира в дозе 600 мг два раза в день с одновременным применением лопинавира/ритонавира отмечается снижение C_{max}, увеличение C_{min} по сравнению с приемом индинавира три раза в день в дозе 800 мг, при этом AUC наблюдается схожая). Доза индинавира, возможно, должна быть уменьшена при одновременном применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг дважды в день. Прием лопинавира/ритонавира в комбинации с индинавиром один раз в день не был изучен.

Нелфинавир

Лопинавир/ритонавир может увеличить концентрации нелфинавира и метаболита нелфинавира М8 (при приеме нелфинавира 1000 мг дважды в день и лопинавира/ритонавира по сравнению с приемом нелфинавира 1250 мг дважды в день наблюдаются схожая AUC, схожая C_{max}, увеличенная C_{min}). Одновременное применение лопинавира/ритонавира и нелфинавира приводит к снижению концентраций лопинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение лопинавира/ритонавира с нелфинавиром один раз в день противопоказано.

Ритонавир

При совместном применении лопинавира/ритонавира с дополнительными 100 мг ритонавира два раза в день, AUC лопинавира увеличилась на 33 %, C_{min} увеличилась на 64 % по сравнению с приемом лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг два раза в день.

Саквинавир

Лопинавир/ритонавир увеличивает концентрации саквинавира (прием саквинавира 800 мг дважды в день плюс лопинавир/ритонавир по сравнению с приемом саквинавира 1200 мг три раза в день ведет к увеличению AUC, C_{max} и C_{min}). Доза саквинавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром 400/100 мг дважды в день, возможно, должна быть уменьшена. Прием лопинавира/ритонавира в комбинации с саквинавиром один раз в день изучен не был.

Типранавир

При одновременном применении типранавира (500 мг два раза в день) с ритонавиром (200 мг два раза в день) и лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг два раза в день) происходит снижение AUC и C_{min} лопинавира на 55 % и 70 %, соответственно. Одновременный прием лопинавира/ритонавира и типранавира с низкой дозой ритонавира противопоказан.

Ингибиторы протеазы вируса гепатита С

Телапревир

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с телапревиром приводит к снижению равновесной концентрации телапревира без изменения равновесной концентрации лопинавира. Одновременное применение препарата телапревира и лопинавира/ритонавира не рекомендуется.

Боцепревир

Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиром приводит к снижению

равновесных концентраций боцепревира и лопинавира. Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиром противопоказано.

Симепревир

При одновременном применении симепревира с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации симепревира.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира и симепревира противопоказано.

Противовирусные препараты – ингибиторы хемокинового рецептора CCR5

Маравирок

Одновременное применение маравирока с лопинавиром/ритонавиром приводит к увеличению концентрации маравирока. При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром в дозе 400/100 мг два раза в день доза маравирока должна быть снижена. Подбор дозы маравирока должен производиться в соответствии с его инструкцией по применению.

Другие препараты

Наркотические анальгетики

Фентанил

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A4, возможно повышение концентрации фентанила в плазме крови.

При одновременном применении лопинавира/ритонавира и фентанила необходимо внимательно контролировать терапевтические и побочные эффекты (включая угнетение дыхания).

Антиаритмические средства *(бепридил, лидокаин и хинидин)*

При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром могут увеличиться концентрации данных препаратов. Необходима осторожность при применении данных препаратов и контроль терапевтических концентраций, если возможно.

Дигоксин

Анализ литературы показал, что одновременное применение ритонавира (300 мг каждые 12 часов) и дигоксина приводило к значительному увеличению концентрации дигоксина в крови. Необходимо соблюдать осторожность при применении лопинавира/ритонавира одновременно с дигоксином с контролем концентраций дигоксина в сыворотке.

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

Под влиянием лопинавира/ритонавира концентрации фенирамина, хинидина, эритромицина, кларитромицина могут повыситься с последующим удлинением интервала QT и развитием

побочных явлений со стороны сердца. Необходимо соблюдать особую осторожность при одновременном применении лопинавира/ритонавира вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Противоопухолевые средства *(например, дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин)*

Возможно увеличение их сывороточных концентраций при применении одновременно с лопинавиром/ритонавиром, что может привести к возникновению побочных эффектов, обычно связываемых с данными противоопухолевыми препаратами.

Доза нилотиниба и дазатиниба должна подбираться в соответствии с инструкциями по применению данных препаратов.

Антикоагулянты

Возможно влияние на концентрации варфарина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется контролировать МНО (международное нормализованное отношение).

Ривароксабан

Одновременное применение ривароксабана с лопинавиром/ритонавиром может вызвать повышение концентрации ривароксабана, что может привести к повышению риска возникновения кровотечений. Одновременное применение ривароксабана и лопинавира/ритонавира не рекомендуется.

Антидепрессанты

Бупропион

Одновременное применение бупропиона с лопинавиром/ритонавиром уменьшает плазменные концентрации бупропиона и его активного метаболита (гидроксибупропиона). Если одновременное применение лопинавира/ритонавира с бупропионом необходимо, то его следует проводить под тщательным клиническим контролем за эффективностью бупропиона без превышения рекомендованной дозы, несмотря на наблюдаемое усиление метаболизма.

Тразодон

Одновременное применение ритонавира и тразодона может привести к увеличению концентрации тразодона. Наблюдались побочные эффекты: тошнота, головокружение, артериальная гипотензия и обморок. Применять тразодон с ингибитором изофермента CYP3A4, таким как лопинавир/ритонавир, следует с осторожностью и снизив дозу тразодона.

Антипсихотические средства

Кветиапин, блонансерин и пимозид

Так как лопинавир/ритонавир является ингибитором изофермента CYP3A, концентрация кветиапина, блонансерина и пимозида в плазме крови может увеличиваться. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов кветиапин, блонансерин и пимозид противопоказано.

Противосудорожные средства *(фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин)*

Известно, что эти препараты могут индуцировать изофермент CYP3A4 и, таким образом, уменьшить концентрацию лопинавира. Одновременное применение лопинавира/ритонавира один раз в день в комбинации с фенобарбиталом, фенитоином или карбамазепином противопоказано.

Кроме того, одновременное применение фенитоина и лопинавира/ритонавира приводит к умеренному уменьшению равновесных концентраций фенитоина. Концентрации фенитоина следует контролировать при применении препарата одновременно с лопинавиром/ритонавиром.

Ламотриджин и вальпроевая кислота

При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось снижение концентраций ламотриджина и вальпроевой кислоты. Снижение концентрации ламотриджина достигало 50 %. Данные комбинации лекарственных препаратов должны использоваться с осторожностью. При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром, особенно в период подбора дозы, может потребоваться повышение дозы ламотриджина или вальпроевой кислоты, а также контроль их концентрации в плазме крови.

Для пациентов, которые начинают или прекращают принимать препарат Калетра® во время терапии ламотриджином, следует проводить мониторинг концентрации ламотриджина в плазме крови до начала совместного применения с препаратом Калетра®, в течение первых 2 недель совместного приема или в течение 2 недель после отмены препарата Калетра® для определения необходимости изменения дозы ламотриджина.

Для пациентов, которые уже принимают препарат Калетра® и начинают принимать ламотриджин, не требуется коррекция дозы ламотриджина.

Снотворные средства

Мидазолам и триазолам

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация мидазолама и триазолама в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск возникновения

выраженного седативного эффекта и дыхательной недостаточности. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и триазолама противопоказано.

Запрещается применение мидазолама внутрь в комбинации с лекарственным препаратом Калетра®, но разрешается с осторожностью применять мидазолам парентерально в комбинации с лекарственным препаратом Калетра®. В последнем случае необходима госпитализация пациента в отделение интенсивной терапии и тщательное клиническое наблюдение. В случае угнетения дыхательной деятельности и/или пролонгированной седации должно быть назначено соответствующее лечение. Необходима своевременная коррекция дозы мидазолама, особенно при многократном введении.

Алкалоиды спорыньи

Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин

Увеличение плазменной концентрации производных спорыньи приводит к повышению ее токсичности, включая вазоспазм и ишемию.

Лекарственные средства, регулирующие двигательную функцию ЖКТ

Цизаприд

Увеличение плазменной концентрации цизаприда увеличивает риск развития тяжелой аритмии.

Антигистаминные средства

Астемизол, терфенадин

Увеличение плазменной концентрации астемизола и терфенадина увеличивает риск развития тяжелой аритмии. Совместное применение противопоказано.

Бета-2-адреномиметики

Салметерол

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация салметерола в плазме крови может увеличиваться. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и салметерола может привести к увеличению риска возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применение салметерола, включая удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения и синусовая тахикардия.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира и салметерола противопоказано.

Альфа-1-адреноблокаторы

Алфузозин

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация алфузозина в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск развития тяжелой артериальной гипотензии. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и алфузозина противопоказано.

Антиаритмические средства

Амиодарон

Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация амиодарона в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск развития аритмий и других побочных реакций, ассоциированных с применением амиодарона. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и амиодарона противопоказано.

Противогрибковые средства

Сывороточные концентрации кетоконазола и итраконазола могут повыситься под влиянием лопинавира/ритонавира. Применять кетоконазол и итраконазол в высоких дозах (более 200 мг/сут) вместе с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Вориконазол

Исследование показало, что одновременное применение ритонавира в дозе 100 мг каждые 12 часов уменьшает равновесную AUC вориконазола в среднем на 39 %; одновременное применение лопинавира/ритонавира и вориконазола противопоказано.

Препараты для лечения подагры

При одновременном применении колхицина с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации колхицина. Назначение и подбор дозы колхицина должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению.

Одновременное применение колхицина с лопинавиром/ритонавиром не рекомендуется из-за побочных эффектов колхицина, связанных с нервно-мышечной токсичностью.

Антибактериальные средства

Лопинавир/ритонавир может вызвать умеренное повышение AUC кларитромицина. У пациентов с нарушением функции печени следует уменьшить дозу кларитромицина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) следует уменьшать дозу кларитромицина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Фузидиевая кислота

Одновременный прием лопинавира/ритонавира с фузидиевой кислотой приводит к

увеличению концентрации фузидиевой кислоты в плазме крови. Применение фузидиевой кислоты для лечения кожных инфекций при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано.

При применении фузидиевой кислоты для лечения костно-суставных инфекций, где совместный прием с препаратом Калетра® неизбежен, рекомендуется контролировать побочные эффекты со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.

Противотуберкулезные препараты

Рифабутин

При одновременном применении рифабутина и лопинавира/ритонавира в течение десяти дней C_{max} и AUC рифабутина (неизмененное лекарственное средство и активный 25-О-дезацетил метаболит) увеличились в 3,5 и в 5,7 раз, соответственно. На основании этих данных рекомендуется уменьшение дозы рифабутина на 75 % (то есть прием 150 мг через день или три раза в неделю) при применении с лопинавиром/ритонавиром. В связи с возможным усилением действия рифабутина, необходимо тщательно контролировать рифабутин-ассоциированные побочные эффекты (включая нейтропению и увеит). Возможно потребуется дальнейшее снижение дозы рифабутина. Снижение дозы рифабутина до 150 мг 2 раза в неделю рекомендуется для пациентов, которые не переносят дозу 150 мг 3 раза в неделю. Следует иметь в виду, что режим дозирования 150 мг 2 раза в неделю может не обеспечить оптимального терапевтического действия рифабутина, что может привести к развитию резистентности и неэффективности лечения. Изменение дозы для препарата Калетра® не требуется.

Рифампицин

Совместное применение лекарственного средства Калетра® с рифампицином не рекомендуется, так как снижение концентрации лопинавира может привести к значимому снижению его терапевтического действия. Разрешается коррекция дозы препарата Калетра® 400 мг/400 мг (т.е. Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки в целях компенсации изофермента CYP 3A4-индуцирующего эффекта рифампицина. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны ЖКТ. Таким образом, без крайней необходимости рекомендуется избегать применения данной комбинации лекарственных средств. В случае применения комбинации препарата Калетра® в скорректированной дозе 400 мг/400 мг 2 раза в сутки и рифампицина необходим тщательный мониторинг безопасности и эффективности. Увеличение дозы препарата Калетра® необходимо

проводить только после начала применения рифампицина.

Бедаквилин

В исследовании на здоровых добровольцах применялось 400 мг бедаквилина однократно и лопинавира/ритонавира 400/100 мг два раза в день в течение 24 дней, что привело к увеличению AUC бедаквилина на 22 %. Бедаквилин должен применяться с осторожностью вместе с лопинавиром/ритонавиром, и только в случае если польза от совместного применения превышает потенциальный риск развития побочных реакций (см. раздел «Особые указания» и «С осторожностью»).

Противопаразитарные средства

Возможно уменьшение терапевтической концентрации атовахона при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Возможно необходимо увеличение доз атовахона.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Дексаметазон может вызвать повышение активности изофермента CYP3A4 и снижение концентраций лопинавира. Необходим мониторинг противовирусной активности во время применения дексаметазона и препарата Калетра®.

Флутиказон: одновременное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона может значительно увеличить плазменные концентрации флутиказона и снизить сывороточные концентрации кортизола. Рекомендуется рассмотреть альтернативы флутиказону, особенно при длительном применении.

О системных эффектах глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и угнетение коры надпочечников, сообщалось при одновременном применении ритонавира с интраназальными и ингаляционными формами флутиказона и будесонида.

Совместное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона, а также других ГКС, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, таких как будесонид, не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза от такой терапии перевешивает риск возникновения системных кортикостероидных эффектов, включая синдром Кушинга и угнетение функции коры надпочечников.

При одновременном применении лопинавира/ритонавира и любого из вдыхаемых или вводимых через нос глюкокортикостероидов следует проявлять особую осторожность.

Следует рассматривать возможность уменьшения дозы глюкокортикостероида при тщательном контроле местных и общих реакций или переход на глюкокортикостероид, который не является субстратом для изофермента CYP3A4 (напр., беклометазон). А также, в

случае прекращения терапии глюкокортикостероидом следует проводить постепенное снижение дозы в течение длительного периода.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов *(например, фелодипин, нифедипин, никардипин).*

Может наблюдаться увеличение сывороточных концентраций данных препаратов при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется проводить мониторинг терапевтических эффектов и побочных реакций при одновременном применении препарата Калетра® с препаратами данной группы.

Ингибиторы ФДЭ-5

Особую осторожность следует соблюдать при применении силденафила и тадалафила для лечения эректильной дисфункции у пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир, поскольку при одновременном приеме этих препаратов можно ожидать значительное повышение их концентраций и развитие побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия и длительная эрекция.

Силденафил

Применять силденафил для лечения эректильной дисфункции следует осторожно в пониженных дозах (25 мг каждые 48 часов) и чаще контролировать побочные эффекты.

Применение силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано.

Тадалафил

Применять тадалафил для лечения эректильной дисфункции следует осторожно в пониженных дозах (не более 10 мг каждые 72 часа) и чаще контролировать побочные эффекты.

Использование тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано.

Варденафил

Одновременное применение варденафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Аванафил

При совместном применении аванафила и лопинавира/ритонавира возможно значительное повышение концентраций аванафила. Одновременное применение аванафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Лекарственные препараты растительного происхождения

Пациентам, получающим лечение лопинавиром/ритонавиром, противопоказан одновременный прием препаратов, содержащих зверобой продырявленный, так как данная комбинация может способствовать снижению концентраций лопинавира/ритонавира в плазме. Этот эффект может происходить вследствие индукции изофермента CYP3A4 и может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.

В случае если пациент уже принимает препараты зверобоя продырявленного и ему назначен препарат Калетра®, то необходимо отменить препараты зверобоя продырявленного и проверить уровень вирусной нагрузки. При отмене препаратов, содержащих зверобой продырявленный, концентрация лопинавира/ритонавира в плазме крови может увеличиваться. Может потребоваться изменение дозы препарата Калетра®. Индуцирующий эффект может сохраняться в течение, по крайней мере, 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя продырявленного. Препарат Калетра® рекомендуется назначать через 2 недели после прекращения приема препаратов зверобоя продырявленного.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы

Лопинавир/ритонавир может вызвать значительное повышение плазменных концентраций ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4, таких как ловастатин и симвастатин. Увеличение концентраций этих статинов может привести к развитию миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому их сочетание с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. Розувастатин, метаболизм которого менее зависим от изофермента CYP3A4, вместе с ритонавиром/лопинавиром следует применять с осторожностью в минимальных дозах. Применение аторвастатина с препаратом Калетра® противопоказано.

Признаков клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с правастатином не выявлено. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от изофермента CYP3A4, поэтому они не должны взаимодействовать с лопинавиром/ритонавиром. Если показано лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы в период применения лопинавира/ритонавира, то рекомендуется использовать правастатин или флувастатин.

Иммунодепрессанты

Концентрации этих препаратов (например, циклоспорина, такролимуса и сиролимуса) могут повыситься при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется более частый контроль терапевтических концентраций до тех пор, пока концентрации этих препаратов в крови не будут стабилизированы.

Метадон

Было показано, что лопинавир/ритонавир снижает плазменные концентрации метадона. Рекомендуется контроль плазменных концентраций метадона.

Бупренорфин

Бупренорфин в дозе 16 мг 1 раз в день не требует изменения дозы.

Пероральные контрацептивы или противозачаточные средства в форме пластыря

Так как концентрации этинилэстрадиола могут быть снижены при одновременном применении лопинавира/ритонавира и эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов или противозачаточных средств в форме пластыря, следует применять альтернативные или дополнительные меры контрацепции.

Сосудорасширяющие средства

При одновременном применении бозентана в сочетании с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось увеличение C_{max} и AUC бозентана в 6 и 5 раз, соответственно. Препарат Калетра® с бозентаном следует назначать с осторожностью. Назначение и подбор дозы бозентана должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению. Также необходимо мониторировать эффективность противовирусной терапии и побочные эффекты, характерные для бозентана, особенно в течение первой недели совместного применения.

Клинически значимое взаимодействие не ожидается

Проведенные исследования не выявили клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с дезипрамином, ралтегравиром, омепразолом и ранитидином.

С учетом сведений о метаболизме не ожидается клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с флувастатином, дапсоном, триметопримом/сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом у пациентов с нормальной функцией почек и печени.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нарушение функции печени

Лопинавир/ритонавир в основном метаболизируется в печени. В связи с этим следует соблюдать осторожность при назначении этого препарата пациентам с легкой и средней степенью тяжести нарушением функции печени. Применение препарата Калетра® противопоказано при тяжелой печеночной недостаточности. Применение лопинавира/ритонавира не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, поэтому такое применение противопоказано. Пациенты с хроническим гепатитом В и С,

получающие кАРТ, находятся в группе высокого риска развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В и С необходимо ознакомиться с информацией по медицинскому применению лекарственных средств, применяемых при комбинированной терапии.

У пациентов с ранее диагностированной дисфункцией печени, включая хронический гепатит, наблюдается более высокая частота развития нарушений функции печени на фоне кАРТ, поэтому в данном случае необходим мониторинг в соответствии с действующими стандартами оказаниями медицинской помощи. В случае ухудшения течения заболевания печени у таких пациентов необходимо рассмотреть вопрос о временном прекращении приема или отмене препаратов.

Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что у ВИЧ-положительных пациентов с гепатитом С и легкой или средней степенью тяжести нарушением функции печени возможно увеличение концентрации лопинавира в плазме примерно на 30 %, а также снижение его связывания с белками плазмы. При наличии гепатита В или С или значительного увеличения активности аминотрансфераз перед началом лечения повышен риск дальнейшего их увеличения. ВИЧ-инфицированные пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, находятся в группе повышенного риска развития серьезных и потенциально смертельных побочных эффектов. Они обычно наблюдались у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и сопутствующим хроническим гепатитом или циррозом печени, получавших избыточную лекарственную терапию. Связь таких случаев с терапией лопинавиром/ритонавиром не установлена.

Были зарегистрированы случаи повышения активности трансаминаз при одновременном повышении концентрации билирубина или без такового в течение семи дней после начала приема лопинавира/ритонавира в сочетании с другими противовирусными средствами. В некоторых случаях нарушения функций печени были серьезными, однако причинно-следственная связь таких случаев с терапией лопинавиром/ритонавиром не установлена.

В подобных ситуациях целесообразно чаще контролировать активность АСТ/АЛТ, особенно в первые месяцы после назначения лопинавира/ритонавира.

Нарушение функции почек

Поскольку почечный клиренс лопинавира и ритонавира является незначительным, увеличение плазменной концентрации данных веществ у пациентов с заболеваниями почек не ожидается. Учитывая высокую степень связывания лопинавира и ритонавира с белками, удаление данных веществ в значимом количестве при гемодиализе или перитонеальном диализе представляется маловероятным.

Сахарный диабет/гипергликемия

В процессе пострегистрационного наблюдения у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ингибиторы протеазы, были зарегистрированы случаи развития и декомпенсации сахарного диабета и гипергликемии. В некоторых случаях приходилось назначать инсулин или пероральные сахароснижающие средства или повышать их дозы. Иногда развивался диабетический кетоацидоз. У некоторых пациентов гипергликемия сохранялась после отмены ингибитора протеазы. Сообщения об этих случаях поступали в добровольном порядке, поэтому оценить их частоту и связь с терапией ингибиторами протеазы ВИЧ не представлялось возможным. При применении лопинавира/ритонавира у пациентов с сахарным диабетом необходимо мониторировать концентрацию глюкозы в крови.

Панкреатит

У пациентов, получавших лопинавир/ритонавир, наблюдали развитие панкреатита, в том числе на фоне появления выраженной гипертриглицеридемии. Зарегистрированы случаи с летальным исходом. Хотя связь этого побочного эффекта с лопинавиром/ритонавиром не установлена, тем не менее, значительное повышение концентрации триглицеридов является фактором риска панкреатита. У пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией повышен риск развития гипертриглицеридемии и панкреатита, а у пациентов с панкреатитом в анамнезе повышен риск его обострения во время лечения лопинавиром/ритонавиром.

При возникновении клинических симптомов (тошнота, рвота, боль в животе) или отклонении лабораторных показателей (увеличение сывороточной концентрации липазы или амилазы) необходимо учесть вероятность развития панкреатита. В случае диагностирования панкреатита терапию препаратом Калетра® необходимо прекратить.

Перераспределение жировой ткани и метаболические нарушения

При кАРТ у ВИЧ-пациентов может отмечаться перераспределение жировой ткани (липодистрофия). О долгосрочных последствиях данного явления в настоящее время не

известно. Механизм развития данного явления полностью не ясен. Имеется гипотеза о наличии связи между висцеральным липоматозом и применением ингибиторов протеазы ВИЧ, а также между липоатрофией и применением нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Повышенный риск развития липодистрофии связывают с индивидуальными факторами, такими как принадлежность к старшей возрастной группе, а также с факторами терапии, такими как большая длительность антиретровирусной терапии и связанных с ней метаболических нарушений. В клиническое обследование должна входить оценка физикальных признаков перераспределения жировой ткани. Необходимо определение сывороточной концентрации липидов и глюкозы крови натощак. Терапию нарушений липидного обмена следует проводить в соответствии с клинической практикой.

Резистентность/перекрестная резистентность

При изучении ингибиторов протеазы ВИЧ наблюдали перекрестную резистентность различной степени выраженности. В настоящее время изучается влияние лопинавира/ритонавира на эффективность последующей терапии другими ингибиторами протеазы.

Гемофилия

У пациентов с гемофилией типа А и В при лечении ингибиторами протеазы описаны случаи кровоточивости, включая спонтанное образование подкожных гематом и развитие гемартроза. Некоторым пациентам назначали дополнительные дозы фактора VIII. Более чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеазы удалось продолжить или возобновить. Причинно-следственная связь или механизм развития подобных нежелательных явлений при лечении ингибиторами протеазы не установлены.

Удлинение интервала PR

На фоне приема лопинавира/ритонавира у некоторых пациентов отмечалось умеренное бессимптомное удлинение интервала PR. При приеме лопинавира/ритонавира сообщалось о редких случаях атриовентрикулярной блокады II и III степени у пациентов с органическим заболеванием сердца и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир). У таких пациентов лопинавир/ритонавир следует применять с осторожностью.

Электрокардиограмма

Интервал QTcF (корректированный по Fridericia) оценивали в рандомизированном, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с активным контролем (моксифлоксацин 400 мг один раз в день) с участием 39 здоровых взрослых добровольцев. Производилось 10 измерений в течение 12 часов на 3 день исследования. Средний максимум отличия QTcF по сравнению с плацебо составил 3,6 (6,3) мс и 13,1 (15,8) мс для доз 400/100 мг два раза в день и 800/200 мг два раза в день лопинавира/ритонавира, соответственно. Изменения, наблюдаемые при использовании вышеуказанных двух схем дозирования, были приблизительно в 1,5 и 3 раза выше, чем наблюдаемые при приеме рекомендуемых доз лопинавира/ритонавира один раз в день или два раза в день в равновесном состоянии. Ни у кого из пациентов не было зарегистрировано увеличение интервала QTcF > 60 мс по сравнению с исходным значением; интервал QTcF не превышал потенциально клинически значимый порог в 500 мс.

В том же самом исследовании на 3 день у пациентов, принимавших лопинавир/ритонавир, было также отмечено увеличение интервала PR в средней степени. Максимальный интервал PR составлял 286 мс, не наблюдалось развитие предсердно-желудочковой блокады II или III степени.

Повышение концентрации липидов

Лечение лопинавиром/ритонавиром приводило к увеличению концентраций общего холестерина и триглицеридов. Перед началом лечения лопинавиром/ритонавиром и регулярно во время терапии следует контролировать концентрации триглицеридов и холестерина. Следует проявлять особую осторожность при лечении пациентов с повышенным содержанием липидов на исходном уровне и нарушениями липидного обмена в анамнезе. Терапию нарушений липидного обмена следует проводить в соответствии с клинической практикой (см раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При наличии липидных нарушений показана соответствующая терапия.

Синдром восстановления иммунитета

У пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, в том числе с использованием лопинавира/ритонавира, наблюдали развитие синдрома восстановления иммунитета. На фоне восстановления иммунной функции в начале комбинированной антиретровирусной терапии возможно обострение бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций (таких как Mycobacterium avium, цитомегаловирус,

Pneumocystis jiroveci (*Pneumocystis carinii*) или *Mycobacterium tuberculosis*), что может потребовать дополнительного обследования и лечения.

На фоне развития синдрома восстановления иммунитета наблюдалось развитие аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре, однако срок возникновения данных явлений может значительно различаться и составлять несколько месяцев с начала терапии.

Остеонекроз

Известно, что многие факторы играют роль в этиологии остеонекроза (прием ГКС, злоупотребление алкоголем, высокий индекс массы тела, выраженная иммуносупрессия и др.). В частности, сообщается о случаях развития остеонекроза у пациентов с прогрессирующей ВИЧ–инфекцией и/или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии. Поэтому этим пациентам необходимо рекомендовать обращение к врачу при появлении боли, скованности в суставах и нарушении двигательной функции.

Применение у пожилых людей

Количество пациентов в возрасте 65 лет и старше было недостаточным для оценки возможных отличий их ответа на лечение лопинавиром/ритонавиром по сравнению с таковым у пациентов более молодого возраста. При применении лопинавира/ритонавира у пожилых людей следует соблюдать осторожность, учитывая повышенную частоту снижения функции печени, почек или сердца, сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии.

Применение у детей

Безопасность и фармакокинетика лопинавира/ритонавира у детей в возрасте менее 6 месяцев не установлены. У ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет профиль побочных эффектов в клинических исследованиях был сходным с таковым у взрослых.

Применять лопинавир/ритонавир один раз в день у детей противопоказано.

Взаимодействие

Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, которые являются ингибиторами изофермента CYP3A — цитохрома P450. При применении препарата Калетра® велика вероятность увеличения плазменной концентрации лекарственных средств, метаболизируемых преимущественно изоферментом CYP3A, вследствие чего возможно увеличение или пролонгирование терапевтического действия и нежелательных реакций, связанных с применением данных средств (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как ингибиторы протеазы ВИЧ, могут усиливать действие бедаквилина и увеличивать риск развития соответствующих нежелательных реакций. Следовательно, рекомендуется избегать совместного применения бедаквилина и лопинавира/ритонавира. Однако если польза превышает риск, совместное применение бедаквилина и лопинавира/ритонавира разрешается с осторожностью. Рекомендуется более частое проведение ЭКГ и контроль содержания трансаминаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и инструкцию по медицинскому применению бедаквилина).

Совместное применение с колхицином, особенно у пациентов с заболеваниями печени или почек, запрещается (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Не рекомендуется применение лекарственного средства Калетра® в комбинации со следующими средствами (см. разделы «С осторожностью», «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):

- тадалафил для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказан;
- фузидиевая кислота для лечения кожных инфекций противопоказана;
- салметерол противопоказан;
- ривароксабан не рекомендуется.

Применение препарата Калетра® в комбинации с аторвастатином противопоказано. При применении препарата Калетра® в комбинации с розувастатином следует проявлять осторожность и применять препараты в низких дозах. При необходимости проведения терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы препаратами выбора являются правастатин и флувастатин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Ингибиторы ФДЭ-5: следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата Калетра® совместно с лекарственными средствами силденафил или тадалафил для лечения эректильной дисфункции ввиду значительного увеличения их концентрации и развития соответствующих нежелательных явлений, таких как гипотензия, обморок, нарушения со стороны зрения, пролонгирование эрекции (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Применение аванафила или варденафила в комбинации с лопинавиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Совместное применение силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата Калетра® совместно с лекарственными средствами, вызывающими увеличение интервала QT, такими как хлорфенирамин, хинидин, эритомицин, кларитромицин. Применение препарата Калетра® может увеличивать концентрацию совместно принимаемых средств и вызывать соответствующие нежелательные реакции со стороны сердца. В доклинических исследованиях препарата Калетра® сообщалось о явлениях со стороны сердца, следовательно, нельзя исключать возможное воздействие препарата Калетра® на сердце.

Совместное применение лекарственного средства Калетра® с рифампицином не рекомендуется, так как снижение концентрации лопинавира может, в свою очередь, привести к значимому снижению его терапевтического действия. Данного явления можно избежать при увеличении дозы препарата Калетра®, что связано с повышенным риском токсического воздействия на печень и ЖКТ. Таким образом, без крайней необходимости применения данной комбинации лекарственных средств следует избегать (см. раздел «Взаимодействия с лекарственными средствами»).

Совместное применение препарата Калетра® и флутиказона или других глюкокортикостероидов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4, таких как будесонид должно осуществляться с осторожностью ввиду риска развития системного кортикостероидного эффекта, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников, если только преимущества терапии не перевешивают риск (см. раздел «Взаимодействия с лекарственными средствами»).

Взаимодействие с бедаквилином

Совместное применение с бедаквилином с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 может увеличить системное воздействие бедаквилина, что может привести к развитию побочных реакций, характерных для бедаквилина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

Бедаквилин должен применяться с осторожностью с лопинавиром/ритонавиром, и только в случае если польза от совместного применения превышает потенциальный риск развития побочных реакций.

Прочие указния

Лекарственное средство Калетра® не является лекарством непосредственно против ВИЧ или СПИД. Хотя было доказано, что эффективная вирусная супрессия при антиретровирусной терапии значительно снижает риск передачи инфекции половым путем, нельзя исключать

остаточный риск. Необходимо принятие профилактических мер в соответствии с руководствами национальных компетентных органов во избежание передачи инфекции. У лиц, принимающих препарат Калетра®, возможно развитие инфекций, ассоциированных с ВИЧ и СПИД.

Влияние на способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг + 50 мг.

120 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности с завинчивающимся колпачком. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

4 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 15°С до 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы

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

ЗАО «ОРТАТ», Россия

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

тел./факс (4942) 650-806

Представительство в России

ООО «ЭббВи»

141400 Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, стр.5, Химки Бизнес Парк

тел. (495) 258 42 77

факс (495) 258 42 87

Менеджер регуляторного отдела
ООО «ЭббВи», Россия

Ситуха С.Н.

CCDS03080215