МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Калетра®

наименование лекарственного препарата

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 200 мг + 50 мг

лекарственная форма, дозировка

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия

наименование производителя, страна

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000539/08-090718
СОГЛАСОВАНО

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г. 090718

Старая редакция	Новая редакция
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 препара-	**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

та 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	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 протеазы препятствует синтезу белков вируса и предотвращает расщепление полипептида gag-pol, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. <u>Влияние на показатели электрокардиограммы</u> 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

вира/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 проLPV/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-I_{IIIB} в МТ4-клетках составило 17 нМ и 102 нМ соответственно. В отсутствие сыворотки крови человека среднее значение IC_{50} лопинавира в отношении не-

ведено 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 выскольких клинических изолятов ВИЧ-1 составило 6,5 нМ.

Резистентность

Выделение резистентных штаммов in vitro

ВИЧ-1 изоляты со сниженной чувствительностью к лопинавиру были выделены *in vitro.* ВИЧ-1 был пассирован *in vitro* отдельно с лопинавиром или комбинацией лопинавира с ритонавиром в концентрациях, эквивалентных концентрациям в плазме, наблюдаемым при лечении препаратом 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

боре 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 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 уве-

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

личение 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 ле-

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 у пациентов, принимавших препарат 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 $\leq$ 400 копий/мл у 93 % (25/27), 73 % (11/15), и 25 % (2/8) пациентов с менее чем 10-кратным, 10–40-кратным и более чем 40-кратным снижением чувствительности к лопинавиру соответственно по сравнению с исходным уровнем.

нотипа 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.

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, штам-

ния.

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

мы 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 рав-

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 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 лекар-

стью 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

ственной 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 пациентов.

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 однократ-

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 ного 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 P450, 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 по-

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 лучавших 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

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. Менее 2 % принятой дозы лопинавира выводится с мочой в неизмененном виде. Лопинавир выводится преимущественно путем метаболизма и последующей экскреции с желчью.

Дети

Фармакокинетика лопинавира у детей в возрасте от 2 недель до 12 лет, получавших лопинавир/ритонавир в дозе 300/75 мг/м² поверхности тела два раза в день, была сопоставима с фармакокинетикой у взрослых, получавших лопинавир/ритонавир в дозе 400/100 мг два раза в день. Фармакокинетика лопинавира у детей в возрасте от 2 недель до 12 лет, получавших лопинавир/ритонавир в дозе 230/57,5 мг/м² поверхности тела два раза в день в комбинации с невирапином, была сопоставима с фармакокинетикой у взрослых, получавших лопинавир/ритонавир в дозе 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 при-

ется 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 значимых различий фармакокинетики лопинавира у представителей различных рас не выявлено.

Беременность и послеродовой период

Фармакокинетика лопинавира изучалась у ВИЧ-инфицированных беременных женщин, получавших лопинавир/ритонавир 400/100 мг два раза в день в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Беременность и послеродовой период оказывали умеренное влияние на общую концентрацию лопинавира в плазме крови. Несвязанная концентрация лопинавира в плазме крови была сопоставима с наблюдаемой у ВИЧ-инфицированных небеременных женщин. Снижение общей концентрации лопинавира в плазме крови, вероятно, связано с уменьшением связывания с белками плазмы крови, обусловленным гормональными изменениями, характерными для беременности. Несвязанная фракция лопинавира увеличивается в течение беременности, что, вероятно, приводит к увеличению печеночного клиренса и снижению общей 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)

чески 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 не-

C_{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
$C_{predose}$ (мкг/мл)	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)

$C_{predose}$ – концентрация препарата в крови до приема очередной дозы.

[1] — n=18 для C_{max}.

[2] — n=16 для $C_{predose}$.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

<table>
<tr>
<td>большое 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:
<table>
<tr><td colspan="4">Средние фармакокинетические параметры лопинавира в равновесном состоянии у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин</td></tr>
<tr><td>Фармакокинетический параметр</td><td>2-ой триместр n=17[1]</td><td>3-ий триместр n=23</td><td>Послеродовой период n=17[2]</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-12} (мкг · ч/мл)</td><td>68,7 (20,6)</td><td>61,3 (22,7)</td><td>94,3 (30,3)</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>7,9 (21,1)</td><td>7,5 (18,7)</td><td>9,8 (24,3)</td></tr>
<tr><td>$C_{predose}$[3] (мкг/мл)</td><td>4,7 (25,2)</td><td>4,3 (39,0)</td><td>6,5 (40,4)</td></tr>
<tr><td colspan="4">[1] — n=18 для C_{max}
[2] — n=16 для $C_{predose}$
3 — концентрация препарата (в сыворотке крови) непосредственно перед применением очередной дозы.</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
• Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или</td>
<td>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
• Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или</td>
</tr>
</table>

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»).	к вспомогательным компонентам препарата. • Тяжелая печеночная недостаточность. • Детский возраст до 3 лет (детям в возрасте от 14 дней до 3 лет применяют препарат 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. • 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$_1$-	Алфузозин	Повышение концентра-

• 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). • Одновременное применение с дронедароном. • Одновременное применение с колхицином у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью. • Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин.	адреноблокаторы		ции 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 концентра-

			ции 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 ле-

		карственными 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 тяжелых 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 спазм сосудов 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	Элбасвир/гразопревир	Увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел

	гепатита С		«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 ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме ведет к повышению риска миопатий, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (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. Указания по парентерально вводимому ми-

	<table><tr><td></td><td></td><td>дазоламу см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».</td></tr><tr><td colspan="3">Препараты, снижающие концентрацию ритонавира / лопинавира в плазме</td></tr><tr><td>Растительные лекарственные препараты</td><td>Препараты зверобоя</td><td>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»).</td></tr></table>
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).	**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, гипертриглицериде-

• 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.	мия). • 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). • Совместное применение не рекомендуется со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): типранавиром, фосампренавиром, ампренавиром, ривароксабаном, ворапаксаром, кетоконазолом и итраконазолом (в дозах >200 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. раздел «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): дигоксином, бепридилом, лидокаином (при системном применении), хинидином, кларитромицином, афатинибом, церитинибом, фенитоином,

	карбамазепином, фенобарбиталом, тразодоном, мидазоламом (при парентеральном применении), розувастатином, бозентаном, хлорфенирамином, силденафилом и тадалафилом (для лечения эректильной дисфункции). • Следует избегать совместного применения со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): эфавирензом, невирапином, бедаквилином.
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.	**БЕРЕМЕННОСТЬ И 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 врож-

	денных 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.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ	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	***Резюме 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® применялся в сочетании с эфавирензом или невирапином. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с лечением препаратом Калетра® во время клинических исследований, 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»).

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

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 разбивкой 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.

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	Инфекция верхних дыхательных путей
	Часто	Инфекции нижних дыха-

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 подкожных тканей, инфекции мочевыводящих 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 Нечасто	Повышенная чувствительность, в том числе крапивница и ангионевротический отек Воспалительный синдром восстановления иммунитета
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Гипогонадизм
Нарушения метаболизма и питания	Часто Нечасто	Изменение концентрации глюкозы в плазме крови, включая сахарный диабет; гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, снижение массы тела, снижение аппетита. Увеличение массы тела, повышение аппетита
Психические	Часто	Тревожность

кожной 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-

расстройства	Нечасто	Нарушение сна, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль (включая мигрень), нейропатия (в том числе периферическая нейропатия), головокружение, бессонница
	Нечасто	Цереброваскулярные нарушения, судороги, дисгевзия, агевзия, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	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, недостаточность трехстворчатого клапана
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипертензия

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

	Нечасто	Тромбоз глубоких вен
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота, диарея
	Часто	Панкреатит[1], рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит и колит, боль в животе (в верхней и нижней частях), вздутие живота, диспепсия, геморрой, метеоризм
	Нечасто	Желудочно-кишечные кровотечения, включая язву желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденит, гастрит и ректальные кровотечения, стоматит и язвы в полости рта, недержание кала, запоры, сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гепатит (включая увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ))
	Нечасто	

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.

	Неизвестно	Стеатоз печени, гепатомегалия, холангит, гипербилирубинемия Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто Нечасто Неизвестно	Сыпь, включая макулопапулезную сыпь, дерматит, включая экземы и себорейный дерматит, обильное потоотделение по ночам, зуд Алопеция, капиллярит, васкулит Синдром Стивенса—Джонсона, мультиформная эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто Нечасто	Миалгия, боли в мышцах и костях, включая артралгию и боль в спине, мышечные судороги, мышечную слабость Рабдомиолиз, остеонекроз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Снижение клиренса креатинина, нефрит, гематурия
Нарушения	Часто	Эректильная дисфунк-

со стороны репродуктивной системы и молочных желез		ция, нарушение менструального цикла — аменорея, меноррагия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость, включая общую слабость

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о развитиии синдрома Иценко-Кушинга у пациентов, получавших ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути Р450 3А, например, будесонида (см. разделы «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 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»). Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, с поздними стадиями ВИЧ инфекции или при длительном применении комбинированной антиретровирусной терапии. Частота этого явления неизвестна. *Дети* У детей от 2 лет и старше профиль безопасности сопоставим с профилем безопасности у взрослых.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Лопинавир/ритонавир *in vitro* и *in vivo* является ингибитором изофермента CYP3A. Одновременное применение лопинави-	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ** Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, которые являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450 *in vitro*.

ра/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 серь-	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 применяемых 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 % бо-

езных 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.

лее 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 принимаемым лекарственным препаратом представлены в таблице ниже (увеличение обозначено как «↑», снижение как «↓», без изменений как «↔»; один раз в сутки как «1 р/сут», дважды в сутки как «2 р/сут» и три раза в сутки как «3 р/сут»).

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

Фармакотерапевтическая группа одновременно принимаемого препарата	**Влияние на концентрации препаратов** **Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Механизм взаимодействия**	**Клинические рекомендации, касающиеся одновременного применения с препаратом Калетра®**
Антиретровирусные препараты		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Абакавир,	Абакавир, зидовудин:	Клиническая значи-

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, включая нарушение функции почек.

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 ло-

зидовудин	Концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром/ритонавиром.	мость снижения концентраций абакавира и зидовудина неизвестна.
Тенофовир, 300 мг 1 р/сут	Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать возникновению нежелательных явлений, связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз, 600 мг 1 р/сут	Лопинавир: AUC: ↓ 20 % C_{max}: 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Дозировку таблеток Калетра® следует увеличить до 500/125 мг дважды в день при одновременном приеме с эфавирензом. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и эфавиренза.
Эфавиренз, 600 мг 1 р/сут (Лопинавир/ритонавир 500/125 мг 2 р/сут)	Лопинавир: ↔ (Соответствует дозе 400/100 мг 2 р/сут, принимаемой отдельно)	
Невирапин, 200 мг 2 р/сут	Лопинавир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Дозу препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг два раза в сутки при одновременном приеме с не-

пинавира 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

		вирапином. Нужно избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и невирапина.
Этравирин (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут)	Этравирин: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: 30 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔	Коррекция дозы не требуется
Рилпивирин (Лопинавир/ритонавир, капсулы 400/100 мг 2 р/сут)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (ингибирование ферментов CYP3A)	Сопутствующий прием препарата Калетра® с рилпивирином вызывает увеличение концентрации рилпивирина в плазме, но коррекция дозы не требуется.
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Ввиду ингибирования CYP3A лопинави-	Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки во время одновременного приема с препаратом Кале-

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,

	ром/ритонавиром.	тра® в дозировке 400/100 мг 2 раза в сутки.
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется
Совместный прием с другими ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ В соответствии с утвержденными рекомендациями, совместная терапия с ингибиторами протеазы, как правило, не рекомендована.		
Фосампренавир/ритонавир (700/100 мг 2 р/сут) (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут) или Фосампренавир (1400 мг 2 р/сут) (Лопинавир/ритонавир 533/133 мг	Фосампренавир: 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 уровня триглицеридов при использовании комбинированной схемы без увеличения ви-

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.

Совместный прием повышенной дозы фосампренавира (1400 мг дважды в сутки) с лопинавиром/ритонавиром (533/133 мг дважды в сутки) у пациентов, которые ранее принимали ингибиторы протеазы

2 р/сут)		русологической эффективности по сравнению с применением стандартных доз фосампренавира/ритонавира. Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® для приема 1 раз в сутки и ампренавира.
Индинавир, 600 мг 2 р/сут	Индинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ в 3,5 раза C_{max}: ↓ (C_{max} по отношению к индинавиру 800 мг 3 р/сут в виде монотерапии) Лопинавир: ↔ (по отношению к полученным ранее данным)	Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы.
Саквинавир 1000 мг 2 р/сут	Саквинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Типранавир/ритонавир (500/100 м	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 %	Совместное применение этих двух препаратов не рекомендуется.

ВИЧ, приводило к увеличению частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ и повышению концентрации триглицеридов в крови без усиления противовирусного действия, по сравнению со стандартной дозой фосампренавир/ритонавир.

Одновременное применение фосампренавира и лопинавира/ритонавира противопоказано.

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 лопинави-

г 2 р/сут)	C_{max}: ↓ 47 %	
Препараты, снижающие кислотность		
Омепразол (40 мг 1 р/сут)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется
Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется
Альфа$_1$-адреноблокаторы		
Алфузозин	Алфузозин: В связи со способностью лопинавира/ритонавира ингибировать CYP3A, ожидается повышение концентраций алфузозина.	Совместное применение препарата Калетра® и алфузозина противопоказано (см. раздел «Противопоказания») из-за возможного усиления токсичности, связанной с применением алфузозина, в т. ч. артериальной гипотензии.
Анальгетики		
Фентанил	Фентанил: Увеличение риска развития побочных эффектов (угнетение дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций 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 ингибиро-	Совместное примене-

ра/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. Одновре-

	вания CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	ние препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Антиаритмические препараты		
Амиодарон, дронедарон	Амиодарон, дронедарон: Концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел 4.3.) в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных явлений.
Дигоксин	Дигоксин: Концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром/ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Pgp.	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 ожидаемое резкое ингибирующее влияние ритонавира на Pgp значительно повышает

менный 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

		концентрацию дигоксина. Начало терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Калетра®, вероятно, приведет к меньшему увеличению концентрации дигоксина по сравнению с предполагаемым.
Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин	Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин: Концентрации могут быть повышены при совместном применении с лопинавиром/ ритонавиром.	Требуется осторожность, по возможности рекомендуется мониторинг концентрации препарата.
Антибиотики		
Кларитромицин	Кларитромицин: Ожидается умеренное увеличение AUC кларитромицина в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Следует принимать во внимание снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см раздел «Особые указания»). Следует с осторожностью применять кларитромицин вместе с препаратом Калетра® пациентам с нарушениями функции печени

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.

Ингибиторы интегразы

Ралтегравир

При одновременном применении ралтегравира и лопинавира/ритонавира не происходило изменения AUC и C_{max} ралтегравира. Наблюдалось снижение C_{12} ралтегравира на 30 %.

Фармакокинетические параметры лопинавира не изменялись. При одновременном применении препарата Калетра® с ралтегравиром коррекция дозы препарата Калетра® не требуется.

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).

		или почек.
Противоопухолевые препараты		
Афатиниб (Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)	Афатиниб: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Степень увеличения зависит от времени введения ритонавира. В связи с выраженным ингибирующим действием лопинавира/ритонавира на Pgp и BCRP (белок резистентности рака молочной железы; ABCG2).	Следует проявлять осторожность при применении афатиниба в сочетании с препаратом Калетра®. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкцию 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 Р-гликопротеин.	При применении церитиниба одновременно с препаратом Калетра® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкцию для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.
Большинство ингибиторов	Большинство ингибиторов тирозинкиназы,	Необходим тщательный мониторинг пере-

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. *Дронедарон* При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром могут увеличиться концентрации дронедарона. Одновременное применение с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. *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. Следует соблюдать особую осторожность при назначении лопинавира/ритонавира у пациентов, принимающих дигоксин, из-за сильного ингибирующего эффекта ингибирующего эффекта ритонавира на Р-гликопротеин и вызванного этим значительного увеличения концентрации дигоксина. У тех пациентов, которые начали прием дигоксина во время терапии	тирозинкиназы, таких как дасатиниб, нилотиниб, винкристин и винбластин	таких как дасатиниб, нилотиниб, винкристин и винбластин: риск увеличения частоты развития нежелательных явлений в связи с более высокими сывороточными концентрациями ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	носимости противоопухолевых препаратов.
	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). У пациентов, завершивших фазу увеличения дозы и принимающих постоянную суточную дозу венето-

лопинавиром/ритонавиром следует ожидать менее значитеельное увеличение концентрации дигоксина.

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

		клакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A (см. раздел «Способ применения и дозы» и инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.
Антикоагулянты		
Варфарин	Варфарин: Совместное введение с лопинавиром/ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией CYP2C9.	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).
Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Ввиду ингибирования CYP3A и Pgp лопинавиром/ритонавиром.	Совместный прием ривароксабана и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения. Применение ривароксабана не рекомендова-

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

		но 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: Равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира/ритонавира. Лопинавир: Концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A фенитоином.	Следует проявлять осторожность при применении фенитоина в сочетании с препаратом Калетра®. Необходимо контролировать уровень фенитоина при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.

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.

Следует контролировать концентрации фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Ламотриджин и вальпроевая кислота

При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось снижение концентраций ламотри-

		Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и фенитоина.
Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A. Лопинавир: Концентрации могут снижаться по причине индукции CYP3A карбамазепином и фенобарбиталом.	Следует проявлять осторожность при применении карбамазепина или фенобарбитала в сочетании с препаратом Калетра®. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенобарбитала при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с карбамазепином и фенобарбиталом может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и кабамазепина и фенобарбитала.
Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: 56 %	Необходимо тщательно контролировать пациентов на предмет снижения действия

джина 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 седа-		Ввиду индукции глюкуронидазы, метаболизирующей ламотриджин. Вальпроат: ↓	вальпроевой кислоты при одновременном применении препарата Калетра® и вальпроевой кислоты или вальпроата. <u>Пациентам, начавшим или прекратившим применение препарата Калетра® во время сопутствующего приема поддерживающих доз ламотриджина</u>: 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 ламотриджина в плазме, в частности до и в течение 2 недель после начала или прекращения применения препарата Калетра®, с целью понимания необходимости корректировки дозы ламотриджина. <u>Пациентам, применяющим препарат Калет-</u>

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

Одновременное применение мидазолама внутрь в комбинации с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. Разрешается с осторожностью принимать мидазолам парентерально в комбинации с лопинавиром/ритонавиром. 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. Совместное применение с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Лекарственные средства, регулирующие двигательную функцию ЖКТ

Цизаприд

Увеличение плазменной концентрации цизаприда увеличивает риск развития тяжелой аритмии. Совместное применение с лопинави-

		ра® и начавшим применение ламотриджина не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.
Антидепрессанты и анксиолитики		
Тразодон однократно (Ритонавир, 200 мг 2 р/сут)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты, головокружения, аретериальной 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: При одновременном применении с лопинавиром/ ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг/сутки).
Вориконазол	Вориконазол: Концентрации могут снижаться.	Применение вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 р/сут), содержащегося в препарате Калетра®, не рекомендовано,

ром/ритонавиром противопоказано.

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.

		за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.
Противоподагрические препараты		
Колхицин однократно (Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)	Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C_{max}: ↑ в 1,8 раза Ввиду ингибирования Pgp и/или CYP3A4 ритонавиром.	Противопоказано совместное применение препарата Калетра® и колхицина пациентам с почечной или печеночной недостаточностью ввиду потенциального увеличения связанных с колхицином серьезных нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность (включая рабдомиолиз) (см. раздел «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 ин-

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

Совместное применение лопинавира/ритонавира с колхицином у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью противопо-

		струкции по применению колхицина.
Антигистаминные препараты		
Астемизол, 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/ритонавиром.	Совместное применение препарата Калетра® и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей ввиду увеличения риска возникновения нежелательных явлений, связанных с фузидовой кислотой, в частности таких как рабдомиолиз (см. раздел «Противопоказания»). При применении в случае инфекционных заболеваний костей и суставов, где совместное приме-

казано из-за возможного увеличения риска развития побочных эффектов, в том числе угрожающих жизни, связанных с действием колхицина, таких как нервно-мышечная токсичность (включая рабдомиолиз). Необходимо снижение дозы колхицина или прерывание терапии колхицином у пациентов с нормальной почечной или печеночной функцией, если требуется терапия лопинавиром/ритонавиром. Более подробная информация содержится в инструкции по применению на колхицин.

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. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина и лопинавира/ритонавира у пациентов с нарушением функции печени и почек.

Фузидиевая кислота

Одновременный прием лопинавира/ритонавира с фузидиевой кислотой приводит к увеличению концентрации фузидиевой кислоты в плазме крови. Применение фузидиевой кислоты для лечения кожных

		нение препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение на предмет развития нежелательных явлений со стороны мышечной системы (см. раздел «Особые указания»).
Антимикобактериальные препараты		
Бедаквилин (однократная доза) (лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут, многократно)	Бедаквилин: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔ Более выраженное влияние на концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном совместном применении с лопинавиром/ритонавиром. Вероятно ингибирование CYP3A4 под воздействием лопинавира/ритонавира.	В связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с применением бедаквилина, комбинации бедаквилина и препарата 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 по применению

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 дей-

		для бедаквилина).
Деламанид (100 мг 2 р/сут) (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут)	Деламанид: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (активный метаболит деламанида): AUC: ↑ 30 % Более выраженное влияние на концентрацию DM-6705 в плазме возможно при длительном совместном применении с лопинавиром/ритонавиром.	В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлинения интервала QTc, при необходимости применения деламанида одновременно с препаратом Калетра® рекомендован очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для деламанида).
Рифабутин, 150 мг 1 р/сут	Рифабутин (исходное лекарственное средство и его активный метаболит 25-О-дезацетил): AUC: ↑ в 5,7 раза 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 повыше-

ствия рифабутина, что может привести к развитию резистентности и неэффективности лечения. Изменение дозы для препарата Калетра® не требуется.

Рифампицин

Совместное применение лекарственного средства Калетра® в стандартной дозе с рифампицином противопоказано, 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 бе-

		нии 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 оптимального значения 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. Коррек-

даквилина 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»). *Деламанид* Исследования по взаимодействию деламанида только с ритонавиром не проводились. В исследованиях на здоровых добровольцах применялся деламанид 100 мг два раза в сутки и лопинавир/ритонавир 400/100 мг два раза в сутки в течение 14 дней, при этом наблюдалось небольшое увеличение концентрации деламанида и метаболита деламанида (DM-6705). Если применение деламанида и ритонавира действительно необходимо, следует более часто мониторировать ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом в связи с риском удлинения интервала QTc, связанным с метаболитом DM-6705 Необходимо проводить мониторинг активности трансаминаз в крови. ***Противопаразитарные средства*** Возможно уменьшение терапевтической концентрации атовахона при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Возможно			ция 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 применять 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 мони-

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

		торинге. Доза препарата Калетра® может быть повышена только после начала введения рифампицина (см. раздел «Особые указания»).
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	Из-за ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается увеличение концентрации кветиапина.	Совместное применение препарата Калетра® и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапи-

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.

		ном токсичности.
Бензодиазепины		
Мидазолам	Мидазолам для приема внутрь: AUC: ↑ в 13 раз Мидазолам, парентеральное применение: AUC: ↑ в 4 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром	Препарат Калетра® противопоказано принимать одновременно с применением мидазолама внутрь (см. раздел «Противопоказания»), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность. 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.

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.

Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)		
Салметерол	Салметерол: Концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию. В связи с чем совместное применение препарата Калетра® и салметерола не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
Блокаторы кальциевых каналов		
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: 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:	При применении этих

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, мета-

	Концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном.	лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной активности.
Флутиказона пропионат, будесонид, триамцинолон при ингаляционном, инъекционном или интраназальном применении	Флутиказона пропионат, 50 мкг интраназально 4 раза в день: Концентрация в плазме ↑ Уровни кортизола ↓ 86 %	Более выраженное действие можно ожидать при ингаляционном применении флутиказона пропионата. Сообщалось о развитии системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников, у пациентов, получавших лопинавир/ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути P450 3A, например будесонида и

болизирующихся 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***		
		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	Аванафил:	Совместное примене-

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

(ритонавир 600 мг 2 р/сут)	AUC: ↑ в 13 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	ние аванафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	<u>Для лечения легочной гипертензии</u>: Совместное применение препарата Калетра® и силденафила противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Совместное применение препарата Калетра® и тадалафила не рекомендуется. <u>Для лечения эректильной дисфункции</u>: Следует применять с осторожностью и осуществлять тщательный мониторинг нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция, при применении силденафила или тадалафила пациентам, получающим лечение препаратом Калетра® (см. раз-
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	

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, триметоприм/сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом у пациентов с нормальной функцией почек и печени.			дел «Особые указания»). 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.
	Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз 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	Одновременное применение препарата Калетра® с цизапри-

	возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	дом противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этого препарата (см. раздел «Противопоказания»).
Противовирусные препараты прямого действия для лечения ВГС		
Элбасвир/гразопревир (50/200 мг 1 р/сут)	Элбасвир: AUC: ↑ в 2,71 раза C_{max}: ↑ в 1,87 раза C_{24}: ↑ в 3,58 раза Гразопревир: AUC: ↑ в 11,86 раза C_{max}: ↑ в 6,31 раза C_{24}: ↑ в 20,70 раза (комбинации механизмов, включая ингибирование CYP3A) Лопинавир: ↔	Одновременное применение элбасвира/гразопревира с препаратом Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 2,17 раза C_{max}: ↑ в 2,04 раза C_{trough}: ↑ в 2,36 раза	Совместное применение противопоказано. Лопинавир/ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки также применялись с омбитасви-

	(25/150/100 мг 1 р/сут + 400 мг 2 р/сут) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут	(ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	ром/паритапревиром/ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект ППТД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Противопоказания»).
	Омбитасвир/паритапревир/ритонавир (25/150/100 мг 1 р/сут) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 6,10 раза C_{max}: ↑ в 4,76 раза C_{trough}: ↑ в 12,33 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Лопинавир: ↔	
	Ингибиторы протеазы ВГС		
	Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	Боцепревир: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Лопинавир: AUC: ↓ 34 %	Совместное применение препарата Калетра® и боцепревира не рекомендуется.

	C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	
Симепревир 200 мг ежедневно (ритонавир 100 мг 2 р/сут)	Симепревир: AUC: ↑ в 7,2 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза C_{min}: ↑ в 14,4 раза	Совместное применение препарата Калетра® и симепревира не рекомендуется.
Телапревир 750 мг 3 раза в сутки	Телапревир: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % 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 4.3). 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, понижающие концентрацию липидов		
Ловастатин, симвастатин	Ловастатин, симвастатин: Выраженное повышение концентрации в плазме вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Поскольку повышение концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая острый некроз скелетных мышц, противопоказано применять препа-

		рат Калетра® в комбинации с этими препаратами (см. раздел «Противопоказания»).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Калетра® с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина.
Розувастатин 20 мг 1 р/сут	Розувастатин: AUC: ↑ в 2 раза C_{max}: ↑ в 5 раз Розувастатин в наименьшей степени метаболизируется CYP3A4, что приводит к увеличению концентраций в плазме. Механизм взаимодействия может объясняться ингибированием транспорта белков.	Следует проявлять осторожность и снижать дозу розувастатина при одновременном применении с препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).
Флувастатин или правастатин	Флувастатин или правастатин: Клинически значимого взаимодействия не ожи-	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять

	дается. Правастатин не метаболизируется CYP450. Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9.	правастатин или флувастатин.
Опиоиды		
Бупренорфин 16 мг 1 р/сут	Бупренорфин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Метадон	Метадон: ↓	Рекомендуется контроль уровней метадона в плазме.
Оральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол	Этинилэстрадиол: ↓	В случае совместного применения препарата Калетра® с контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (независимо от формы контрацепции, например, оральный препарат или пластырь), необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.
Препараты для лечения никотиновой зависимости		
Бупропион	Бупропион и его активный метаболит — гидроксибупропион: AUC и C_{max} ↓ ~50 % Такой эффект вызван усилением метаболизма	Если применение бупропиона одновременно с препаратом Калетра® признается необходимым, следует осуществлять тщательный контроль те-

	бупропиона.	рапевтического действия и не превышать рекомендуемую дозу несмотря на наблюдаемую индукцию.
Сосудорасширяющие препараты		
Бозентан	Лопинавир/ритонавир: Снижение концентраций лопинавира/ритонавира ввиду индукции CYP3A4 бозентаном. Бозентан: AUC: ↑ в 5 раз C_{max}: ↑ в 6 раз В начале терапии бозентан C_{min} :↑ приблизительно в 48 раз. Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	Следует проявлять осторожность при применении препарата Калетра® с бозентаном. Когда препарат Калетра® применяется параллельно с бозентаном, следует контролировать эффективность терапии ВИЧ и осуществлять контроль за пациентами на предмет развития проявлений токсичности бозентана, 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 P-	Одновременный прием риоцигуата с препаратом Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для риоцигуата).

	гликопротеин.
	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 ***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, вклю-	**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 из соответствующих инструкций по применению. У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая пациентов с хроническим активным гепатитом, чаще развиваются нарушения функции печени на фоне комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны наблюдаться в соответствии со стандартной клинической практикой. В случае ухуд-

чая 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.

шения или обострения заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть необходимость прерывания или прекращения лечения.

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

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

Нарушение функции почек

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

Гемофилия

Сообщалось об усилении кровотечений, включая спонтанные кож-

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

Панкреатит

Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, получавших 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 уровня триглицеридов является фактором риска развития панкреатита. Пациенты с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии могут иметь более высокий риск повышения концентрации триглицеридов и развития панкреатита.

Возможность развития панкреатита необходимо иметь в виду при появлении клинических симптомов (тошнота, рвота, боль в животе) или отклонений лабораторных показателей от нормы (повышение уровня липазы или амилазы в сыворотке). Пациенты с перечислен-

чать 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 ными признаками или симптомами должны пройти дополнительное обследование, и в случае подтверждения диагноза панкреатита лечение препаратом Калетра® следует приостановить (см. раздел «Побочное действие»).

Синдром восстановления иммунитета

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

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

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

Масса тела и показатели обмена веществ

На фоне антиретровирусной терапии может увеличиваться масса тела, концентрация липидов и глюкозы в плазме крови. Такие измене-

мя 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

ния 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 применяемых препаратов в плазме может привести к усилению или продлению их терапевтического действия и развитию нежелательных явлений (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействия 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.

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 кон-

Таким образом, применения бедаквилина одновременно с лопинавиром/ритонавиром следует избегать. Тем не менее, если ожидаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск, следует проявлять осторожность при одновременном применении бедаквилина с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль уровня трансаминаз (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами» и инструкцию для бедаквилина).

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

Сообщалось об угрожающих жизни реакциях и смертельных исходах по причине лекарственных взаимодействий у пациентов, получавших одновременно колхицин и мощные ингибиторы CYP3A, такие как ритонавир. Препарат Калетра® противопоказан при одновременном применении с колхицином, в особенности пациентам с нарушением функции почек или печени (см. раздел «Противопоказания» и «Вза-

центраций 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 наблюда-	имодействия с другими лекарственными средствами»). Прием препарата Калетра® в сочетании со следующими лекарственными препаратами: - Тадалафил: не рекомендуется применять для лечения легочной артериальной гипертензии (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»); - Риоцигуат: не рекомендуется применять вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»); - Ворапаксар: не рекомендуется применять вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»); - Фузидовая кислота: не рекомендуется применять при инфекционных заболеваниях костей и суставов (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»); - Сальметерол: не рекомендуется применять вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»); - Ривароксабан: не рекомендуется применять вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не

лось 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***	рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Калетра® с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина. Следует проявлять осторожность и применять более низкие дозы при одновременном применении препарата Калетра® и розувастатина. При необходимости проведения лечения ингибитором редуктазы ГМГ-КоА рекомендуется применять правастатин или флувастатин (см. раздел «Взаимодействия 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 «Взаимодействия 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

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, одновременное применение бедаквилина и препарата Калетра® не рекомендуется.

Одновременное применение препарата Калетра® и лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT, таких как хлорфенирамин, хинидин, эритромицин и кларитромицин. В действительности препарат Калетра® может увеличить концентрации одновременно принимаемых препаратов, и это может привести к увеличению связанных с ними нежелательных реакций со стороны сердца. 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 применять одновременно (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Не рекомендуется одновременное применение препарата Калетра® с флутиказоном или другими глюкокортикостероидами, которые мета-

тельно, 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 комбина-	болизируются 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 «Взаимодействия 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 путем антиретровирусной терапии, остаточный риск не может быть исключен. С целью предотвращения передачи инфекции необходимо соблюдать меры предосторожности в соответствии с национальными руководствами. У пациентов, принимающих препарат Калетра®, по-прежнему могут возникнуть инфекции или другие заболевания, связанные с заболеванием ВИЧ и СПИД.

ции 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, эритромицин, 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 управ-	**ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**

лении 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.	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»).

Менеджер по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи», Россия

Синев Д.Е.

CCDS03080217