ЛП-N=(000604)-(РГ-RU) от 18.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества: лопинавир, ритонавир.

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

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат Калетра показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 лет для лечения ВИЧ-инфекции в составе комбинированной терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

- Рекомендуемая доза препарата Калетра (таблетки покрытые пленочной оболочкой, 200 мг + 50 мг) составляет 400 мг + 100 мг (2 таблетки) два раза в день или
- 800 мг + 200 мг (4 таблетки) один раз в день у пациентов с менее 3 мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру. Недостаточно данных для применения препарата Калетра один раз в день у пациентов с 3-мя и более мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру, поэтому препарат Калетра не следует назначать (применять) в режиме дозирования 1 раз в день у таких пациентов (см. раздел 5.1).

Сопутствующая терапия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат Калетра не следует назначать (применять) 1 раз в день при одновременном приеме препаратов карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин (см. раздел 4.5).

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

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

Препарат Калетра не следует назначать (применять) 1 раз в день при одновременном приеме препаратов эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Применение при беременности и в послеродовом периоде

- По данным ряда клинических исследований, изменение дозы препарата Калетра во время беременности и в послеродовом периоде не требуется.
- Лопинавир+ритонавир не следует назначать (применять) 1 раз в день у беременных женщин в связи с недостаточностью фармакокинетических и клинических данных.

Дети

Препарат Калетра не следует назначать (применять) в режиме дозирования 1 раз в день у пациентов детского возраста (младше 18 лет). Доза препарата Калетра для взрослых пациентов (400 мг + 100 мг дважды в день) без одновременного применения эфавиренза, невирапина, нелфинавира или ампренавира может применяться у детей с массой тела 35 кг и более или с площадью поверхности тела (ППТ) 1,4 м^2 и более.

Препарат Калетра, 200 мг+50 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой, не следует назначать (применять) у детей с массой тела менее 35 кг и с площадью поверхности тела менее 1,4 м^2 в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

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

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

Площадь поверхности тела может быть рассчитана по следующей формуле:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ППТ ($м^2$) = √(Рост (см) × Масса тела (кг)/3600).

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Таблетки Калетра следует проглатывать целиком, не разжевывая, не разламывая и не измельчая.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- 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$_1$-адреноблокаторы	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме может привести к тяжелой артериальной гипотензии. Одновременный прием с алфузозином противопоказан (см. раздел 4.5)
Антиангинальные препараты	Ранолазин	Повышение концентрации ранолазина в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел 4.5).
Антиаритмические препараты	Амиодарон, дронедарон	Повышение концентраций амиодарона и дронедарона в плазме. Увеличивается риск возникновения аритмии или других серьезных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).
Антибиотики	Фузидовая кислота	Повышение концентрации фузидовой кислоты в плазме. Одновременное применение с фузидовой кислотой противопоказано при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		инфекциях кожи и мягких тканей (см. раздел 4.5).
Противоопухолевые препараты	Венетоклакс	Повышение концентрации венетоклакса в плазме. Увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел 4.5).
	Нератиниб	Повышение концентрации нератиниба в плазме. Увеличивается риск развития серьезных и/или опасных для жизни нежелательных реакций (см. раздел 4.5).
	Апалутамид	Апалутамид является умеренным/сильным индуктором изофермента CYP3A4, что может привести к снижению эффекта препарата Калетра и потенциальной потере вирусологического ответа. Кроме того, повышение концентрации апалутамида в плазме крови может привести к серьезным нежелательным явлениям, в том числе судорогам (см. раздел 4.5).
Препараты для лечения подагры	Колхицин	Повышение концентрации колхицина в плазме. Возможно развитие серьезных и (или) угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушением функции почек и (или) печени (см. разделы 4.4 и 4.5).
Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел 4.5).
Антипсихотические препараты / нейролептики	Луразидон	Повышение концентрации луразидона в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел 4.5).
	Пимозид	Повышение концентрации пимозида в плазме. Возрастает риск развития тяжелых гематологических отклонений и других тяжелых побочных эффектов этого препарата (см. раздел 4.5).
	Кветиапин	Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Одновременный прием препарата Калетра с кветиапином противопоказан (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Алкалоиды спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Повышение концентрации алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая спазм сосудов и ишемию (см. раздел 4.5).
Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел 4.5).
Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С	Элбасвир+ гразопревир	Увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.5).
	Омбитасвир+паритапревир+ритонавир в комбинации с дасабувиром или без дасабувира	Повышение концентрации паритапревира в плазме и, таким образом, увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.5).
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме ведет к повышению риска миопатий, включая рабдомиолиз (см. раздел 4.5).
Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов	Ломитапид	Ломитапид является чувствительным субстратом для метаболизма с помощью CYP3A4. Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Одновременное применение ломитапида с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 противопоказано (см. инструкцию по применению ломитапида).
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ–5)	Аванафил	Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы 4.4 и 4.5)
	Силденафил	Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме. Возрастает вероятность развития побочных эффектов силденафила, включая артериальную гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах 4.4 и 4.5.
	Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы 4.4 и раздел 4.5).
Седативные / снотворные лекарственные препараты	Мидазолам для приема внутрь, триазолам	Повышение концентрации мидазолама для приема внутрь и триазолама в плазме. Возрастает риск избыточной седации и угнетения дыхания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		Указания по парентерально вводимому мидазоламу см. в разделе 4.5.
Препараты, снижающие концентрацию лопинавира + ритонавира в плазме		
Растительные лекарственные препараты	Препараты зверобоя	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 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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 4.3). 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 ухудшения или обострения заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть необходимость прерывания или прекращения лечения.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Нарушение функции почек

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

Гемофилия

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

Панкреатит

Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, получавших 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 перечисленными признаками или симптомами должны пройти дополнительное обследование, и в случае подтверждения диагноза панкреатита лечение препаратом Калетра следует приостановить (см. раздел 4.8).

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может развиться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что ведет к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

серьезным клинически значимым состояниям или усугублению симптомов. Такие реакции обычно наблюдаются в первые несколько недель или месяцев после начала КАРТ. В качестве примера можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и (или) очаговые микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci*. Следует дополнительно оценить любые воспалительные симптомы и при необходимости назначить лечение.

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

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с ВИЧ-инфекцией поздней стадии и (или) получающих в течение длительного времени комбинированную антиретровирусную терапию (КАРТ). Пациентам следует обратиться к врачу в случае появления ломоты, боли или скованности в суставах и при затруднении движения.

Удлинение интервала PR

Лопинавир+ритонавир 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 лопинавир+ритонавир, 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 изменения частично могут быть связаны с контролем заболевания и образом жизни. Существуют значимые свидетельства влияния лечения на увеличение концентрации липидов. Однако убедительных данных о связи увеличения массы тела с каким-либо конкретным лечением нет. Мониторинг концентрации липидов и глюкозы в плазме крови необходимо проводить в соответствии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.3 и раздел 4.5).

Мощные ингибиторы CYP3A4, такие как ингибиторы протеазы, могут усиливать действие бедаквилина, что потенциально может увеличить риск развития побочных реакций, связанных с бедаквилином. Таким образом, применения бедаквилина одновременно с лопинавиром+ритонавиром следует избегать. Тем не менее, если ожидаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск, следует проявлять осторожность при одновременном применении бедаквилина с лопинавиром+ритонавиром. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль уровня трансаминаз (см. раздел 4.5 и инструкцию для бедаквилина).

Совместное применение деламанида с мощными ингибиторами CYP3A (такими как лопинавир+ритонавир) может усиливать действие метаболита деламанида, который, как известно, может удлинять интервал QTc. В связи с этим при одновременном применении деламанида и лопинавира+ритонавира требуется очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел 4.5 и инструкцию для деламанида).

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

Прием препарата Калетра в сочетании со следующими лекарственными препаратами:

- Тадалафил: не рекомендуется применять для лечения легочной артериальной гипертензии (см. раздел 4.5);
- Риоцигуат: не рекомендуется применять вместе с препаратом Калетра (см. раздел 4.5);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Одновременное применение препарата Калетра с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Калетра с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина. Следует проявлять осторожность и 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 4.5).

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 4.5). Одновременное применение аванафила или варденафила с лопинавиром+ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3). Одновременное применение силденафила с препаратом Калетра противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел 4.3).

Особую осторожность следует проявлять при применении 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 4.8).

Совместное применение препарата Калетра с рифампицином не рекомендуется. Рифампицин в сочетании с препаратом Калетра приводит к выраженному снижению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.5).

Не рекомендуется одновременное применение препарата Калетра с флутиказоном или другими глюкокортикостероидами, которые метаболизируются CYP3A4, такими как будесонид, триамцинолон кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников (см. раздел 4.5).

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.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Все исследования взаимодействий, если не сказано иное, проводили с применением капсул препарата Калетра, прием которых приводил к системному воздействию лопинавира, приблизительно на 20 % более низкому, чем при применении таблеток в дозировке 200 мг + 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 мг+ 100 мг 2 раза в сутки).

Фармако-терапевтическая группа одновременно принимаемого препарата	**Влияние на концентрации препаратов** **Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Механизм взаимодействия**	**Клинические рекомендации, касающиеся одновременного применения с препаратом Калетра**
Антиретровирусные препараты		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром+ритонавиром	Клиническая значимость снижения концентраций абакавира и зидовудина неизвестна.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 мг + 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 мг +125 мг 2 р/сут)	Лопинавир: ↔ (Соответствует дозе 400 мг+ 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 мг +125 мг два раза в сутки при одновременном приеме с невирапином. Нужно избегать одновременного применения препарата Калетра 1 раз в сутки и невирапина.
Этравирин (Лопинавир+ритонавир 400 мг+ 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	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 %	Сопутствующий прием препарата Калетра с рилпивирином вызывает увеличение концентрации рилпивирина в плазме, но коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

400 мг+ 100 мг 2 р/сут)	Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (ингибирование ферментов CYP3A)	
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ритонавиром.	Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки во время одновременного приема с препаратом Калетра в дозировке 400 мг+ 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 мг +100 мг 2 р/сут) (Лопинавир+ ритонавир 400 мг+ 100 мг 2 р/сут) или	Фосампренавир: концентрация ампренавира значительно снижается.	Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 р/сут) с лопинавиром+ритонавиром (533 мг+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 вирусологической эффективности по сравнению с применением стандартных доз фосампренавира+ритонавира. Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фосампренавир (1400 мг 2 р/сут) (Лопинавир+ ритонавир 533мг+133 мг 2 р/сут)		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 мг +100 мг 2 р/сут)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Совместное применение этих двух препаратов не рекомендуется.
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	Совместное применение препарата Калетра и алфузозина противопоказано (см. раздел 4.3) из-за возможного усиления токсичности, связанной с применением алфузозина, в т. ч. артериальной гипотензии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	концентраций алфузозина.	
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 ингибирования CYP3A лопинавиром+ ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	Совместное применение препарата Калетра и ранолазина противопоказано (см. раздел 4.3).
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 концентрацию дигоксина. Начало терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Калетра, вероятно, приведет к меньшему увеличению концентрации дигоксина по сравнению с предполагаемым.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.4). Следует с осторожностью применять кларитромицин вместе с препаратом Калетра пациентам с нарушениями функции печени или почек.
Противоопухолевые препараты		
Афатиниб (Ритонавир 200 мг 2 р/сут)	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 инструкции для афатиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба.
Церитиниб	При применении одновременно с лопинавиром+ ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира+ритонавира на CYP3A и P-гликопротеин.	При применении церитиниба одновременно с препаратом Калетра® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб, нилотиниб, винкристин и винбластин	Большинство ингибиторов тирозинкиназы, 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	Необходим тщательный мониторинг переносимости противоопухолевых препаратов.
Ибрутиниб	Вследствие ингибирующего действия лопинавира+ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке.	Совместное применение ибрутиниба и препарата Калетра может увеличить риск токсичности, включая риск развития синдрома лизиса опухоли. Следует избегать совместного применения ибрутиниба и препарата Калетра. В случае, если польза превышает риск, необходимо применять препарат Калетра, при этом уменьшив дозу ибрутиниба до 140 мг. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности ибрутиниба.
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 4.3 и инструкцию для венетоклакса). У пациентов, завершивших фазу увеличения дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A (см. раздел «Способ применения и дозы» и инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.
Абемациклиб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата Калетра. В случае, если совместного применения данных препаратов избежать не удается, необходима коррекция дозы абемациклиба в соответствии с инструкцией по применению данного препарата. Необходим мониторинг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		нежелательных явлений, которые могут быть вызваны применением абемациклиба.
Нератиниб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром+ ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Одновременное применение нератиниба и препарата Калетра противопоказано по причине риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел 4.3).
Энкорафениб, ивосидениб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром + ритонавиром концентрации в сыворотке могут возрастать.	Одновременное применение энкорафениба или ивосидениба и препарата Калетра может увеличить системное воздействие энкорафениба или ивосидениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.
Апалутамид	Поскольку апалутамид является умеренным / сильным индуктором CYP3A4, это может привести к снижению системного воздействия лопинавира + ритонавира. Концентрации апалутамида в сыворотке могут возрастать в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром+ ритонавиром.	Снижение системного воздействия препарата Калетра может привести к потере вирусологической реакции. Кроме того, одновременное применение апалутамида и препарата Калетра может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая судороги, из-за более высокой концентрации апалутамида. Одновременное применение апалутамида и препарата Калетра противопоказано (см. раздел 4.3).
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 р/сут)	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 рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.4 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. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра 1 р/сут 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 карбамазепина и фенобарбитала.
Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}:↓ 56 % Ввиду индукции глюкуронидазы,	Необходимо тщательно контролировать пациентов на предмет снижения действия вальпроевой кислоты при одновременном применении препарата Калетра и вальпроевой кислоты или вальпроата. Пациентам, начавшим или прекратившим применение препарата Калетра во время сопутствующего приема поддерживающих доз

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	метаболизирующей ламотриджин. Вальпроат: ↓	ламотриджина: доза ламотриджина может быть увеличена в случае дополнительного применения препарата Калетра или уменьшена в случае прекращения приема препарата Калетра; в связи с чем должен проводиться мониторинг 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. Пациентам, принимающим препарат Калетра 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, артериальной гипотензии и обмороков.	Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Калетра сходное увеличение концентрации тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона.
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: 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.	Следует избегать применения вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 р/сут), содержащегося в препарате Калетра, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.
Противоподагрические препараты		
Колхицин однократно	Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C_{max}: ↑ в 1,8 раза	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 4.3 и 4.4). Пациентам с сохраненной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(Ритонавир 200 мг 2 р/сут)	Ввиду ингибирования Pgp и/или CYP3A4 ритонавиром.	функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить препарат, если требуется терапия препаратом Калетра. Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина.
Антигистаминные препараты		
Астемизол, 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 4.3).
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 4.3). При применении в случае инфекционных заболеваний костей и суставов, где совместное применение препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение на предмет развития нежелательных явлений со стороны мышечной системы (см. раздел 4.4).
Антимикобактериальные препараты		
Бедаквилин (однократная доза) (лопинавир + ритонавир 400 мг+ 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 4.4 и инструкцию по применению для бедаквилина).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Деламанид (100 мг 2 р/сут) (Лопинавир+ ритонавир 400 мг + 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 4.4 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 повышении системного воздействия рифабутина. Пациентам, которые плохо переносят дозу рифабутина 150 мг 3 раза в неделю, рекомендуется дальнейшее снижение дозы до 150 мг 2 раза в неделю (в установленные дни). Следует иметь в виду, что доза 2 раза в неделю по 150 мг может не обеспечить 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. Коррекция дозы препарата Калетра до 400 мг + 400 мг (т. е. препарат Калетра 400 мг+ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		одновременно. Если совместное применение неизбежно, то повышенная доза препарата Калетра 400 мг + 400 мг 2 раза в сутки может быть применена с рифампицином при тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге. Доза препарата Калетра может быть повышена только после начала введения рифампицина (см. раздел 4.4).
Антипсихотические препараты		
Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ ритонавиром, ожидается увеличение концентраций луразидона.	Совместное применение с луразидоном противопоказано (см. раздел 4.3).
Пимозид	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром+ ритонавиром ожидается увеличение концентраций пимозида.	Одновременное применение препарата Калетра и пимозида противопоказано в связи с риском развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений в результате приема этого препарата (см. раздел 4.3)
Кветиапин	Из-за ингибирования CYP3A лопинавиром+ ритонавиром ожидается увеличение концентрации кветиапина.	Совместное применение препарата Калетра и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапином токсичности.
Бензодиазепины		
Мидазолам	Мидазолам для приема внутрь: AUC: ↑ в 13 раз Мидазолам, парентеральное применение: AUC: ↑ в 4 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ ритонавиром	Препарат Калетра противопоказано принимать одновременно с применением мидазолама внутрь (см. раздел 4.3), 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.
Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)		
Салметерол	Салметерол: концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования CYP3A	Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	лопинавиром+ ритонавиром.	QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию. В связи с чем совместное применение препарата Калетра и салметерола не рекомендуется (см. раздел 4.4).
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: концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном.	При применении этих 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 P4503A, например будесонида и триамцинолона. Следовательно, совместное применение препарата Калетра и этих глюкокортикостероидов не рекомендуется, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов (см. раздел 4.4). Следует рассматривать снижение дозы глюкокортикостероида с тщательным контролем местных и системных эффектов, или переключение на глюкокортикостероиды, которые не являются субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикостероидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ–5)		
Аванафил (ритонавир 600 мг 2 р/сут)	Аванафил: AUC: ↑ в 13 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ ритонавиром.	Совместное применение аванафила и препарата Калетра противопоказано (см. раздел 4.3).
Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром+ ритонавиром.	<u>Для лечения легочной гипертензии</u>: Совместное применение препарата Калетра и силденафила противопоказано (см. раздел 4.3). Совместное применение препарата Калетра и тадалафила не рекомендуется.
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром+ ритонавиром.	<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. раздел 4.4). 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 4.3).
Алкалоиды спорыньи		
Дигидроэрго-тамин, 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 4.3).
Стимуляторы моторики ЖКТ		
Цизаприд	При одновременном применении с лопинавиром+ ритонавиром может	Одновременное применение препарата Калетра с цизапридом противопоказано из-за возможного увеличения риска развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	тяжелых аритмий в результате приема этого препарата (см. раздел 4.3).
Антагонисты рецепторов ГнРГ		
Элаголикс	Элаголикс является слабым / умеренным индуктором CYP3A, который может уменьшать системное воздействие лопинавира + ритонавира.	Одновременное применение элаголикса с препаратом Калетра может увеличить концентрацию элаголикса путем ингибирования OATP, CYP3A и P-гликопротеина. Известные серьезные нежелательные реакции при применении элаголикса – суицидальные мысли и повышение уровня печеночной трансаминазы. Кроме того, элаголикс является слабым / умеренным индуктором CYP3A, который может уменьшать системное воздействие лопинавира + ритонавира. Необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению элаголикса для получения информации о дозах элаголикса при применении с сильными ингибиторами CYP3A4.
Противовирусные препараты прямого действия для лечения ВГС		
Элбасвир + гразопревир (50 мг + 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 4.3).
Омбитасвир+ паритапревир+ ритонавир; дасабувир (25 мг+150 мг+ 100 мг 1 р/сут ;400 мг 2 р/сут)	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 2,17 раза C_{max}: ↑ в 2,04 раза	Совместное применение противопоказано. Лопинавир+ ритонавир 800 мг+200 мг 1 раз в сутки также применялись с омбитасвиром+паритапревиром+ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без дасабувира. Эффект ПППД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лопинавир+ ритонавир 400 мг+ 100 мг 2 р/сут	C_{trough}: ↑ в 2,36 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	лопинавира+ритонавира 400 мг+ 100 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.3).
Омбитасвир+паритапревир+ритонавир (25 мг+150 мг+ 100 мг 1 р/сут) Лопинавир+ ритонавир 400 мг+ 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: ↔	
Глекапревир + пибрентасвир	В связи с ингибированием Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B лопинавиром + ритонавиром концентрации в сыворотке могут увеличиваться .	Одновременное применение препарата Калетра и глекапрепревира+пибрентасвира не рекомендуется из-за повышенного риска повышения уровня АЛТ, вызванного ростом концентрации глекапревира.
Софосбувир + велпатасвир + воксилапревир	Концентрации софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в сыворотке могут увеличиваться вследствие ингибирования Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 лопинавиром + ритонавиром. Тем не менее, только увеличение воздействия	Одновременное применение препарата Калетра и софосбувира + велпатасвира + воксилапревира не рекомендуется из-за возможного усиления токсичности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	воксилапревира считается клинически значимым.	
Ингибиторы протеазы ВГС		
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	Боцепревир: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Лопинавир: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Совместное применение препарата Калетра и боцепревира не рекомендуется.
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 р/сут	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. Таким образом, прием препарата Калетра может быть начат через 2 недели после прекращения приема зверобоя.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром+ ритонавиром	Рекомендуется более частый контроль терапевтической концентрации до тех пор, пока уровень этих препаратов в плазме не стабилизируется.
Ингибиторы киназы		
Фостаматиниб	Увеличение концентрации метаболита фостаматиниба R406.	Одновременное применение фостаматиниба и препарата Калетра может увеличить системное воздействие метаболита фостаматиниба R406, что может привести к нежелательным реакциям, зависимым от дозы, таким как гепатотоксичность и нейтропения.
Препараты, понижающие концентрацию липидов		
Ловастатин, симвастатин	Ловастатин, симвастатин: выраженное повышение концентрации в плазме вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром+ ритонавиром	Поскольку повышение концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая острый некроз скелетных мышц, противопоказано применять препарат Калетра в комбинации с этими препаратами (см. раздел 4.3).
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 следует соблюдать осторожность, 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 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Флувастатин или правастатин	Флувастатин или правастатин: клинически значимого взаимодействия не ожидается. Правастатин не метаболизируется CYP450. Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9.	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.
Ломитапид	Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром + ритонавиром концентрации ломитапида могут увеличиваться.	Одновременное применение ломитапида с препаратом Калетра противопоказано (см. раздел 4.3).
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 %	Если применение бупропиона одновременно с препаратом Калетра признается необходимым, следует осуществлять тщательный контроль терапевтического действия и не превышать рекомендуемую дозу несмотря на наблюдаемую индукцию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Такой эффект вызван усилением метаболизма бупропиона.	
Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов		
Левотироксин	В пострегистрационный период были получены сообщения о случаях потенциального взаимодействия ритонавир-содержащих препаратов и левотироксина.	Следует контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получавших лечение левотироксином, как минимум, в течение первого месяца после начала и/или окончания терапии препаратом Калетра.
Сосудорасширяющие препараты		
Бозентан	Лопинавир+ ритонавир: 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-гликопротеин.	Одновременный прием риоцигуата с препаратом Калетра не рекомендуется (см. раздел 4.4 и инструкцию для риоцигуата).
Другие лекарственные препараты		
На основе известных метаболических профилей не ожидается клинически значимых взаимодействий между препаратом Калетра и дапсоном, триметопримом, сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом.		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

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

Лактация

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

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

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 4.4.).

Табличное резюме 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 реакций. В категории, выделенные по частоте проявления, включены все сообщаемые нежелательные реакции от умеренных до тяжелых, независимо от индивидуальной оценки причинно-следственной связи. Побочные реакции приводятся с разбивкой по классам систем органов. По частоте проявления побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 , но < 1/10); нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Побочные реакции, выявленные по данным клинических исследований и в период пострегистрационного наблюдения у взрослых пациентов		
Класс систем органов	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Инфекции и инвазии	Очень часто Часто	Инфекция верхних дыхательных путей Инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи, включая флегмону, фолликулит и фурункулы
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия, лейкопения, нейтропения, увеличение лимфатических узлов
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто Нечасто	Повышенная чувствительность, в том числе крапивница и ангионевротический отек Воспалительный синдром восстановления иммунитета
Эндокринные нарушения	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 нарушения	Часто Нечасто	Тревожность Необычные сновидения, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль (включая мигрень), нейропатия (в том числе периферическая нейропатия), головокружение, бессонница

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Нечасто	Цереброваскулярные нарушения, судороги, дисгевзия, агевзия, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушения зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Шум в ушах, вертиго
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Атеросклероз, в т. ч. осложняемый инфарктом миокарда, атриовентрикулярной блокадой, недостаточность трехстворчатого клапана
Нарушения со стороны сосудов	Часто Нечасто	Артериальная гипертензия Тромбоз глубоких вен
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто Часто Нечасто	Тошнота, диарея Панкреатит[1], рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит и колит, боль в животе (в верхней и нижней частях), вздутие живота, диспепсия, геморрой, метеоризм 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 Нечасто	Гепатит (включая увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)) Желтуха, стеатоз печени, гепатомегалия, холангит, гипербилирубинемия,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Нечасто Редко	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, мышечная слабость Рабдомиолиз, остеонекроз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто Частота неизвестна	Снижение клиренса креатинина, нефрит, гематурия Нефролитиаз
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Эректильная дисфункция, нарушение менструального цикла — аменорея, меноррагия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость, включая общую слабость

[1]См. раздел 4.4: панкреатит и липиды

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17 299 55 14

Факс: +375 17 299 53 58

Электронная почта: rceth@rceth.by

Адрес в интернете: www.rceth.by

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: http://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Армения

«Научный Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна» АОЗТ

0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 10 23 08 96

Факс: +374 10 23 21 18

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Адрес в интернете: www.pharm.am

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А.Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Адрес в интернете: www.ndda.kz

4.9 *Передозировка*

Симптомы

В настоящее время клинический опыт острой передозировки лопинавиром+ ритонавиром у людей ограничен.

Лечение

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

5. ФАРМОКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации.

Код АТХ: J05AR10

Механизм действия

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

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

Влияние на показатели электрокардиограммы

В рандомизированном перекрестном исследовании с контролем по плацебо и активному препарату (моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки) у 39 здоровых взрослых добровольцев проводилась оценка влияния препарата на интервал QTcF, включавшая 10 измерений в течение 12 ч на 3-й день исследования. Максимальная средняя величина различия в интервале QTcF (верхняя граница 95 % доверительного интервала) по сравнению с группой плацебо, составила 3,6 (6,3) и 13,1 (15,8) для групп, получающих дозу 400 мг+ 100 мг 2 раза в сутки и дозу, превышающую терапевтическую (800 мг + 200 мг 2 раза в сутки) лопинавира+ритонавира соответственно. Удлинение интервала QRS на 6–9,5 мс при приеме высоких доз лопинавира+ритонавира (800 мг + 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 лопинавира+ритонавира 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

приема дозы. Максимальный интервал PR составил 286 мс, а блокады сердца второй или третьей степени не наблюдалось (см. раздел 4.4).

Противовирусная активность *in vitro*

Противовирусная активность лопинавира *in vitro* против лабораторных штаммов ВИЧ и клинических изолятов ВИЧ была изучена на остро инфицированных лимфобластных клеточных линиях и лимфоцитах периферической крови соответственно. В отсутствие сыворотки крови человека среднее значение IC_{50} лопинавира в отношении 5 различных лабораторных штаммов ВИЧ-1 составило 19 нМ. В отсутствие и в присутствии 50 % сыворотки крови человека среднее значение IC_{50} лопинавира в отношении ВИЧ-l_{IIIB} в МТ4-клетках составило 17 нМ и 102 нМ соответственно. В отсутствие сыворотки крови человека среднее значение IC_{50} лопинавира в отношении нескольких клинических изолятов ВИЧ-l составило 6,5 нМ.

Резистентность

Выделение резистентных штаммов in vitro

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

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

Анализ резистентности у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию

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

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

Возникновение резистентности к лопинавиру у пациентов, прошедших безуспешно лечение ингибиторами протеазы, изучалось на основе изолятов, выделенных в ходе проспективного наблюдения у 19 пациентов, получавших ингибиторы протеазы, в двух

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Перекрестная резистентность

Эффективность других ингибиторов протеазы против штаммов, выработавших нарастающую резистентность к лопинавиру после лечения препаратом Калетра у принимавших ингибиторы протеазы пациентов: наличие перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеазы была проанализирована у 18 рецидивирующих штаммов, продемонстрировавших повышение резистентности к лопинавиру в течение трех исследований II фазы и одного исследования III фазы по изучению применения препарата Калетра у пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы. Медиана IC_{50} лопинавира для этих 18 изолятов в исходном состоянии и при феномене вирусологической отдачи оказалась выше в диапазоне от 6,9 до 63 раз соответственно по сравнению с дикими типами вируса. Как правило, штаммы с вирусологической отдачей либо сохраняют (при исходной перекрестной резистентности), либо развивают существенную перекрестную резистентность к индинавиру, саквинавиру, атазанавиру. Умеренное снижение активности ампренавира было замечено при медиане кратности повышения IC_{50} от 3,7 до 8 для исходных и рецидивирующих штаммов соответственно. Штаммы сохранили чувствительность к типранавиру с медианой повышения IC_{50} на исходном уровне и при феномене вирусологической отдачи с кратностью 1,9 и 1,8 соответственно по сравнению с дикими типами вируса. Для получения дополнительной информации по типранавиру,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

включая генотипические показатели ответа при лечении резистентной к лопинавиру ВИЧ-1 инфекции следует обратиться к инструкции по применению для типранавира.

5.2 Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

В фармакокинетическом исследовании с участием ВИЧ-положительных пациентов при приеме 400 мг+ 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 мг+ 100 мг препарата Калетра в лекарственной форме таблетки после приема пищи (высокой жирности, 872 ккал, из них 56 % поступили с жиром) не приводил к существенным изменениям C_{max} и AUC_{inf} по сравнению с приемом натощак. Поэтому препарат Калетра в лекарственной форме таблетки можно принимать как с пищей, так и без нее.

Распределение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 мг+ 100 мг лопинавира+ритонавира два раза в день, и является сопоставимым у здоровых добровольцев и ВИЧ-положительных пациентов.

Биотрансформация

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

Элиминация

После приема 400 мг+ 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 обнаруживаются в моче и кале соответственно. После длительного применения менее 3 % дозы лопинавира экскретируется в неизмененном виде через почки. Эффективный период полувыведения составляет в среднем 5–6 часов. Клиренс (CL/F) лопинавира при приеме внутрь составляет от 6 до 7 л/ч.

Прием один раз в день

Фармакокинетика лопинавира+ритонавира с кратностью приема один раз в день была оценена у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию. Лопинавир+ ритонавир 800 мг + 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

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 мг+ 50 мг) два раза в день до гестационного возраста 30 недель. В 30 недель гестации доза была увеличена до 500 мг+ 125 мг (две таблетки по 200 мг+ 50 мг плюс одна таблетка по 100 мг+25 мг) два раза в день, до того момента пока не наступил период 2 недели до родов. Концентрации лопинавира в плазме крови измеряли в течение четырех 12-часовых периодов во втором триместре (20–24 недели беременности), третьем триместре до увеличения дозы (30 недель беременности), третьем триместре после увеличения дозы (32 недели беременности) и через 8 недель после родов. Увеличение дозы не привело к значительному увеличению концентрации лопинавира в плазме.

В другом открытом фармакокинетическом исследовании 19 ВИЧ-инфицированных беременных женщин получали лопинавир+ ритонавир по 400 мг+ 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, получавших таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг+ 100 мг лопинавир+ ритонавир два раза в день, представлены в таблице ниже:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Коповидон К 28

Сорбитана лаурат

Кремния диоксид коллоидный

Натрия стеарилфумарат.

Пленочная оболочка:

Пленочное покрытие Опадрай красный (Opadry Red) 20С15347 или аналогичное, содержащее:

Гипромеллоза 2910 (6 мПа•с)

Титана диоксид

Макрогол 400

Гипролоза

Гипромеллоза 2910 (15 мПа•с)

Тальк

Кремния диоксид коллоидный

Макрогол 3350

Краситель железа оксид Е172

Полисорбат 80**.**

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

1. При производстве Эббви Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия

120 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с функцией защиты от вскрытия детьми. На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачке из картона.

2. При упаковке на АО «ОРТАТ», Россия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

120 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с функцией защиты от вскрытия детьми. На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачке из картона.

3. При производстве АО «Р-Фарм», Россия

120 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с функцией защиты от вскрытия детьми. На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачке из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия, ООО «ЭббВи»

125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, этаж 4, помещение 1

russia.info@abbvie.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителя направлять по адресу:

Для претензий на территории России и Армении:

Россия, ООО «ЭббВи»

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А»

Телефон: +7 (495) 258 42 77

Электронная почта: pv.russia.cis@abbvie.com

На территории республики Казахстан:

Представительство компании «Эббви Биофармасьютикалс ГмбХ» в Республике Казахстан

Адрес: БЦ «Алатау Гранд», ул. Тимирязева, 28в, г. Алматы, 050040,

Телефон: +7 (727) 222-1481

Электронная почта: kz_ppd_pv@abbvie.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.09.2023 № 17832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

На территории Республики Беларусь:

Представительство компании «Эббви Биофармасьютикалс ГмбХ» в Республике Беларусь

Адрес: 1-й Загородный переулок 20, 09 этаж, офис 0919

Минск, Республика Беларусь, 220073

Телефон: + 375 17 256 98 32

Электронная почта: pv.russia.cis.@abbvie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000604)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

28.02.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Калетра доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.