

Калетра



Код АТХ:

- [J05AE](#)

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- [Лопинавир](#)
- [Ритонавир](#)

Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)
[Госреестр](#)^{МНН МНН} [Википедия](#)^{МНН МНН}
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Раствор для приема внутрь светло-желтого или желтого цвета, прозрачный.

	1 мл
лопинавир	80 мг
ритонавир	20 мг

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилгидроксистеарат, натрия хлорид, натрия цитрат, натрия сахаринат, калия ацесульфам, лимонная кислота безводная, этанол, пропиленгликоль, левоментол, повидон К-30, глицерол, сироп кукурузный с высоким содержанием фруктозы, ароматизатор магнасвет 110 (2X), масло ментоловое, ароматизатор ванильный, добавка вкусовая синтезированная, вода очищенная.

60 мл - флаконы из полиэтилентерефталата янтарного цвета (5) в комплекте с дозаторами (5 шт.) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный противовирусный препарат, который содержит в своем составе лопинавир и ритонавир.

Лопинавир является ингибитором протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и обеспечивает противовирусную активность препарата Калетра. Ингибирование ВИЧ-протеаз препятствует синтезу белков вируса, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса.

Ритонавир - ингибитор аспартил-протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2, активный пептидомиметик. Ингибирование ВИЧ-протеаз препятствует разрыву gag-pol связи полипротеина, что также приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир обладает селективным средством к ВИЧ-протеазе и проявляет незначительную активность в отношении аспартил-протеазы человека.

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

Резистентность

Развитие резистентности к лопинавиру/ритонавиру изучалось как у пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию, так и у пациентов, получавших ранее антиретровирусные препараты (в т.ч. ингибиторы протеазы).

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

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

Перекрестная резистентность

Имеется недостаточно информации о развитии перекрестной резистентности во время терапии лопинавиrom/ритонавиrom.

В исследовании *in vitro* изучали активность лопинавира в отношении 112 клинических штаммов, выделенных у пациентов, у которых уровень РНК ВИЧ превышал 1000 копий/мл, несмотря на терапию одним или несколькими ингибиторами протеазы. Были идентифицированы следующие мутации гена протеазы ВИЧ, которые ассоциировались со снижением чувствительности к лопинавиру *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M).

Клиническое значение снижения чувствительности к лопинавиру *in vitro* изучали на основании вирусологического ответа на терапию лопинавиrom/ритонавиrom в зависимости от исходного генотипа и фенотипа вируса у 56 пациентов с РНК ВИЧ выше 1000 копий/мл, получавших ранее терапию нелфинавиrom, индинавиrom, саквинавиrom или ритонавиrom (исследование M98-957). В этом исследовании пациентам назначали лопинавир/ритонавир в одной из двух доз в комбинации с эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. До начала терапии EC₅₀ (концентрация препарата, необходимая для подавления репликации 50% вирусов) лопинавира в отношении 56 штаммов вируса была в 0.5-96 раз выше EC₅₀ для вируса дикого типа. У 55% (31/56) штаммов вируса определялось снижение чувствительности к лопинавиру более чем в 4 раза, при этом среднее снижение чувствительности к лопинавиру среди 31 штамма - в 27.9 раза.

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

Кроме того, концентрация РНК ВИЧ в плазме была ≤ 400 копий/мл у 91% (21/23) пациентов, у которых исходные штаммы вирусов содержали до 5 мутаций, ассоциирующихся с резистентностью к ингибиторам протеазы. В 13 из 23 случаев мутации определялись в положениях 82, 84 и/или 90. Концентрация РНК ВИЧ ≤ 400 копий/мл наблюдалась у 63% (17/27) пациентов, у которых исходные штаммы вирусов содержали 6 или более мутаций, в т.ч. в положениях 82, 84 и/или 90.

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

Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования лопинавира в комбинации с ритонавиrom у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов не выявили сколько-нибудь значимых различий между этими двумя группами.

Лопинавир практически полностью метаболизируется под действием изоферментов CYP3A. Ритонавир ингибирует метаболизм лопинавира и вызывает увеличение его концентрации в плазме крови.

При применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут средние C_{ss} 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 2 раза/сут.

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

Всасывание

У ВИЧ-позитивных пациентов, получавших лопинавир/ритонавир в дозе 400/100 мг 2 раза/сут во время еды в течение 3 недель, средняя C_{\max} лопинавира составила 9.8 ± 3.7 мкг/мл и достигалась примерно через 4 ч после приема.

Средняя пороговая концентрация (утром перед приемом очередной дозы) в равновесном состоянии составила в среднем 7.1 ± 2.9 мкг/мл, а C_{\min} - 5.5 ± 2.7 мкг/мл.

AUC лопинавира в течение 12 ч составляла в среднем 92.6 ± 36.7 мкг \times ч/мл. Абсолютная биодоступность лопинавира в комбинации с ритонавиром не установлена.

При приеме лопинавира/ритонавира после еды (500 ккал, 25% жира) в виде капсул или раствора концентрации лопинавира были сходными. При приеме раствора лопинавира/ритонавира натощак средние AUC и C_{\max} лопинавира были на 22% ниже, чем при приеме капсул.

Капсулы и раствор лопинавира/ритонавира биоэквиваленты после еды (пища с умеренным содержанием жира). Однократный прием лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг в виде капсул во время еды с умеренным содержанием жира (500-682 ккал, 23-25% калорийности за счет жира) сопровождался увеличением AUC и C_{\max} лопинавира в среднем на 48 и 23% соответственно по сравнению с таковыми при приеме натощак. При использовании раствора лопинавира/ритонавира для приема внутрь соответствующее увеличение AUC и C_{\max} лопинавира составило 80 и 54%. При приеме лопинавира/ритонавира с жирной пищей (872 ккал, 56% калорийности за счет жира) AUC и C_{\max} лопинавира увеличивались на 97 и 43% (капсулы) и 130 и 56% (раствор) по сравнению с таковыми при приеме препарата натощак. Чтобы повысить биодоступность и свести к минимуму вариабельность фармакокинетики, лопинавир/ритонавир следует принимать во время еды.

Распределение

В равновесном состоянии связывание лопинавира с белками плазмы составляет приблизительно на 98-99%. Лопинавир связывается как с альфа₁-кислым гликопротеином, так и с альбумином, но имеет более высокое сродство к альфа₁-кислому гликопротеину. В равновесном состоянии связывание лопинавира с белками плазмы остается постоянным при концентрациях, которые устанавливаются в крови после приема препарата в дозе 400/100 мг 2 раза/сут и является сопоставимым у здоровых добровольцев и ВИЧ-позитивных больных.

Метаболизм

Лопинавир первично подвергается интенсивному окислительному метаболизму с участием цитохромной системы P450 гепатоцитов почти исключительно под воздействием изофермента CYP3A. Ритонавир - мощный ингибитор изофермента CYP3A, ингибирует метаболизм лопинавира, что обеспечивает увеличение концентрации лопинавира в плазме крови. В плазме крови человека было выявлено, по крайней мере, 13 окислительных метаболитов лопинавира, 4-оксо- и 4-гидроксиметаболитные изомерные пары являются основными метаболитами, обладающими противовирусной активностью. После однократного приема 400/100 мг лопинавира/ритонавира, меченого ¹⁴C-лопинавиром, 89% радиоактивности было обеспечено неизмененным препаратом. Концентрации лопинавира перед приемом следующей дозы со временем снижаются и стабилизируются приблизительно через 10-16 дней.

Выведение

После однократного приема лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг через 8 дней около 10.4 \pm 2.3% от принятой дозы лопинавира обнаруживается в моче и 82.6 \pm 2.5% от принятой дозы обнаруживается в кале, причем неизмененный лопинавир составляет соответственно 2.2% и 19.8%. После длительного применения менее 3% дозы лопинавира экскретируется в неизмененном виде почками. Клиренс лопинавира при приеме внутрь составляет 5.98 \pm 5.75 л/ч.

Применение 1 раз/сут

Фармакокинетика лопинавира/ритонавира при приеме 1 раз/сут изучалась у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию. Лопинавир/ритонавир в дозе 800/200 мг назначали в комбинации с эмтрицитабином в дозе 200 мг и тенофовиром DF в дозе 300 мг. Все препараты применяли 1 раз/сут. При применении лопинавира/ритонавира в дозе 800/200 мг 1 раз/сут во время еды в течение 4 недель C_{\max} лопинавира достигалась примерно через 6 ч после приема и составляла в среднем 11.8 ± 3.7 мкг/мл. Пороговая концентрация в равновесном состоянии (перед приемом утренней дозы) составляла в среднем 3.2 ± 2.1 мкг/мл, а C_{\min} в пределах интервала дозирования - 1.7 ± 1.6 мкг/мл. AUC лопинавира в течение суток равнялась в среднем 154.1 ± 61.4 мкг \times ч/мл.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Клинически значимых различий фармакокинетики у взрослых пациентов в зависимости от пола и расы не установлено.

Фармакокинетика лопинавира у пациентов пожилого возраста не изучалась.

Фармакокинетика раствора лопинавира/ритонавира для приема внутрь в дозе 300/75 мг/м² 2 раза/сут и 230/57.5 мг/м² 2 раза/сут была изучена у 53 детей в возрасте от 6 мес до 12 лет. При применении препарата в дозе 230/57.5 мг/м² 2 раза/сут без невирапина и в дозе 300/75 мг/м² 2 раза/сут с невирапином концентрация лопинавира в плазме была сходной с таковой у взрослых пациентов, получавших лопинавир/ритонавир в дозе 400/100 мг 2 раза/сут (без невирапина). Фармакокинетику лопинавира/ритонавира при приеме 1 раз/сут у детей не изучали.

В равновесном состоянии AUC, C_{\max} и C_{\min} лопинавира составили соответственно 72.6 ± 31.1 мкг \times ч/мл, 8.2 ± 2.9 и

3.4±2.1 мкг/мл после применения лопинавира/ритонавира в дозе 230/57.5 мг/м² 2 раза/сут без невирапина (n=12), а после применения препарата в дозе 300/75 мг/м² 2 раза/сут с невирапином (n=12) - 85.8±36.9 мкг×ч/мл, 10±3.3 и 3.6±3.5 мкг/мл соответственно.

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

Лопинавир метаболизируется и выводится в основном печенью. При повторном применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут у пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С, с легким или умеренным нарушением функции печени отмечено повышение AUC и C_{max} лопинавира на 30% и 20%, соответственно, по сравнению с таковыми у ВИЧ-инфицированных пациентов с нормальной функцией печени. Связывание лопинавира с белками плазмы у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени было несколько ниже, чем у пациентов контрольной группы (99.09 и 99.31% соответственно). Фармакокинетика лопинавира/ритонавира не изучалась у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Показания к применению:

— синдром приобретенного иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) у взрослых и детей в возрасте от 6 мес в составе комбинированной терапии.

Относится к болезням:

- [Инфекции](#)

Противопоказания:

— тяжелая печеночная недостаточность;

— одновременное применение с астемизолом, терфенадином, мидазоломом, триазоломом, цизапридом, пимозидом, алкалоидами спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ловастатином, симвастатином, препаратами зверобоя продырявленного, рифампицином, вориконазолом;

— детский возраст до 6 мес;

— повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при вирусном гепатите В и С, циррозе печени, легкой и умеренной печеночной недостаточности, повышении активности печеночных ферментов, гемофилии А и В, дислипидемии (в т.ч. гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии), у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Способ применения и дозы:

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

Взрослые

У пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию, Калетра применяется в дозе

— 400/100 мг (5 мл раствора) 2 раза/сут или

— 800/200 мг (10 мл раствора) 1 раз/сут.

У пациентов, получавших ранее антиретровирусную терапию, Калетра применяется в дозе 400/100 мг (5.0 мл раствора) 2 раза/сут. Применение Калетры 1 раз/сут не изучалось у этих больных, поэтому не рекомендуется.

Сопутствующая терапия

Применение раствора для приема внутрь Калетра в сочетании с омепразолом и ранитидином не требует коррекции дозы.

Если предполагается снижение чувствительности к лопинавиру (на основании анамнеза или лабораторных данных), то при сочетании с эфавирензом или невирапином рекомендуется увеличение дозы Калетры до 533/133 мг (6.5 мл раствора) 2 раза/сут. Калетру не следует назначать 1 раз/сут в комбинации с эфавирензом, невирапином, ампренавином или нелфинавином.

Дети

У **детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с массой тела от 7 до 15 кг** рекомендуемая доза раствора для приема внутрь составляет 12/3 мг/кг, а **с массой тела от 15 до 40 кг** - 10/2.5 мг/кг (что эквивалентно 230/57.5 мг/м²); препарат назначают 2 раза/сут во время еды; максимальная доза у **детей с массой тела более 40 кг** не должна превышать 400/100 мг (5 мл раствора) 2 раза/сут. Применение Калетры 1 раз/сут не изучалось у детей.

Врач должен рассчитывать адекватную дозу в мг для каждого ребенка в возрасте до 12 лет и определять соответствующий объем раствора. В таблице 1 содержатся рекомендации по дозированию раствора Калетры для приема внутрь в зависимости от массы тела при применении препарата без эфавиренза или невирапина у детей.

Таблица 1. Расчет дозы раствора Калетра для приема внутрь в зависимости от массы тела ребенка при применении препарата без эфавиренза или невирапина

Масса тела (кг)	Доза (мг/кг)*	Объем раствора для приема внутрь (80 мг лопинавира/20 мг ритонавира в 1 мл)
7-15 кг	12 мг/кг 2 раза/сут	
7-10 кг		1.25 мл 2 раза/сут
10-15 кг		1.75 мл 2 раза/сут
15-40 кг	10 мг/кг 2 раза/сут	
15-20 кг		2.25 мл 2 раза/сут
20-25 кг		2.75 мл 2 раза/сут
25-30 кг		3.5 мл 2 раза/сут
30-35 кг		4.0 мл 2 раза/сут
35-40 кг		4.75 мл 2 раза/сут
≥40 кг	доза для взрослого	5.0 мл 2 раза/сут

*дозу подбирают с учетом содержания лопинавира в растворе лопинавир/ритонавир (80/20 мг/мл).

Примечание: у детей в возрасте старше 12 лет рекомендации по дозированию соответствуют таковым у взрослых.

Сопутствующая терапия

Если у детей от 6 месяцев до 12 лет предполагается снижение чувствительности к лопинавиру (на основании анамнеза или лабораторных данных), то при сочетании с эфавирензом или невирапином рекомендуется увеличение дозы раствора Калетры до 13/3.25 мг/кг 2 раза/сут у детей с массой тела от 7 до 15 кг и до 11/2.75 мг/кг 2 раза/сут, если масса тела ребенка от 15 до 45 кг (примерно 300/75 мг/м²). Максимальная доза у детей с массой тела более 45 кг не должна превышать 533/133 мг 2 раза/сут. В таблице 2 содержатся рекомендации по дозированию раствора Калетра для приема внутрь в зависимости от массы тела при применении препарата в комбинации с эфавирензом или невирапином у детей.

Таблица 2. Расчет дозы раствора Калетра для приема внутрь в зависимости от массы тела ребенка при применении препарата в комбинации с эфавирензом или невирапином

Масса тела (кг)	Доза (мг/кг)*	Объем раствора для приема внутрь (80 мг лопинавира /20 мг ритонавира) в 1 мл
7-15 кг	13 мг/кг 2 раза/сут	
7-10 кг		1.5 мл 2 раза/сут
10-15 кг		2.0 мл 2 раза/сут
15-45 кг	11 мг/кг 2 раза/сут	
15-20 кг		2.5 мл 2 раза/сут
20-25 кг		3.25 мл 2 раза/сут
25-30 кг		4.0 мл 2 раза/сут
30-35 кг		4.5 мл 2 раза/сут
35-40 кг		5.0 мл 2 раза/сут
40-45 кг		5.75 мл 2 раза/сут
Более 45 кг	Взрослая доза	6.5 мл 2 раза/сут

* Дозу подбирают с учетом содержания лопинавира в растворе лопинавир/ритонавир (80/20 мг/мл).

Примечание: у детей в возрасте старше 12 лет рекомендации по дозированию соответствуют таковым у взрослых.

Рекомендации по дозированию раствора Калетра для приема внутрь в зависимости от площади поверхности тела (м²)

У **детей в возрасте от 6 мес** рекомендуемая доза раствора Калетра для приема внутрь составляет 230/57.5 мг/м² 2 раза/сут во время приема пищи. Максимальная доза - 400/100 мг 2 раза/сут. Для некоторых детей, одновременно получающих невирапин или эфавиренз, эта доза может быть недостаточна. В таких случаях возможно ее увеличение до 300/75 мг/м². Дозу отмеряют с помощью калиброванного шприца (дозатора).

Таблица 3. Рекомендации по применению раствора для приема внутрь Калетра у детей

Площадь поверхности тела* (м ²)	230/57.5 мг/м ² 2 раза/сут
до 0.25	0.7 мл (57.5/14.4 мг)
до 0.5	1.4 мл (115/28.8 мг)
до 0.75	2.2 мл (172.5/43.1 мг)
до 1	2.9 мл (230/57.5 мг)
до 1.25	3.6 мл (287.5/71.9 мг)
до 1.5	4.3 мл (345/86.3 мг)
до 1.75	5 мл (402.5/100.6 мг)

* площадь поверхности тела (ППТ) может быть рассчитана по следующей формуле: $ППТ (м^2) = \sqrt{\text{рост в см} \times \text{масса тела в кг} / 3600}$.

Побочное действие:

Взрослые

Наиболее часто у взрослых пациентов наблюдалась диарея легкой и средней степени тяжести. У $\geq 2\%$ пациентов отмечались следующие умеренно выраженные и серьезные побочные эффекты при применении Калетры.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, дисфагия.

Общие нарушения: астения, лихорадка, озноб.

Со стороны нервной системы: головная боль, бессонница, парестезии.

Психические расстройства: пониженное либидо, депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сосудистые нарушения, артериальная гипертензия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: липодистрофия, сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Инфекции: бронхит.

Со стороны эндокринной системы: гипогонадизм у мужчин, аменорея.

Со стороны обмена веществ и нарушения питания: анорексия, снижение массы тела.

Ниже перечислены побочные эффекты, наблюдавшиеся менее, чем у 2% взрослых больных, связь которых с приемом лопинавира/ритонавира очевидно не установлена.

Инфекции: гриппоподобный синдром, фурункулез, гастроэнтерит, бактериальные инфекции, средний отит, фарингит, синусит, синусит и вирусные инфекции.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные опухоли: кисты и доброкачественные опухоли кожи.

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия, лейкопения и лимфаденопатия.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции.

Со стороны эндокринной системы: синдром Кушинга и гипотиреоз.

Нарушения метаболизма и питания: авитаминоз, дегидратация, сахарный диабет, увеличение аппетита, лактацидоз, ожирение и прибавка массы тела.

Психические расстройства: нарушение сна, агитация, тревога, апатия, спутанность сознания, эмоциональная

лабильность, нервозность и нарушение мышления.

Со стороны нервной системы: амнезия, атаксия, церебральный инфаркт, судороги, головокружение, дискинезия, энцефалопатия, экстрапирамидный синдром, паралич лицевого нерва, мышечный гипертонус, мигрень, невротатия, периферический неврит, сонливость, потеря или извращение вкуса и тремор.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: шум в ушах и головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: мерцательная аритмия, инфаркт миокарда и сердцебиение, тромбоз глубоких вен, ортостатическая гипотензия, тромбоз флебит, варикозное расширение вен и васкулит.

Со стороны дыхательной системы: астма, усиление кашля, одышка, отек легких и ринит.

Со стороны пищеварительной системы: запор, сухость во рту, энтерит, энтероколит, отрыжка, эзофагит, недержание кала, гастрит, геморрагический колит, периодонтит, стоматит и язвенный стоматит, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: холангит, холецистит, гепатит, гепатомегалия, жировые отложения в печени, болезненность печени и желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: акне, алопеция, сухость кожи, экзема, эксфолиативный дерматит, отек лица, макулопапулезная сыпь, изменения структуры ногтей, зуд, себорея, изменение цвета кожи, язвы кожи, стрии и потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгии, артроз, боль в спине и остеонекроз, изменения в суставах, мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: камни в почках, нефрит.

Со стороны репродуктивной системы: нарушение эякуляции, увеличение грудных желез, гинекомастия, импотенция.

Общие симптомы: боль в грудной клетке, боль за грудиной, недомогание, общий и периферические отеки.

Изменения лабораторных показателей: увеличение содержания глюкозы, общего холестерина и билирубина, триглицеридов, мочевой кислоты, амилазы, повышение активности АСТ, АЛТ, ГГТ, снижение содержания неорганического фосфора, нейтропения.

Дети

Профиль нежелательных явлений у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет был сходным с таковым у взрослых. Чаще всего наблюдались сыпь, извращение вкуса, рвота и диарея.

Со стороны лабораторных показателей у детей наблюдались следующие изменения: увеличение содержания общего билирубина, АСТ, АЛТ, общего холестерина, амилазы, увеличение или уменьшение содержания натрия, тромбоцитопения, нейтропения.

При применении лопинавира/ритонавира были также зарегистрированы отдельные случаи гепатита, синдрома Стивенса-Джонсона, многоформной эритемы и брадиаритмии.

Передозировка:

В настоящее время клинический опыт острой передозировки лопинавиrom/ритонавиrom у людей ограничен.

Лечение. Специфического антидота не существует. Проводят мероприятия, направленные 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, может быть показано назначение активированного угля. Так как лопинавир/ритонавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, то применение диализа нецелесообразно.

Раствор Калетра для приема внутрь содержит 42.4% (объемные проценты) спирта. Случайный прием раствора у ребенка может вызвать интоксикацию алкоголем.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда потенциальная польза от приема препарата превосходит возможный риск для матери и ребенка.

При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Лопинавир/ритонавир *in vitro* и *in vivo* ингибирует изофермент CYP3A. Одновременное применение препарата Калетра и препаратов, метаболизирующихся изоферментами CYP3A (в т.ч. дигидропиридиновыми антагонистами кальция, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессантами и силденафилом) может привести к увеличению их концентраций в плазме и усилению или продлению терапевтического действия и побочных эффектов.

Риск значительного увеличения AUC (≥ 3 раза) на фоне лечения лопинавиром/ритонавиром наиболее высок при одновременном применении препаратов, активно метаболизирующихся под действием изоферментов CYP3A и подвергающихся метаболизму при первом прохождении через печень. В разделе "Противопоказания" перечислены препараты, которые нельзя сочетать с лопинавиром/ритонавиром, учитывая выраженность взаимодействия и возможность развития серьезных побочных реакций.

Лопинавир/ритонавир в терапевтических концентрациях не ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 и CYP1A2.

Установлено, что лопинавир/ритонавир *in vivo* индуцирует собственный метаболизм и вызывает повышение биотрансформации некоторых препаратов, метаболизирующихся под действием изоферментов системы цитохрома P450 и путем глюкуронирования.

Лопинавир/ритонавир метаболизируется под действием изоферментов CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира с индукторами этого изофермента может привести к снижению концентраций лопинавира в плазме и его терапевтического эффекта. Другие препараты, ингибирующие изоферменты CYP3A, могут вызвать увеличение концентрации лопинавира в плазме, хотя эти изменения не были отмечены при одновременном применении кетоконазола.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Ставудин и ламивудин

При монотерапии лопинавиром/ритонавиром или применении лопинавира/ритонавира в комбинации со ставудином и ламивудином не было отмечено изменения фармакокинетики лопинавира.

Диданозин

Диданозин рекомендуется принимать натощак. В связи с этим диданозин можно назначать вместе с лопинавиром/ритонавиром вне приема пищи или за 1 ч до или 2 ч после приема лопинавира/ритонавира.

Зидовудин и абакавир

Лопинавир/ритонавир индуцирует глюкуронирование, поэтому возможно снижение концентрации зидовудина и абакавира при одновременном применении с препаратом Калетра. Клиническое значение возможного взаимодействия неизвестно.

Тенофовир

Показано, что лопинавир/ритонавир вызывает повышение концентраций тенофовира. Механизм взаимодействия не известен. У пациентов, получающих лопинавир/ритонавир одновременно с тенофовиром, следует контролировать побочные эффекты последнего.

Все остальные

При лечении ингибиторами протеазы, особенно в комбинации с НИОТ, наблюдали повышение активности КФК, миалгии, миозит и редко рабдомиолиз.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Невирапин

У здоровых добровольцев, получавших невирапин и лопинавир/ритонавир, не наблюдалось изменения фармакокинетики лопинавира. У ВИЧ-инфицированных детей наблюдалось снижение концентрации лопинавира при одновременном применении невирапина. Полагают, что эффект невирапина у ВИЧ-позитивных взрослых может быть сходным с таковым у детей, что может привести к снижению концентрации лопинавира. Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия неизвестно.

Лопинавир/ритонавир не следует применять 1 раз/сут в комбинации с невирапином. У пациентов, у которых ранее проводилась антиретровирусная терапия или у которых имеются фенотипические или генотипические признаки значительного снижения чувствительности к ритонавиру, при сочетании с невирапином следует иметь ввиду повышение дозы лопинавира/ритонавира до 533/133 мг 2 раза/сут.

Эфавиренз

У больных, получавших ранее различные ингибиторы протеазы, при увеличении дозы лопинавира/ритонавира на 33.3% с 400/100 мг 2 раза/сут до 533/133 мг 2 раза/сут на фоне терапии эфавирензом и двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы концентрация лопинавира в плазме была сопоставимой с таковой при применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут.

У больных, получавших различные ингибиторы протеазы или имеющих фенотипические или генотипические признаки снижения чувствительности к лопинавиру, при одновременном лечении эфавирензом следует обсудить возможность увеличения дозы Калетры до 533/133 мг 2 раза/сут.

Эфавиренз и невирапин могут индуцировать активность изофермента CYP3A4 и, соответственно, снизить концентрации других ингибиторов протеазы, когда применяются в комбинации с лопинавиrom/ритонавиrom. Не рекомендуется применение лопинавира/ритонавира 1 раз/сут в комбинации с эфавирензом.

Делавирдин

Делавирдин может вызвать повышение концентраций лопинавира в плазме.

Ингибиторы протеазы

Ампренавир

Лопинавир/ритонавир может вызвать повышение концентрации ампренавир. При лечении ампренавиром в дозе 750 мг 2 раза/сут в комбинации с лопинавиrom/ритонавиrom отмечается повышение AUC и C_{min} по сравнению с таковыми при применении ампренавир в дозе 1200 мг 2 раза/сут, при этом C_{max} существенно не изменяется. Одновременная терапия лопинавиrom/ритонавиrom и ампренавиром вызывает снижение концентрации лопинавира. Лопинавир/ритонавир не следует применять 1 раз/сут в комбинации с ампренавиром.

Может потребоваться повышение дозы лопинавира/ритонавира, особенно у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию или имеющих снижение чувствительности к лопинавиру.

Фосампренавир

Показано, что сочетанное применение лопинавира/ритонавира и фосампренавир сопровождается снижением концентраций фосампренавир и лопинавира. Адекватные дозы двух препаратов при их комбинированном применении не установлены (с точки зрения безопасности и эффективности).

Индинавир

Лопинавир/ритонавир может вызвать повышение концентрации индинавира (при сочетании индинавира в дозе 600 мг 2 раза/сут с лопинавиrom/ритонавиrom отмечается снижение C_{max} и повышение C_{min} по сравнению с таковыми при применении индинавира в дозе 800 мг 3 раза/сут, при этом AUC существенно не изменяется. При применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут может потребоваться снижение дозы индинавира. Лопинавир/ритонавир не следует применять 1 раз/сут в комбинации с индинавиrom.

Нелфинавир

Лопинавир/ритонавир может вызвать повышение концентрации нелфинавира и его M8 метаболита. При одновременном применении нелфинавира в дозе 1000 мг 2 раза/сут с лопинавиrom/ритонавиrom отмечается повышение C_{min} по сравнению с таковыми при лечении нелфинавиrom в дозе 1250 мг 2 раза/сут, при этом AUC и C_{max} существенно не изменяются. Комбинация лопинавира/ритонавира с нелфинавиrom приводит к снижению концентрации лопинавира. Лопинавир/ритонавир не следует применять 1 раз/сут в комбинации с нелфинавиrom.

При назначении нелфинавира может потребоваться повышение дозы лопинавира/ритонавира, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших различные ингибиторы протеазы или имеющих пониженную чувствительность к лопинавиру.

Ритонавир

При одновременном применении лопинавира/ритонавира с ритонавиrom в дозе 100 мг 2 раза/сут наблюдалось повышение AUC лопинавира на 33% и C_{min} на 64% по сравнению с таковыми при применении только лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут.

Саквинавир

Лопинавир/ритонавир может вызвать повышение концентрации саквинавира. При одновременном применении саквинавира в дозе 800 мг 2 раза/сут с лопинавиrom/ритонавиrom отмечалось повышение AUC, C_{max} и C_{min} по сравнению с таковыми при применении саквинавира в дозе 1200 мг 3 раза/сут. При применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут может потребоваться снижение дозы саквинавира. Применение лопинавира/ритонавира в комбинации с саквинавиrom 1 раз/сут не изучалось.

Типранавир

При одновременном применении типранавира в дозе 500 мг 2 раза/сут с ритонавиром в дозе 200 мг 2 раза/сут и лопинавиром/ритонавиром в дозе 400/100 мг 2 раза/сут происходит снижение АУСи C_{\min} на 47% и 70% соответственно. Поэтому одновременное применение лопинавира/ритонавира и типранавира с низкой дозой ритонавира не рекомендуется.

Другие лекарственные средства

Антиаритмические средства (амиодарон, бепридил, лидокаин и хинидин)

Концентрации амиодарона, бепридила, лидокаина и хинидина могут повышаться при одновременном назначении с лопинавиром/ритонавиром. Следует соблюдать осторожность при комбинации препарата Калетра с вышеупомянутыми препаратами и, по возможности, контролировать их концентрации в плазме крови.

Дигоксин

При одновременном применении с ритонавиром в дозе 300 мг каждые 12 ч значительно повышается концентрация дигоксина. Следует соблюдать осторожность при применении комбинации препарата Калетра с дигоксином, а также контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке.

Антикоагулянты

Лопинавир/ритонавир может вызвать снижение концентрации *варфарина*. Рекомендуется контролировать международное нормализованное отношение (МНО).

Антидепрессанты (тразодон)

Комбинация ритонавира и тразодона может привести к повышению концентрации тразодона и развитию побочных эффектов (в т.ч. тошнота, головокружение, артериальная гипотензия, обморок). Одновременно с ингибитором изофермента СYP3A, таким как лопинавир/ритонавир, тразодон следует применять осторожно, возможно, с понижением дозы тразодона.

Противосудорожные средства

Фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин индуцируют изофермент СYP3A и могут вызвать снижение концентрации лопинавира. Лопинавир/ритонавир не следует применять 1 раз/сут в комбинации с вышеупомянутыми препаратами.

Противогрибковые средства

Сывороточные концентрации *итраконазола* и *кетоназола* могут повышаться при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Применять итраконазол и кетоназол в высоких дозах (>200 мг/сут) в комбинации с лопинавиром/ритонавиром не рекомендуется.

Ритонавир в дозе 400 мг каждые 12 ч вызвал снижение равновесной АУС *вориконазола* в среднем на 82%; соответственно не рекомендуется одновременное применение вориконазола с препаратом Калетра.

Антибактериальные средства

Лопинавир/ритонавир может вызвать умеренное повышение АУС *кларитромицина*. У пациентов с нарушением функции почек или печени целесообразно снижение дозы кларитромицина.

Антимикобактериальные средства

При одновременном применении *рифабутина* и лопинавира/ритонавира в течение 10 дней C_{\max} и АУС рифабутина (самого препарата и активного 25-О-дезацетилового метаболита) повышаются в 3.5 и 5.7 раз соответственно. С учетом этих данных при лечении лопинавиром/ритонавиром рекомендуется снижение дозы рифабутина на 75% (т.е. до 150 мг через день или 3 раза в неделю).

Учитывая значительное снижение концентрации лопинавира при одновременном применении с *рифампицином*, назначать рифампицин в комбинации с препаратом Калетра не следует. Подобная комбинация может привести к ухудшению вирусологического ответа и потенциальному развитию резистентности к лопинавиру/ритонавиру, всему классу ингибиторов протеазы или другим антиретровирусным препаратам.

Антипаразитарные средства

При лечении лопинавиром/ритонавиром возможно снижение терапевтической концентрации атовахона. Может потребоваться увеличение концентрации последнего.

ГКС

Дексаметазон может вызвать повышение активности изофермента СYP3A4 и снижение концентрации лопинавира.

Комбинация с лопинавиром/ритонавиром может привести к повышению концентрации *флутиказона* и снижению сывороточной концентрации кортизола.

Дисульфирам/метронидазол

Раствор лопинавира/ритонавира для приема внутрь содержит алкоголь, который может вызвать антабусную реакцию при одновременном применении дисульфирама и других препаратов, вызывающих подобную реакцию, таких как метронидазол.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция

Сывороточные концентрации *фелодипина*, *нифедипина* и *никардипина* могут повыситься при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Средства, улучшающие эректильную функцию

Применять *силденафил* следует осторожно в пониженных дозах (25 мг каждые 48 ч) и чаще контролировать нежелательные явления.

Применять *тадалафил* следует осторожно в пониженных дозах (не более 10 мг каждые 72 ч) и чаще контролировать нежелательные явления.

Применять *варденафил* следует осторожно в пониженных дозах (не более 2.5 мг каждые 72 ч) и чаще контролировать нежелательные явления.

Лекарственные травы

При лечении лопинавиром/ритонавиром не следует назначать *препараты, содержащие зверобой продырявленный*, так как подобная комбинация приводит к снижению концентраций лопинавира/ритонавира в плазме, к снижению терапевтической эффективности или развитию резистентности, возможно вследствие индукции CYP3A4.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Лопинавир/ритонавир может вызвать значительное повышение плазменных концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A, таких как *ловастатин* и *симвастатин*. Увеличение концентраций статинов может привести к развитию миопатии, в т.ч. рабдомиолиза, поэтому их сочетание с лопинавиром/ритонавиром не рекомендуется.

Метаболизм *аторвастатина* менее зависим от CYP3A4. При сочетании его с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось увеличение C_{max} и AUC аторвастатина в 4.7 и 5.9 раза соответственно. В сочетании с лопинавиром/ритонавиром аторвастатин следует применять в минимальных дозах.

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

Иммунодепрессанты

Концентрации *циклоспорина*, *такролимуса* и *сиролимуса* могут повышаться при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется более частый контроль концентраций иммунодепрессантов в плазме, пока их уровни в крови не стабилизируются.

Метадон

Лопинавир/ритонавир вызывает снижение концентрации метадона в плазме. Рекомендуется контроль концентрации метадона в плазме.

Пероральные контрацептивы и пластыри

Учитывая возможность снижения концентрации этинилэстрадиола в плазме при одновременном применении лопинавира/ритонавира с пероральными контрацептивами или пластырями, содержащими эстрогены, целесообразны другие или дополнительные меры контрацепции.

Клинически значимое взаимодействие не ожидается

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

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

Особые указания и меры предосторожности:

Глюкокортикостероиды

Системные кортикостероидные эффекты, включая синдром Кушинга и угнетение функции коры надпочечников, были описаны при одновременном назначении лопинавира/ритонавира с интраназальным и ингаляционным флутиказоном пропионатом. Развитие похожих симптомов при совместном использовании лопинавира/ритонавира с другими ингаляционными ГКС, которые метаболизируются сходно с флутиказоном, такими как будесонид, не может быть исключено. Особую осторожность следует соблюдать при назначении лопинавира/ритонавира с любым ингаляционным или интраназальным ГКС. Целесообразно обсудить возможность назначения другого ГКС, особенно при необходимости в длительном лечении.

Средства, улучшающие эректильную функцию

Особую осторожность следует соблюдать при применении силденафила, тадалафила или варденафила у больных, принимающих лопинавир/ритонавир, поскольку при одновременном приеме этих препаратов можно ожидать значительное повышение их концентрации в плазме и развитие побочных эффектов таких, как артериальная гипотензия и длительная эрекция.

Нарушение функции печени

Лопинавир/ритонавир в основном метаболизируются в печени. В связи с этим следует соблюдать осторожность при назначении этого препарата пациентам с нарушенной функцией печени. Применение Калетры не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что у ВИЧ-позитивных пациентов с HCV-инфекцией и легким или умеренным нарушением функции печени возможно увеличение концентрации лопинавира в плазме приблизительно на 30%, а также снижение его связывания с белками плазмы. При наличии гепатита В или С или значительного повышения активности аминотрансфераз перед началом лечения повышен риск дальнейшего их увеличения. В клинической практике зарегистрированы случаи нарушения функции печени, в т.ч. с летальным исходом. Обычно они наблюдались у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и сопутствующим хроническим гепатитом или циррозом печени, получавших различные лекарственных средства. Связь таких случаев с терапией Калетрой не установлена. В подобных ситуациях целесообразно чаще контролировать активность АСТ, АЛТ особенно в первые месяцы после назначения препарата.

Сахарный диабет/гипергликемия

В процессе постмаркетингового наблюдения у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ингибиторы протеазы, были зарегистрированы случаи развития и декомпенсации сахарного диабета и гипергликемии. В некоторых случаях приходилось назначать инсулин или пероральные гипогликемические средства или повышать их дозы. Иногда развивался диабетический кетоацидоз. У некоторых пациентов гипергликемия сохранялась после отмены ингибитора протеазы. Сообщения об этих случаях поступали в добровольном порядке, поэтому оценить их частоту и связь с применением ингибиторов протеазы не представляется возможным.

Панкреатит

У пациентов, получавших Калетру, наблюдалось развитие панкреатита, в т.ч. на фоне появления выраженной гипертриглицеридемии. Зарегистрированы случаи с летальным исходом. Связь этого нежелательного явления с применением Калетры не установлена, тем не менее, значительное повышение уровня триглицеридов является фактором риска развития панкреатита. У пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией повышен риск развития гипертриглицеридемии и панкреатита, у пациентов с панкреатитом в анамнезе повышен риск его обострения во время лечения Калетрой.

Резистентность/перекрестная резистентность

При изучении ингибиторов протеазы была зафиксирована перекрестная резистентность различной степени выраженности. В настоящее время изучается влияние лопинавира/ритонавира на эффективность последующей терапии другими ингибиторами протеазы.

Гемофилия

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

Перераспределение жира

На фоне антиретровирусной терапии наблюдалось перераспределение/накопление жира с отложением его в центральных частях тела, в области спины, шеи, появлением "горба буйвола", уменьшением жировых отложений на лице и конечностях, увеличением молочных желез и кушингоидом. Механизм и отдаленные последствия этих нежелательных явлений неизвестны. Связь их с терапией не установлена.

Повышение уровня липидов

Лечение Калетрой приводило к увеличению концентраций общего холестерина и триглицеридов. Перед началом лечения и регулярно во время терапии следует контролировать уровни триглицеридов и холестерина. При наличии

липидных нарушений показана соответствующая терапия.

Синдром восстановления иммунитета

У пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, в т.ч. с использованием препарата Калетра, наблюдалось развитие синдрома восстановления иммунитета. На фоне восстановления иммунной функции в начале комбинированной антиретровирусной терапии возможно обострение бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций (в т.ч. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus*), что может потребовать дополнительного обследования и лечения.

Применение у пожилых пациентов

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

Использование в педиатрии

Безопасность и фармакокинетика лопинавира/ритонавира у детей в возрасте менее 6 мес не установлены. У ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 6 мес до 12 лет профиль нежелательных явлений в клиническом исследовании был сходным с таковым у взрослых. Применение лопинавира/ритонавира 1 раз/сут не изучалось у детей.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Фармакокинетика лопинавира у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась. Но в связи с тем, что почечный клиренс лопинавира незначителен, не следует ожидать уменьшения общего клиренса препарата при почечной недостаточности.

При нарушениях функции печени

Калетра должна использоваться с осторожностью у пациентов с умеренной и легкой печеночной недостаточностью. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью препарат не следует назначать.

Применение в пожилом возрасте

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

Применение в детском возрасте

Безопасность и фармакокинетика лопинавира/ритонавира у детей в возрасте до 6 мес не установлены. У ВИЧ-инфицированных **детей в возрасте от 6 мес до 12 лет** профиль нежелательных явлений в клиническом исследовании был сходным с таковым у взрослых. Применение лопинавира/ритонавира 1 раз/сут не изучалось у детей.

Условия хранения:

Раствор для приема внутрь следует хранить при температуре от 2° до 8°C (в холодильнике). Срок годности – 2 года. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Kaletra>