# Калетра



## Код АТХ:

- J05AE

## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Лопинавир
- Ритонавир

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
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 магнасвит 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 сродством 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 резитентности 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 лопинавиром/ритонавиром.

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 лопинавиром/ритонавиром в зависимости от исходного генотипа и фенотипа вируса у 56 пациентов с РНК ВИЧ выше 1000 копий/мл, получавших ранее терапию нелфинавиром, индинавиром, саквинавиром или ритонавиром (исследование M98-957). В этом исследовании пациентам назначали лопинавир/ритонавир в одной из двух доз в комбинации с эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. До начала терапии $EC_{50}$ (концентрация препарата, необходимая для подавления репликации 50% вирусов) лопинавира в отношении 56 штаммов вируса была в 0.5-96 раз выше $EC_{50}$ 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 лопинавиром/ритонавиром, 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 ритонавиром 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.

$EC_{50}$ лопинавира in vitro примерно в 10 раз ниже таковой ритонавира. Таким образом, противовирусная активность комбинации лопинавира и ритонавира определяется лопинавиром.

*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×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 альфа$_1$-кислым гликопротеином, так и с альбумином, но имеет более высокое сродство к альфа$_1$-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 $^{14}C$-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±2.3% от принятой дозы лопинавира обнаруживается в моче и 82.6±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±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×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/м$^2$ 2 раза/сут и 230/57.5 мг/м$^2$ 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/м$^2$ 2 раза/сут без невирапина и в дозе 300/75 мг/м$^2$ 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×ч/мл, 8.2±2.9 и

3.4±2.1 мкг/мл после применения лопинавира/ритонавира в дозе 230/57.5 мг/м$^2$ 2 раза/сут без невирапина (n=12), а после применения препарата в дозе 300/75 мг/м$^2$ 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, мидазоламом, триазоламом, 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, ампренавиром или нелфинавиром.

**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/м$^2$); 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/м$^2$). 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 ($м^2$)*

У **детей в возрасте от 6 мес** рекомендуемая доза раствора Калетра для приема внутрь составляет 230/57.5 мг/$м^2$ 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/$м^2$. 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 ($м^2$)= квадратный корень из (рост в см × масса тела в кг/3600).

## Побочное действие:

**Взрослые**

Наиболее часто у взрослых пациентов наблюдалась диарея легкой и средней степени тяжести. У ≥ 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, сиаладенит, 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, ажитация, 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, невропатия, 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, тромбофлебит, 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 лопинавиром/ритонавиром 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.

Эвафиренз и невирапин могут индуцировать активность изофермента CYP3A4 и, соответственно, снизить концентрации других ингибиторов протеазы, когда применяются в комбинации с лопинавиром/ритонавиром. Не рекомендуется применение лопинавира/ритонавира 1 раз/сут в комбинации с эвафирензом.

*Делавирдин*

Делавирдин может вызвать повышение концентраций лопинавира в плазме.

***Ингибиторы протеазы***

*Ампренавир*

Лопинавир/ритонавир может вызвать повышение концентрации ампренавира. При лечении ампренавиром в дозе 750 мг 2 раза/сут в комбинации с лопинавиром/ритонавиром отмечается повышение AUC и $C_{min}$ по сравнению с таковыми при применении ампренавира в дозе 1200 мг 2 раза/сут, при этом $C_{max}$ существенно не изменяется. Одновременная терапия лопинавиром/ритонавиром 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 фосампренавира сопровождается снижением концентраций фосампренавира 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 лопинавиром/ритонавиром 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 индинавиром.

*Нелфинавир*

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

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 ритонавиром 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 лопинавиром/ритонавиром 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 саквинавиром 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 AUCи $C_{min}$ 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 CYP3A, таким как лопинавир/ритонавир, тразодон следует применять осторожно, возможно, с понижением дозы тразодона.

*Противосудорожные средства*

*Фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин* индуцируют изофермент CYP3A 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 кетоконазола* могут повышаться при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Применять итраконазол и кетоконазол в высоких дозах (>200 мг/сут) в комбинации с лопинавиром/ритонавиром не рекомендуется.

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

*Антибактериальные средства*

Лопинавир/ритонавир может вызвать умеренное повышение AUC *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 AUC рифабутина (самого препарата и активного 25-O-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 CYP3A4 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 мгкаждые 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 каждые72 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 значимоговзаимодействия 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, триметоприм/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 лопинвиром/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 лопинвиром/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 дое 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