Калетра (таблетки)



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:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, овальные, с выдавленным на одной стороне логотипа компании Эбботт и "AL".

	1 таб.
лопинавир	200 мг
ритонавир	50 мг

Вспомогательные вещества: коповидон K28 - 853.8 мг, сорбитана лаурат - 83.9 мг, кремния диоксид коллоидный - 12 мг; второй слой - натрия стеарилфумарат - 12.3 мг, кремния диоксид коллоидный - 8 мг.

Состав пленочной оболочки: краситель опадрай красный - 22 мг (гипромеллоза 6 mPa - 58.26%, титана диоксид - 10.32%, макрогол 400 - 9.03%, гипролоза - 5.78%, гипромеллоза 15 mPa - 5.78%, тальк - 4.11%, кремния диоксид коллоидный - 0.15%, макрогол 3350 - 1.62%, краситель железа оксид (E172) - 4.8%, полисорбат 80 - 0.15%).

120 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - 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.

Вирусологический ответ на терапию лопинавиром/ритонавиром изменялся в присутствии трех и более из перечисленных далее аминокислотных замен в гене протеазы ВИЧ: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, M36I, I54L/T/V, 184V, G48V, L33F, 147V, 82A/C/F/S/T.

Клиническое значение снижения чувствительности к лопинавиру in vitro изучали на основании вирусологического ответа на терапию лопинавиром/ритонавиром в зависимости от исходного генотипа и фенотипа вируса у 56 пациентов с РНК ВИЧ выше 1000 копий/мл, получавших ранее терапию нелфинавиром, индинавиром, саквинавиром или ритонавиром (исследование M98-957). В этом исследовании 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.

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} составила 9.8±3.7 мкг/мл и достигалась примерно через 4 ч после приема.

Средняя остаточная 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 однократном приеме таблеток лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг с пищей AUC и C_{max} значительно не изменялись по сравнению с таковыми при приеме препарата натощак. AUC увеличивается при приеме таблеток вместе с пищей с умеренным содержанием жира (500-682 ккал, 23-25% калорийности за счет жира) и высоким содержанием жира (872 ккал, 56% калорийности за счет жира) на 26.9% и 18.9% соответственно по сравнению с приемом натощак. C_{max} увеличивается на 17.6 % при приеме таблеток с умеренно жирной пищей, высокое содержание жира в пище существенно не изменяет C_{max}. Поэтому таблетки лопинавир/ритонавир можно применять независимо от приема пищи.

Распределение

В равновесном состоянии 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 Р450 гепатоцитов почти исключительно под воздействием изофермента CYP3A. Ритонавир представляет собой мощный ингибитор изофермента CYP3A, ингибирует метаболизм лопинавира, что обеспечивает увеличение концентрации лопинавира в плазме крови. Было обнаружено 13 окислительных метаболитов лопинавира в плазме крови человека, 4-оксо и 4-гидроксиметаболитные изомерные пары являются основными метаболитами, обладающими противовирусной активностью. После однократного приема 400/100 мг лопинавира/ритонавира, меченого ^{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 многократного приема 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 800/200 мг применяли 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. Остаточная 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.

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 умеренныммм 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 иммунного дефицита человека (ВИЧ-инфекция) у взрослых и детей в возрасте от 3 лет 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 3 лет (детям в возрасте от 6 мес до 3 лет назначают препарат в лекарственной форме - раствор для приема внутрь);

— 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:

Таблетки следует принимать внутрь, независимо от приема пищи; проглатывать целиком, их нельзя жевать или разламывать.

Взрослые

Для *пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию*, рекомендуемая доза препарата Калетра составляет 400/100 мг (2 таб.) 2 раза/сут или 800/200 мг (4 таб.) 1 раз/сут.

Для *пациентов, получавших ранее антиретровирусную терапию*, рекомендуемая доза препарата Калетра составляет 400/100 мг (2 таб.) 2 раза/сут. Применение препарата 1 раз/сут у этих пациентов не изучалось, поэтому не рекомендуется.

Сопутствующая терапия

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

В сочетании с эфавирензом, невирапином, ампренавиром, нелфинавиром таблетки Калетра можно применять в дозе 400/100 мг (2 таб.) 2 раза/сут без коррекции дозы. При одновременном приеме с данными препаратами таблетки Калетра не следует назначать 1 раз/сут.

Дети

У **детей с массой тела 40 кг и более** (или с площадью поверхности тела >1.3 м^2) таблетки Калетра применяют в дозе 400/100 мг (2 таб.) 2 раза/сут. У **детей с массой тела ≤40 кг** (или с площадью поверхности тела <1.3 м^2) рекомендуется применять раствор Калетра для приема внутрь. Применение таблеток Калетра 1 раз/сут у детей не изучалось.

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

У ≥ 2% пациентов, принимавших лопинавир/ритонавир отмечались следующие умеренно выраженные и серьезные побочные эффекты.

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: 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, общего холестерина, амилазы, повышение активности АСТ, АЛТ, тромбоцитопения, нейтропения, увеличение или уменьшение содержания натрия.

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.

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 подвергаются 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 под действием изоферментов системы цитохрома Р450 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 сочетании с 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.

Зидовудин и абакавир

Лопинавир/ритонавир индуцирует глюкуронирование, поэтому возможно снижение концентрации зидовудина и абакавира. 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 НИОТ

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.

Эфавиренз

Увеличение дозы таблеток лопинавира/ритонавира до 600/150 мг (3 таб) 2 раза/сут в комбинации с эфавирензом приводит к увеличению концентрации лопинавира в плазме крови на 36% и ритонавира от 56 до 92% по сравнению с приемом таблеток лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут без эфавиренза.

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.

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 назначении 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 М8 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.

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 назначении 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 AUC и 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.

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

Под влиянием лопинавира/ритонавира концентрации *фенирамина, хинидина, эритромицина, кларитромицина* могут повыситься с последующим удлинением интервала QT и развитим побочных явлений со стороны сердца. Необходимо с особой осторожностью назначать лопинавир/ритонавир вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Противоопухолевые средства

При одновременном применении с ритонавиром/лопинавиром могут повыситься концентрации в плазме таких противоопухолевых препаратов, как *винкристин и винбластин*, с последующим потенциальным увеличением частоты неблагоприятных явлений, которые характерны для этих препаратов.

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 CYP3A4 и могут вызвать снижение концентрации лопинавира. Лопинавир/ритонавир не следует назначать 1 раз/сут в комбинации с фенобарбиталом, фенитоином или карбамазепином. Одновременное применение фенитоина и лопинавира/ритонавира может сопровождаться умеренным снижением равновесной концентрации фенитоина, поэтому следует мониторировать концентрацию фенитоина в плазме при приеме с ритонавиром/лопинавиром.

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 39%; 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 при одновременном приеме с

лопинавиром/ритонавиром.

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). Может потребоваться дополнительное снижение дозы.

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.

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 CYP3A4, 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.

Розувастатин и аторвастатин, метаболизм которых менее зависим от фермента CYP3A4, вместе с ритонавиром/лопинавиром следует применять с осторожностью в минимальных дозах . При приеме в сочетании с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось увеличение C_{max} и AUC аторвастатина в 4.7 и 5.9 раза соответственно,что увеличивает риск серьезных побочных реакций миопатии и рабдомиолиза.

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, 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. 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.

Антимикобактериальные средства

Назначение рифампицина одновременно с ритонавиром/лопинавиром сопровождается дозозависимым снижением концентрации лопинавира в плазме по сравнению с применением лопинавира/ритонавира в стандартной дозе 400/100 мг без рифампицина. Повышение уровня АЛТ и АСТ наблюдалось при приеме лопинавира/ритонавира в более высоких дозах в сочетании с рифампицином. При одновременном приеме с рифампицином лопинавир/ритонавир следует назначать в стандартной дозе, по крайней мере, в течение 10 дней до назначения рифампицина, только после этого возможно дальнейшее титрование дозы лопинавира/ритонавира в сторону увеличения. Необходимо тщательно контролировать функцию печени.

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 лопинавира/ритонавира 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 избыточную лекарственную терапию. 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. 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.

Остеонекроз

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

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

У пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

При нарушениях функции печени

Калетра должна использоваться с осторожностью у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Рекомендуемой начальной дозой у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью является 400/100 мг (3 капс.) 2 раза/сут во время еды. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью препарат не следует назначать.

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Применение в детском возрасте

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.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Kaletra_tabletki