МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П013751/02-260321
СОГЛАСОВАНО

Калетра®
наименование лекарственного препарата

Раствор для приема внутрь, 80 мг + 20 мг/мл
лекарственная форма, дозировка

Эйсика Куинборо Лимитед, Соединенное Королевство/ ЭббВи Инк., США
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 260321 _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие ***Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и в рамках пострегистрационного применения, у***	**Побочное действие** Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с терапией препаратом Калетра® во время клинических

взрослых и детей

Частота нежелательных реакций приведена с учетом всех зафиксированных нежелательных явлений умеренной и сильной интенсивности, независимо от индивидуальной оценки достоверности причинно-следственной связи. Нежелательные реакции приведены согласно системно-органным классам. В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100) и частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным, полученным в ходе постмаркетингового наблюдения).

Таблица 5. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и в рамках пострегистрационного применения, у взрослых и детей

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто Часто	Инфекции верхних дыхательных путей Инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки, в

исследований, были диарея, тошнота, рвота, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. Диарея, тошнота и рвота могут возникнуть в начале лечения, в то время как гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия могут возникнуть позже.

Важно отметить, что случаи панкреатита были зарегистрированы у пациентов, принимающих препарат Калетра®, включая пациентов, у которых развилась гипертриглицеридемия. Кроме того, были зарегистрированы редкие случаи удлинения интервала PR в ходе лечения препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»)

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и в рамках пострегистрационного применения, у взрослых и детей

Частота нежелательных реакций приведена с учетом всех зафиксированных нежелательных явлений умеренной и сильной интенсивности, независимо от индивидуальной оценки достоверности причинно-следственной связи. Нежелательные реакции приведены согласно системно-органным классам. В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности: очень часто (≥ 1/10), часто

		том числе целлюлит, фолликулит и фурункулез
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия, лейкопения, нейтропения, лимфаденопатия
Наршуения со стороны иммунной системы	Часто Нечасто	Реакции гиперчувствительности, в том числе крапивница и ангионевротический отек Синдром восстановления иммунитета
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Гипогонадизм
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто Нечасто	Нарушения, связанные с повышением глюкозы в крови, включая сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, снижение массы тела, снижение аппетита Повышение массы тела, повышение аппетита

(≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000) и частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным, полученным в ходе постмаркетингового наблюдения).

Таблица 5. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и в рамках пострегистрационного применения, у взрослых и детей

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто Часто	Инфекции верхних дыхательных путей Инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки, в том числе целлюлит, фолликулит и фурункулез
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия, лейкопения, нейтропения, лимфаденопатия

Нарушения психики	Часто Нечасто	Тревожность Необычные сновидения, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Часто Нечасто	Головная боль (в том числе мигрень), нейропатия (в том числе периферическая нейропатия), головокружение, бессонница. Цереброваскулярные нарушения, судороги, дисгевзия, агевзия, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Шум в ушах, вестибулярное головокружение
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Атеросклероз, инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада, недостаточность трехстворчатого клапана

Наршуения со стороны иммунной системы	Часто Нечасто	Реакции гиперчувствительности, в том числе крапивница и ангионевротический отек Синдром восстановления иммунитета
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Гипогонадизм
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто Нечасто	Нарушения, связанные с повышением глюкозы в крови, включая сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, снижение массы тела, снижение аппетита Повышение массы тела, повышение аппетита
Нарушения психики	Часто Нечасто	Тревожность Необычные сновидения, снижение либидо

Нарушения со стороны сосудов	Часто Нечасто	Артериальная гипертензия Тромбоз глубоких вен
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто Часто Нечасто	Диарея, тошнота Панкреатит, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, колит, боль в животе (верхних и нижних отделах), вздутие живота, диспепсия, геморрой, метеоризм Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе язвенная болезнь желудка и кишечника), дуоденит, гастрит, ректальное кровотечение, стоматит, язвы слизистой оболочки полости рта, недержание кала, запор, сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гепатит, в том числе повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-

Нарушения со стороны нервной системы	Часто Нечасто	Головная боль (в том числе мигрень), нейропатия (в том числе периферическая нейропатия), головокружение, бессонница. Цереброваскулярные нарушения, судороги, дисгевзия, агевзия, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Шум в ушах, вестибулярное головокружение
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Атеросклероз, инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада, недостаточность трехстворчатого клапана
Нарушения со стороны сосудов	Часто Нечасто	Артериальная гипертензия Тромбоз глубоких вен
Нарушения со	Очень часто	Диарея, тошнота

		глутамилтранспептидазы (ГГТП)
	Нечасто	Стеатоз печени, гепатомегалия, холангит, гипербилирубинемия
	Частота неизвестна	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Сыпь, в том числе макулопапулезная, дерматит, в том числе экзема и себорея, усиленное потоотделение в ночное время, зуд
	Нечасто	Алопеция, капиллярит, васкулит
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Миалгия, скелетно-мышечная боль, в том числе артралгия и боль в спине, мышечная слабость, спазмы мышц
	Нечасто	Рабдомиолиз, остеонекроз
Нарушения со стороны почек и мочевыводя	Нечасто	Снижение клиренса креатинина, нефрит, гематурия
стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Панкреатит, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, колит, боль в животе (верхних и нижних отделах), вздутие живота, диспепсия, геморрой, метеоризм
	Нечасто	Желудочно-кишечное кровотечение (в том числе язвенная болезнь желудка и кишечника), дуоденит, гастрит, ректальное кровотечение, стоматит, язвы слизистой оболочки полости рта, недержание кала, запор, сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гепатит, в том числе повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)
	Нечасто	Желтуха, стеатоз печени, гепатомегалия, холангит, гипербилирубинемия

щих путей		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Часто	Эректильная дисфункция, аменорея, меноррагия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Слабость, включая астению

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром Кушинга был отмечен у пациентов, получающих ритонавир и принимающих интраназально или ингаляционно флутиказона пропионат. Данный эффект потенциально может иметь место и в случае применения других кортикостероидов, метаболизирующихся посредством Р450, например, будесонидом.

Повышение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миозит, а также в редких случаях рабдомиолиз были зафиксированы при лечении ингибиторами протеаз, особенно в сочетании с

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто Нечасто Частота неизвестна	Сыпь, в том числе макулопапулезная, дерматит, в том числе экзема и себорея, усиленное потоотделение в ночное время, зуд Алопеция, капиллярит, васкулит Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто Нечасто	Миалгия, скелетно-мышечная боль, в том числе артралгия и боль в спине, мышечная слабость, спазмы мышц Рабдомиолиз, остеонекроз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто Частота неизвестна	Снижение клиренса креатинина, нефрит, гематурия Нефролитиаз
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Часто	Эректильная дисфункция, аменорея, меноррагия

нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Метаболические показатели

Вес, а также концентрации липидов и глюкозы в плазме крови могут повыситься во время антиретровирусной терапии.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунным дефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) могут возникнуть бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как диффузный токсический зоб), время начала которых, однако, более вариабельно – заболевание может начаться через продолжительный срок после начала лечения.

Были отмечены случаи остеонекроза, в особенности у пациентов с факторами риска в анамнезе, прогрессирующей ВИЧ-инфекцией или после продолжительного применения антиретровирусной терапии. Частота их возникновения неизвестна.

Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Слабость, включая астению

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром Кушинга был отмечен у пациентов, получающих ритонавир и принимающих интраназально или ингаляционно флутиказона пропионат. Данный эффект потенциально может иметь место и в случае применения других кортикостероидов, метаболизирующихся посредством Р450 3А, например, будесонидом.

Повышение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миозит, а также в редких случаях рабдомиолиз были зафиксированы при лечении ингибиторами протеаз, особенно в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Метаболические показатели

Вес, а также концентрации липидов и глюкозы в плазме крови могут повыситься во время антиретровирусной терапии.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунным дефицитом во время начала комбинированной

Пострегистрационный опыт применения *Дети* У детей в возрасте 14 дней и старше профиль безопасности идентичен профилю безопасности у взрослых (см. Таблицу 5).	антиретровирусной терапии (кАРТ) могут возникнуть бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса, аутоиммунный гепатит), время начала которых, однако, более вариабельно – заболевание может начаться через продолжительный срок после начала лечения. Были отмечены случаи остеонекроза, в особенности у пациентов с факторами риска в анамнезе, прогрессирующей ВИЧ-инфекцией или после продолжительного применения антиретровирусной терапии. Частота их возникновения неизвестна. ***Пострегистрационный опыт применения*** *Дети* У детей в возрасте 14 дней и старше профиль безопасности идентичен профилю безопасности у взрослых (см. Таблицу 5).
Особые указания *Пациенты с сопутствующими заболеваниями* ***Нарушение функции печени*** Безопасность и эффективность препарата Калетра® не была установлена у пациентов со значительными нарушениями	**Особые указания** *Пациенты с сопутствующими заболеваниями* ***Нарушение функции печени*** Безопасность и эффективность препарата Калетра® не была установлена у пациентов со значительными нарушениями

функции печени. Препарат Калетра® противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).	функции печени. Препарат Калетра® противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).
Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально опасных для жизни нежелательных реакций со стороны печени. При проведении сопутствующей противовирусной терапии гепатитов В и С необходимо следовать указаниям инструкций по применению соответствующих препаратов.	Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально опасных для жизни нежелательных реакций со стороны печени. При проведении сопутствующей противовирусной терапии гепатитов В и С необходимо следовать указаниям инструкций по применению соответствующих препаратов.
У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая пациентов с хроническим активным гепатитом, чаще развиваются нарушения функции печени на фоне комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны наблюдаться в соответствии со стандартной клинической практикой. В случае ухудшения или обострения заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть необходимость прерывания или прекращения лечения.	У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая пациентов с хроническим активным гепатитом, чаще развиваются нарушения функции печени на фоне комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны наблюдаться в соответствии со стандартной клинической практикой. В случае ухудшения или обострения заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть необходимость прерывания или прекращения лечения.
Сообщалось о повышении уровня трансаминаз с повышением или без повышения концентрации билирубина у ВИЧ-1 моноинфицированных пациентов и у лиц, получавших профилактическое лечение после интенсивного курса лечения	Сообщалось о повышении уровня трансаминаз с повышением или без повышения концентрации билирубина у ВИЧ-1 моноинфицированных пациентов и у лиц, получавших профилактическое лечение после интенсивного курса лечения

через 7 дней после начала терапии лопинавиром/ритонавиром в сочетании с другими антиретровирусными препаратами. В некоторых случаях нарушения функции печени носили тяжелый характер.	через 7 дней после начала терапии лопинавиром/ритонавиром в сочетании с другими антиретровирусными препаратами. В некоторых случаях нарушения функции печени носили тяжелый характер.
До начала лечения лопинавиром/ритонавиром должны быть проведены соответствующие лабораторные исследования. За такими пациентами следует установить тщательный контроль во время лечения.	До начала лечения лопинавиром/ритонавиром должны быть проведены соответствующие лабораторные исследования. За такими пациентами следует установить тщательный контроль во время лечения.
Нарушение функции почек	***Нарушение функции почек***
Применение препарата Калетра® в лекарственной форме раствор для приема внутрь противопоказано у пациентов с почечной недостаточностью.	Применение препарата Калетра® в лекарственной форме раствор для приема внутрь противопоказано у пациентов с почечной недостаточностью.
Поскольку почечный клиренс лопинавира и ритонавира незначителен, у пациентов с почечной недостаточностью не ожидается увеличение их плазменной концентрации. Так как лопинавир и ритонавир активно связываются с белками плазмы крови, маловероятно, что они будут значительно удаляться при гемодиализе или перитонеальном диализе.	Поскольку почечный клиренс лопинавира и ритонавира незначителен, у пациентов с почечной недостаточностью не ожидается увеличение их плазменной концентрации. Так как лопинавир и ритонавир активно связываются с белками плазмы крови, маловероятно, что они будут значительно удаляться при гемодиализе или перитонеальном диализе.
Панкреатит	***Гемофилия***
Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, получавших препарат Калетра®, включая пациентов, у которых развилась гипертриглицеридемия. В большинстве случаев у пациентов в	Сообщалось об усилении кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз у пациентов с гемофилией типа А и В, получавших лечение ингибиторами протеазы. Некоторые

анамнезе присутствовал панкреатит и (или) сопутствующее лечение другими лекарственными средствами, связанными с развитием панкреатита. Выраженное повышение концентрации триглицеридов является фактором риска развития панкреатита. Пациенты с ВИЧ-инфекцией поздней стадии могут иметь более высокий риск повышения концентрации триглицеридов и развития панкреатита. Возможность развития панкреатита необходимо иметь в виду при появлении клинических симптомов (тошнота, рвота, боль в животе) или отклонений лабораторных показателей от нормы (повышение активности липазы или амилазы в сыворотке). Пациенты с перечисленными признаками или симптомами должны пройти дополнительное обследование, а в случае подтверждения диагноза панкреатита лечение препаратом Калетра® следует приостановить (см. раздел «Побочное действие»). ***Синдром восстановления иммуннитета*** У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может развиться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что ведет к серьезным клинически	пациенты дополнительно применяли фактор VIII. В более чем половине зарегистрированных случаев лечение ингибиторами протеазы было продолжено или возобновлено после приостановки лечения. Была установлена причинно-следственная связь, хотя ее механизм остается невыясненным. Пациентов с гемофилией необходимо предупредить о вероятности усиления кровотечений. ***Панкреатит*** Сообщалось о случаях панкреатита у пациентов, получавших препарат Калетра®, включая пациентов, у которых развилась гипертриглицеридемия. В большинстве случаев у пациентов в анамнезе присутствовал панкреатит и (или) сопутствующее лечение другими лекарственными средствами, связанными с развитием панкреатита. Выраженное повышение концентрации триглицеридов является фактором риска развития панкреатита. Пациенты с ВИЧ-инфекцией поздней стадии могут иметь более высокий риск повышения концентрации триглицеридов и развития панкреатита. Возможность развития панкреатита необходимо иметь в виду при появлении клинических симптомов (тошнота, рвота, боль в животе) или отклонений лабораторных показателей от нормы

значимым состояниям или усугублению симптомов. Такие реакции обычно наблюдаются в первые несколько недель или месяцев после начала КАРТ. В качестве примера можно привести цитомегаловирусный ретинит, диссеминированные и (или) локализованные микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci.* Следует дополнительно оценить любые воспалительные симптомы и при необходимости назначить лечение. Также на фоне синдрома восстановления иммунитета сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса). Однако время до наступления таких нарушений варьирует, и они могут развиться много месяцев спустя после начала лечения. ***Остеонекроз*** Хотя этиология считается многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с ВИЧ-инфекцией поздней стадии и (или) получающих в течение длительного времени комбинированную антиретровирусную терапию (КАРТ). Пациентам следует обратиться к врачу в случае появления ломоты, боли или скованности в суставах и при	(повышение активности липазы или амилазы в сыворотке). Пациенты с перечисленными признаками или симптомами должны пройти дополнительное обследование, а в случае подтверждения диагноза панкреатита лечение препаратом Калетра® следует приостановить (см. раздел «Побочное действие»). ***Синдром восстановления иммуннитета*** У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может развиться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что ведет к серьезным клинически значимым состояниям или усугублению симптомов. Такие реакции обычно наблюдаются в первые несколько недель или месяцев после начала КАРТ. В качестве примера можно привести цитомегаловирусный ретинит, диссеминированные и (или) локализованные микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci.* Следует дополнительно оценить любые воспалительные симптомы и при необходимости назначить лечение. Также на фоне синдрома восстановления иммунитета сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний (таких как

затруднении движения. ***Удлинение интервала PR*** Ритонавир/лопинавир может вызывать умеренное бессимптомное удлинение интервала PR у некоторых здоровых взрослых добровольцев. Сообщалось о редких случаях атриовентрикулярной блокады 2-й и 3-й степени у пациентов, получающих ритонавир/лопинавир, с сопутствующими органическими заболеваниями сердца и существующими ранее отконениями со стороны проводящей системы сердца, или у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые удлиняют интервал PR (например, верапамил и атазанавир). Таким пациентам препарат Калетра® следует назначать с осторожностью. ***Масса тела и показатели обмена веществ*** На фоне антиретровирусной терапии может увеличиваться масса тела, концентрация липидов и глюкозы в плазме крови. Такие изменения частично могут быть связаны с контролем заболевания и образом жизни. Существуют значимые свидетельства влияния лечения на увеличение концентрации липидов. Однако убедительных данных о связи увеличения массы тела с каким-либо конкретным лечением нет. Мониторинг концентрации	болезнь Грейвса, аутоимунный гепатит). Однако время до наступления таких нарушений варьирует, и они могут развиться много месяцев спустя после начала лечения. ***Остеонекроз*** Хотя этиология считается многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с ВИЧ-инфекцией поздней стадии и (или) получающих в течение длительного времени комбинированную антиретровирусную терапию (КАРТ). Пациентам следует обратиться к врачу в случае появления ломоты, боли или скованности в суставах и при затруднении движения. ***Удлинение интервала PR*** Ритонавир/лопинавир может вызывать умеренное бессимптомное удлинение интервала PR у некоторых здоровых взрослых добровольцев. Сообщалось о редких случаях атриовентрикулярной блокады 2-й и 3-й степени у пациентов, получающих ритонавир/лопинавир, с сопутствующими органическими заболеваниями сердца и существующими ранее отконениями со стороны проводящей системы сердца, или у

липидов и глюкозы в плазме крови необходимо проводить в соответствии с разработанными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клинической необходимостью.	пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые удлиняют интервал PR (например, верапамил и атазанавир). Таким пациентам препарат Калетра® следует назначать с осторожностью.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	***Масса тела и показатели обмена веществ***
Препарат Калетра® содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Вероятнее всего, препарат Калетра® повышает концентрации в плазме препаратов, метаболизируемых преимущественно CYP3A. Повышение концентрации одновременно назначаемых препаратов в плазме может привести к усилению или продлению их терапевтического действия и развитию нежелательных явлений (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	На фоне антиретровирусной терапии может увеличиваться масса тела, концентрация липидов и глюкозы в плазме крови. Такие изменения частично могут быть связаны с контролем заболевания и образом жизни. Существуют значимые свидетельства влияния лечения на увеличение концентрации липидов. Однако убедительных данных о связи увеличения массы тела с каким-либо конкретным лечением нет. Мониторинг концентрации липидов и глюкозы в плазме крови необходимо проводить в соответствии с разработанными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клинической необходимостью.
Мощные ингибиторы CYP3A4, такие как ингибиторы протеазы, могут усиливать действие бедаквилина, что потенциально может увеличить риск развития побочных реакций, связанных с бедаквилином. Таким образом, применения бедаквилина одновременно с лопинавиром/ритонавиром следует избегать. Тем не менее, если ожидаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск, следует проявлять осторожность при	***Взаимодействие с другими лекарственными препаратами***
	Препарат Калетра® содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Вероятнее всего, препарат Калетра® повышает

одновременном применении бедаквилина с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и инструкцию по применению для бедаквилина). Совместное применение деламанида с мощными ингибиторами CYP3A (такими как лопинавир/ритонавир) может усиливать действие метаболита деламанида, который, как известно, может удлинять интервал QTc. В связи с этим при одновременном применении деламанида и лопинавира/ритонавира требуется очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и инструкцию по применению для деламанида). Сообщалось об угрожающих жизни реакциях и смертельных исходах по причине лекарственных взаимодействий у пациентов, получавших одновременно колхицин и мощные ингибиторы CYP3A, такие как ритонавир. Применение препарата Калетра® одновременно с колхицином, пациентам с нарушением функции почек или печени, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими	концентрации в плазме препаратов, метаболизируемых преимущественно CYP3A. Повышение концентрации одновременно назначаемых препаратов в плазме может привести к усилению или продлению их терапевтического действия и развитию нежелательных явлений (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Мощные ингибиторы CYP3A4, такие как ингибиторы протеазы, могут усиливать действие бедаквилина, что потенциально может увеличить риск развития побочных реакций, связанных с бедаквилином. Таким образом, применения бедаквилина одновременно с лопинавиром/ритонавиром следует избегать. Тем не менее, если ожидаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск, следует проявлять осторожность при одновременном применении бедаквилина с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и инструкцию по применению для бедаквилина). Совместное применение деламанида с мощными ингибиторами CYP3A (такими как лопинавир/ритонавир) может усиливать

лекарственными средствами»). Прием препарата Калетра® в сочетании со следующими лекарственными препаратами: ▪ Тадалафил: не рекомендуется назначать для лечения легочной артериальной гипертензии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); ▪ Риоцигуат: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); ▪ Ворапаксар: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); ▪ Фузидовая кислота: не рекомендуется назначать при инфекционных заболеваниях костей и суставов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); ▪ Салметерол: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); ▪ Ривароксабан: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с	действие метаболита деламанида, который, как известно, может удлинять интервал QTc. В связи с этим при одновременном применении деламанида и лопинавира/ритонавира требуется очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и инструкцию по применению для деламанида). Сообщалось об угрожающих жизни реакциях и смертельных исходах по причине лекарственных взаимодействий у пациентов, получавших одновременно колхицин и мощные ингибиторы CYP3A, такие как ритонавир. Применение препарата Калетра® одновременно с колхицином, пациентам с нарушением функции почек или печени, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Прием препарата Калетра® в сочетании со следующими лекарственными препаратами: ▪ Тадалафил: не рекомендуется назначать для лечения легочной артериальной гипертензии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); ▪ Риоцигуат: не рекомендуется назначать вместе с

другими лекарственными средствами»). Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Калетра® с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина. Следует проявлять осторожность и назначать более низкие дозы при одновременном применении препарата Калетра® и розувастатина. При необходимости проведения лечения ингибитором редуктазы ГМГ-КоА рекомендуется назначать правастатин или флувастатин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). *Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)* Следует с осторожностью применять силденафил или тадалафил для лечения эректильной дисфункции у пациентов, принимающих препарат Калетра®. Одновременное применение этих лекарственных средств с препаратом Калетра® может сопровождаться существенным повышением их концентрации и появлением нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение аванафила или	препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); ▪ Ворапаксар: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); ▪ Фузидовая кислота: не рекомендуется назначать при инфекционных заболеваниях костей и суставов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); ▪ Салметерол: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); ▪ Ривароксабан: не рекомендуется назначать вместе с препаратом Калетра® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Калетра® с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина. Следует проявлять осторожность и назначать более низкие дозы при одновременном применении препарата Калетра® и розувастатина. При необходимости

варденафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение силденафила с препаратом Калетра® противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел «Противопоказания»). Особую осторожность следует проявлять при применении препарата Калетра® и лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT, таких как хлорфенирамин, хинидин, эритромицин и кларитромицин. В действительности, прием препарата Калетра® может привести к увеличению концентрации одновременно принимаемых препаратов и увеличению частоты развития нежелательных реакций со стороны сердца, вызванных применением этих препаратов. В доклинических исследованиях препарата Калетра® сообщалось о нежелательных реакциях со стороны сердца, поэтому потенциальное воздействие на сердце препарата Калетра® не может быть полностью исключено (см. раздел «Побочное действие»). Совместное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется. Рифампицин в сочетании с препаратом Калетра® приводит к выраженному снижению концентрации лопинавира, что может значительно уменьшить терапевтический эффект лопинавира. Достаточное действие лопинавира/ритонавира может	проведения лечения ингибитором редуктазы ГМГ-КоА рекомендуется назначать правастатин или флувастатин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). *Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)* Следует с осторожностью применять силденафил или тадалафил для лечения эректильной дисфункции у пациентов, принимающих препарат Калетра®. Одновременное применение этих лекарственных средств с препаратом Калетра® может сопровождаться существенным повышением их концентрации и появлением нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение аванафила или варденафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение силденафила с препаратом Калетра® противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел «Противопоказания»). Особую осторожность следует проявлять при применении препарата Калетра® и лекарственных средств, вызывающих

быть достигнуто с увеличением дозы препарата Калетра®, но это также связано с повышенным риском токсического поражения печени и желудочно-кишечного тракта. За исключением крайней необходимости, такие препараты не следует назначать одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Не рекомендуется одновременное применение препарата Калетра® с флутиказоном или другими глюкокортикостероидами, которые метаболизируются CYP3A4, такими как будесонид, триамцинолон, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). ***Другое*** Препарат Калетра® не излечивает ВИЧ-инфекцию или СПИД. Несмотря на установленное существенное снижение риска передачи инфекции половым путем на фоне эффективной вирусной супрессии во время антиретровирусной терапии, остаточный риск не может быть исключен. С целью предотвращения передачи инфекции необходимо соблюдать меры предосторожности в соответствии с национальными	удлинение интервала QT, таких как хлорфенирамин, хинидин, эритромицин и кларитромицин. В действительности, прием препарата Калетра® может привести к увеличению концентрации одновременно принимаемых препаратов и увеличению частоты развития нежелательных реакций со стороны сердца, вызванных применением этих препаратов. В доклинических исследованиях препарата Калетра® сообщалось о нежелательных реакциях со стороны сердца, поэтому потенциальное воздействие на сердце препарата Калетра® не может быть полностью исключено (см. раздел «Побочное действие»). Совместное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется. Рифампицин в сочетании с препаратом Калетра® приводит к выраженному снижению концентрации лопинавира, что может значительно уменьшить терапевтический эффект лопинавира. Достаточное действие лопинавира/ритонавира может быть достигнуто с увеличением дозы препарата Калетра®, но это также связано с повышенным риском токсического поражения печени и желудочно-кишечного тракта. За исключением крайней необходимости, такие препараты не следует назначать одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

руководствами. У пациентов, принимающих препарат Калетра®, по-прежнему, могут развиться инфекции или другие заболевания, связанные с заболеванием ВИЧ и СПИД. ***Рекомендации по условиям хранения*** Рекомендуется хранить в холодильнике при температуре от + 2 °С до + 8 °С. Вне холодильника можно хранить при температуре не выше + 25 °С в течение 42 дней (6 недель), после чего остаток необходимо уничтожить. На флаконе рекомендуется отметить дату начала хранения вне холодильника. ***Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*** В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При развитии побочных эффектов, которые могут влиять на указанные способности, например, головокружения, рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами. Исследования влияния лопинавира/ритонавира на способность к вождению автотранспорта и управления механизмами не проводились. Раствор для приема внутрь лопинавир/ритонавир содержит этанол	Не рекомендуется одновременное применение препарата Калетра® с флутиказоном или другими глюкокортикостероидами, которые метаболизируются CYP3A4, такими как будесонид, триамцинолон, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). ***Другое*** Препарат Калетра® не излечивает ВИЧ-инфекцию или СПИД. Несмотря на установленное существенное снижение риска передачи инфекции половым путем на фоне эффективной вирусной супрессии во время антиретровирусной терапии, остаточный риск не может быть исключен. С целью предотвращения передачи инфекции необходимо соблюдать меры предосторожности в соответствии с национальными руководствами. У пациентов, принимающих препарат Калетра®, по-прежнему, могут развиться инфекции или другие заболевания, связанные с заболеванием ВИЧ и СПИД. ***Рекомендации по условиям хранения*** Рекомендуется хранить в холодильнике при температуре от

(42,4 % об./об.).	+ 2 °С до + 8 °С. Вне холодильника можно хранить при температуре не выше + 25 °С в течение 42 дней (6 недель), после чего остаток необходимо уничтожить. На флаконе рекомендуется отметить дату начала хранения вне холодильника. ***Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*** В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При развитии побочных эффектов, которые могут влиять на указанные способности, например, головокружения, рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами. Исследования влияния лопинавира/ритонавира на способность к вождению автотранспорта и управления механизмами не проводились. Раствор для приема внутрь лопинавир/ритонавир содержит этанол (42,4 % об./об.).

Менеджер по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи», Россия
CCDS03080220

Ситуха С.Н