МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000116-110619
СОГЛАСОВАНО

Калетра®
наименование лекарственного препарата

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 25 мг
лекарственная форма, дозировка

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 110619 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
АТХ КОД J05AE	**КОД АТХ** J05AR10

Старая редакция	Новая редакция
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ ▪ Вирусный гепатит В и С. ▪ Цирроз печени. ▪ Легкая и средней степени тяжести печеночная недостаточность. ▪ Повышение активности «печеночных» ферментов. ▪ Панкреатит. ▪ Гемофилия А и В. ▪ Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия). ▪ Пожилой возраст (старше 65 лет). ▪ Совместное применение *не рекомендуется* со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): типранавиром, фосампренавиром, ампренавиром, ривароксабаном, ворапаксаном, кетоконазолом и итраконазолом (в дозах > 200 мг в сутки), вориконазолом, рифампицином, салметеролом, боцепревиром, симепревиром, телапревиром, аторвастатином, риоцигуатом, фузидиевой кислотой (при инфекционных заболеваниях костей и суставов), тадалафилом (для лечения легочной	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** ▪ Вирусный гепатит В и С. ▪ Цирроз печени. ▪ Легкая и средней степени тяжести печеночная недостаточность. ▪ Повышение активности «печеночных» ферментов. ▪ Панкреатит. ▪ Гемофилия А и В. ▪ Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия). ▪ Пожилой возраст (старше 65 лет). ▪ Пациенты с органическими заболеваниями сердца, пациенты с расстройствами проводящей системы сердца в анамнезе или пациенты, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил и атазанавир). ▪ Совместное применение *не рекомендуется* со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): - аторвастатин; - тадалафил (для лечения легочной гипертензии); - риоцигуат;

Старая редакция	Новая редакция
артериальной гипертензии), флутиказона пропионатом, будесонидом, триамцинолоном. Следует применять *с осторожностью* со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания», и «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»): дигоксином, бепридилом, лидокаином (при парентеральном применении), розувастатином, бозентаном, хлорфенирамином, силденафилом, тадалафилом (для лечения эректильной дисфункции), хинидином, кларитромицином, афатинибом, церитинибом, фенитоином, кармазепином, фенобарбиталом, тразодоном, мидазоламом (при парентеральном применении). Следует *избегать* совместного применения со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»): эфавирензом, невирапином, бедаквилином. ▪ Пациенты с органическими заболеваниями сердца, пациенты с расстройствами проводящей системы сердца в анамнезе или пациенты, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил и атазанавир).	- ворапаксар; - фузидовая кислота при костно-суставных инфекциях; - салметерол; - ривароксабан; - рифампицин; - флутиказон или другие глюкокортикоиды, которые метаболизируются CYP3A4 (такие как будесонид и триамцинолон); - фосампренавир, фосампренавир/ритонавир; - типранавир/ритонавир; - кетоконазол (высокие дозы > 200 мг в день); - итраконазол (высокие дозы > 200 мг в день); - боцепревир; - симепревир; - телапревир. ▪ Следует *избегать* совместного применения со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): - бедаквилин; - вориконазол; - ибрутиниб.

Старая редакция	Новая редакция
	▪ Следует применять *с осторожностью* со следующими препаратами (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): - дигоксин; - бепридил; - лидокаин; - хинидин; - кларитромицин; - эритромицин; - хлорфенирамин; - афатиниб; - церитиниб; - фенитоин; - карбамазепин; - фенобарбитал; - тразодон; - мидазолам (для парентерального введения); - силденафил, тадалафил (для лечения эректильной дисфункции); - розувастатин; - бозентан.

Старая редакция	Новая редакция
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**
Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, являющиеся ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450 *in vitro*. Совместное применение препарата Калетра® и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых CYP3A, может привести к повышению концентрации в плазме этих лекарственных средств, и, как следствие, к усилению или продлению их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Препарат Калетра® не ингибирует CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 в клинически значимых концентрациях (см. раздел «Противопоказания»).	Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, являющиеся ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450 *in vitro*. Совместное применение препарата Калетра® и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых CYP3A, может привести к повышению концентрации в плазме данных лекарственных средств, и, как следствие, к усилению или продлению их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Препарат Калетра® не ингибирует CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 в клинически значимых концентрациях (см. раздел «Противопоказания»).
Было показано, что препарат Калетра® индуцирует свой собственный метаболизм *in vivo* и увеличивает биотрансформацию некоторых препаратов, метаболизирующихся ферментами цитохрома P450 (включая изоферменты CYP2C9 и CYP2C19) и путем глюкуронизации. Это может привести к снижению концентрации препарата в плазме и вероятному снижению эффективности назначаемых совместно лекарственных средств.	Было показано, что препарат Калетра® индуцирует свой собственный метаболизм *in vivo* и увеличивает биотрансформацию некоторых препаратов, метаболизирующихся ферментами цитохрома P450 (включая изоферменты CYP2C9 и CYP2C19) и путем глюкуронизации. Это может привести к снижению концентрации препарата в плазме и вероятному снижению эффективности назначаемых совместно лекарственных средств.
Лекарственные препараты, которые противопоказаны в связи с ожидаемым увеличением взаимодействия и потенциальным	Лекарственные препараты, которые противопоказаны в связи с ожидаемым увеличением взаимодействия и потенциальным

Старая редакция	Новая редакция
развитием серьезных побочных эффектов, перечислены в разделе «Противопоказания».	развитием серьезных побочных эффектов, перечислены в разделе «Противопоказания».
Все исследования взаимодействий, если не сказано иное, проводили с применением капсул препарата Калетра®, прием которых приводил к системному воздействию лопинавира, приблизительно на 20 % более низкому, чем при применении таблеток в дозировке 200/50 мг.	Все исследования взаимодействий, если не сказано иное, проводили с применением капсул препарата Калетра®, прием которых приводил к системному воздействию лопинавира, приблизительно на 20 % более низкому, чем при применении таблеток в дозировке 200/50 мг.
Известные и теоретически возможные взаимодействия с выбранным антиретровирусным препаратом и неантиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже.	Известные и теоретически возможные взаимодействия с выбранным антиретровирусным препаратом и неантиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже.
Данные о лекарственных взаимодействиях	*Данные о лекарственных взаимодействиях*
Взаимодействия между препаратом Калетра® и одновременно вводимыми лекарственными средствами представлены в таблице ниже, при этом увеличение обозначено как «↑», снижение – «↓», без изменений – «↔ ».	Взаимодействия между препаратом Калетра® и одновременно вводимыми лекарственными средствами представлены в таблице ниже, при этом увеличение обозначено как «↑», снижение – «↓», без изменений – «↔ ».
Если не указано иное, исследования, обозначенные ниже, проведены со стандартной рекомендуемой дозой лопинавира/ритонавира (т. е. 400/100 мг 2 раза в сутки).	Если не указано иное, исследования, обозначенные ниже, проведены со стандартной рекомендуемой дозой лопинавира/ритонавира (т. е. 400/100 мг 2 раза в сутки).

Старая редакция

Фармако-терапевтическая группа одновременно принимаемого препарата	**Влияние на концентрации препаратов** **Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Механизм взаимодействия**	**Клинические рекомендации, касающиеся совместного применения с препаратом Калетра®**
Антиретровирусные препараты		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром/ритонавиром.	Клиническая значимость снижения концентраций абакавира и зидовудина не известна.
Тенофовир, 300 мг 1 раз в сутки	Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать возникновению нежелательных явлений,

Новая редакция

Фармако-терапевтическая группа одновременно принимаемого препарата	**Влияние на концентрации препаратов** **Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Механизм взаимодействия**	**Клинические рекомендации, касающиеся совместного применения с препаратом Калетра®**
Антиретровирусные препараты		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром/ритонавиром.	Клиническая значимость снижения концентраций абакавира и зидовудина неизвестна.
Тенофовир, 300 мг 1 раз в сутки	Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать возникновению нежелательных явлений,

Старая редакция			Новая редакция		
		связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек.			связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)			*Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)*		
Эфавиренз, 600 мг 1 раз в сутки	Лопинавир: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Дозу таблеток препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг 2 раза в сутки при одновременном приеме с эфавирензом. Следует избегать совместного применения препарата Калетра® с эфавирензом один раз в день.	Эфавиренз, 600 мг 1 раз в сутки	Лопинавир: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Дозу таблеток препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг 2 раза в сутки при одновременном приеме с эфавирензом. Следует избегать совместного применения препарата Калетра® с эфавирензом один раз в день.
Эфавиренз, 600 мг 1 раз в сутки (Лопинавир/ритонавир 500/125 мг 2 раза в сутки)	Лопинавир: ↔ (Соответствует 400/100 мг 2 раза в сутки, принимаемой отдельно)		Эфавиренз, 600 мг 1 раз в сутки (Лопинавир/ритонавир 500/125 мг 2 раза в сутки)	Лопинавир: ↔ (Соответствует 400/100 мг 2 раза в сутки, принимаемой отдельно)	
Невирапин, 200 мг 2 раза в сутки	Лопинавир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Дозу таблеток препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг 2 раза в сутки при одновременном приеме с невирапином. Следует избегать совместного применения препарата Калетра® с невирапином один раз в день.	Невирапин, 200 мг 2 раза в сутки	Лопинавир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Дозу таблеток препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг 2 раза в сутки при одновременном приеме с невирапином. Следует избегать совместного применения препарата Калетра® с невирапином один раз в день.

Старая редакция			Новая редакция		
Этравирин (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки)	Этравирин: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 30 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔	Коррекция дозы не требуется.	Этравирин (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки)	Этравирин: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 30 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Рилпивирин (Лопинавир/ритонавир, капсулы 400/100 мг 2 раза в сутки)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (ингибирование ферментов CYP3A)	Сопутствующий прием препарата Калетра® с рилпивирином вызывает увеличение концентрации рилпивирина в плазме, но коррекция дозы не требуется.	Рилпивирин (Лопинавир/ритонавир, капсулы 400/100 мг 2 раза в сутки)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (ингибирование ферментов CYP3A)	Совместное применение препарата Калетра® с рилпивирином вызывает увеличение концентрации рилпивирина в плазме, но коррекция дозы не требуется.
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5			*Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5*		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/рито	Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки во время одновременного приема с препаратом Калетра® в дозировке 400/100 мг 2 раза в сутки.	Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/рито	Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки во время одновременного приема с препаратом Калетра® в дозировке 400/100 мг 2 раза в сутки.

Старая редакция			Новая редакция		
	навиром.			навиром.	
Ингибиторы интегразы			*Ингибиторы интегразы*		
Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.	Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Совместный прием с другими ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ В соответствии с утвержденными рекомендациями, совместная терапия с ингибиторами протеазы, как правило, не рекомендована.			*Совместный прием с другими ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ* В соответствии с утвержденными рекомендациями, совместная терапия с ингибиторами протеазы, как правило, не рекомендована.		
Фосампренавир/ритонавир (700/100 мг 2 раза в сутки) (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки) Или Фосампренавир (1400 мг 2 раза в сутки) (Лопинавир/ритонавир 533/133 мг 2 раза в сутки)	Фосампренавир: Концентрация ампренавира значительно снижается.	Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 р/сут) с лопинавиром/ритонавиром (533/133 мг 2 р/сут) пациентами, ранее получавшими лечение ингибиторами протеазы, приводило к повышению частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению концентрации триглицеридов при использовании комбинированной схемы без увеличения вирусологической	Фосампренавир/ритонавир (700/100 мг 2 раза в сутки) (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки) Или Фосампренавир (1400 мг 2 раза в сутки) (Лопинавир/ритонавир 533/133 мг 2 раза в сутки)	Фосампренавир: концентрация ампренавира значительно снижается.	Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 р/сут) с лопинавиром/ритонавиром (533/133 мг 2 р/сут) у пациентов, ранее получавших лечение ингибиторами протеазы, приводило к повышению частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению концентрации триглицеридов при использовании комбинированной схемы без увеличения вирусологической

Старая редакция			Новая редакция		
		эффективности по сравнению с применением стандартных доз фосампренавира/ритонавира. Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется. Следует избегать одновременного применения препарата Калетра® для приема 1 раз в сутки и фосампренавира.			эффективности по сравнению с применением стандартных доз фосампренавира/ритонавира. Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется. Следует избегать одновременного применения препарата Калетра® для приема 1 раз в сутки и фосампренавира.
Индинавир, 600 мг 2 раза в сутки	Индинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ в 3,5 раза C_{max}: ↓ (по отношению к индинавиру 800 мг 3 раза в сутки в виде монотерапии) Лопинавир: ↔ (по отношению к полученным ранее данным)	Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы.	Индинавир, 600 мг 2 раза в сутки	Индинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ в 3,5 раза C_{max}: ↓ (по отношению к индинавиру 800 мг 3 раза в сутки в виде монотерапии) Лопинавир: ↔ (по отношению к полученным ранее данным)	Для данной комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы.
Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки	Саквинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.	Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки	Саквинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.

Старая редакция		
Типранавир/ ритонавир (500/100 мг 2 раза в сутки)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется.
Препараты, снижающие кислотность		
Омепразол (40 мг 1 раз в сутки)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Альфа1-адреноблокаторы		
Алфузозин	Алфузозин: В связи со способностью лопинавира / ритонавира ингибировать CYP3A, ожидается повышение концентраций алфузозина.	Совместное применение препарата Калетра® и алфузозина противопоказано (см. раздел 4.3) из-за возможного усиления токсичности, связанной с применением алфузозина, в т. ч. артериальной гипотензии.
Анальгетики		
Фентанил	Фентанил: Увеличение риска развития побочных эффектов (угнетение	При совместном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно

Новая редакция		
Типранавир/ ритонавир (500/100 мг 2 раза в сутки)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется.
Препараты, снижающие кислотность		
Омепразол (40 мг 1 раз в сутки)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Альфа1-адреноблокаторы		
Алфузозин	Алфузозин: в связи со способностью лопинавира / ритонавира ингибировать CYP3A, ожидается повышение концентраций алфузозина.	Совместное применение препарата Калетра® и алфузозина противопоказано (см. раздел «Противопоказания») из-за возможного усиления токсичности, связанной с применением алфузозина, в т. ч. артериальной гипотензии.
Анальгетики		
Фентанил	Фентанил: увеличение риска развития побочных эффектов (угнетение	При совместном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно

Старая редакция			Новая редакция		
	дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	угнетения дыхания и седации).		дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ ритонавиром.	угнетения дыхания и седации).
Антиангинальные препараты			*Антиангинальные препараты*		
Ранолазин	По причине ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	Совместное применение препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	Ранолазин	По причине ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	Совместное применение препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Антиаритмические препараты			*Антиаритмические препараты*		
Амиодарон Дронедарон	Амиодарон, дронедарон: Концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания») в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных	Амиодарон Дронедарон	Амиодарон, дронедарон: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания») в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных

Старая редакция			Новая редакция		
		явлений.			явлений.
Дигоксин	Дигоксин: Концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром / ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Р-гликопротеина.	В случае совместного приема препарата Калетра® и дигоксина требуется осторожность, также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении препарата Калетра® пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидается значительное повышение концентрации дигоксина в плазме в связи с выраженным ингибирующим действием ритонавира на Р-гликопротеин. Начало терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Калетра®,	Дигоксин	Дигоксин: концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром / ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Р-гликопротеина.	Следует с осторожностью назначать дигоксин совместно с препаратом Калетра®. Также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении препарата Калетра® пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидается значительное повышение концентрации дигоксина в плазме в связи с выраженным ингибирующим действием ритонавира на Р-гликопротеин. Начало терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Калетра®,

Старая редакция			Новая редакция		
		вероятно, приведет к меньшему увеличению концентрации дигоксина по сравнению с предполагаемым.			вероятно, приведет к меньшему увеличению концентрации дигоксина по сравнению с предполагаемым.
Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин	Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин: Концентрации могут быть повышены при совместном применении с лопинавиром / ритонавиром.	Требуется осторожность, по возможности рекомендуется мониторинг концентрации препарата.	Бепридил, Лидокаин при системном применении, Хинидин	Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин: концентрации могут быть повышены при совместном применении с лопинавиром / ритонавиром.	Следует с осторожностью назначать данные препараты совместно с препаратом Калетра®. По возможности рекомендуется мониторинг концентрации препарата.
Антибиотики			*Антибиотики*		
Кларитромицин	Кларитромицин: Ожидается умеренное увеличение AUC кларитромицина в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Следует рассмотреть снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»). Следует с осторожностью назначать кларитромицин совместно с препаратом Калетра® пациентам с нарушениями	Кларитромицин	Кларитромицин: ожидается умеренное увеличение AUC кларитромицина в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Следует рассмотреть снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»). Следует с осторожностью назначать кларитромицин совместно с препаратом Калетра® пациентам с нарушениями

Старая редакция			Новая редакция		
		функции печени или почек.			функции печени или почек.
Противоопухолевые препараты			*Противоопухолевые препараты*		
Афатиниб (Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)	Афатиниб: AUC:↑ C_{max}: ↑ Степень увеличения зависит от времени введения ритонавира. В связи с выраженным ингибирующим действием лопинавира/ ритонавира на Pgp и BCRP (белок резистентности рака молочной железы/ABCG2).	Следует проявлять осторожность при применении афатиниба в сочетании с препаратом Калетра®. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для афатиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба.	Афатиниб (Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)	Афатиниб: AUC:↑ C_{max}: ↑ Степень увеличения зависит от времени введения ритонавира. В связи с выраженным ингибирующим действием лопинавира/ ритонавира на Pgp и BCRP (белок резистентности рака молочной железы/ABCG2).	Следует проявлять осторожность при применении афатиниба в сочетании с препаратом Калетра®. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для афатиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба.

Старая редакция			Новая редакция		
Церитиниб	При применении одновременно с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	При применении церитиниба одновременно с препаратом Калетра® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции по медицинскому применению для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.	Церитиниб	При применении одновременно с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	При применении церитиниба одновременно с препаратом Калетра® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции по медицинскому применению для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.
Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб и нилотиниб; винкристин и винбластин	Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб и нилотиниб; винкристин и винбластин: риск увеличения частоты развития нежелательных явлений в связи с более высокими сывороточными	Необходим тщательный мониторинг переносимости противоопухолевых препаратов.	Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб и нилотиниб; винкристин и винбластин	Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб и нилотиниб; винкристин и винбластин: риск увеличения частоты развития нежелательных явлений в связи с более высокими сывороточными	Необходим тщательный мониторинг переносимости противоопухолевых препаратов.

Старая редакция			Новая редакция		
	концентрациями ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.			концентрациями ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	
Венетоклакс	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром	Вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке и, как следствие, увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию для венетоклакса). У пациентов, завершивших фазу увеличения дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при	Ибрутиниб	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A.	При применении ибрутиниба одновременно с препаратом Калетра® может возрастать концентрация ибрутиниба в сыворотке и, как следствие, повышается вероятность развития токсичности, включая риск развития синдрома лизиса опухоли. Следует избегать одновременного применения ибрутиниба и препарата Калетра® (см. раздел «С осторожностью»). Если польза для пациента превышает риск и требуется совместное применение с препаратом Калетра®, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг и

Старая редакция			Новая редакция		
		одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A (см. инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.			осуществлять контроль за проявлениями токсичности у пациентов.
Антикоагулянты			Венетоклакс	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром	Вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке и, как следствие, увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию для венетоклакса). У пациентов, завершивших фазу увеличения дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными
Варфарин	Варфарин: Совместное введение с лопинавиром / ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией CYP2C9.	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).			
Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Ввиду ингибирования CYP3A и Pgp лопинавиром / ритонавиром.	Совместный прием ривароксабана и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения.			

Старая редакция			Новая редакция		
		Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).			ингибиторами CYP3A (см. инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.
Ворапаксар	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение ворапаксара и препарата Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для ворапаксара).	*Антикоагулянты*		
			Варфарин	Варфарин: Совместное введение с лопинавиром / ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией CYP2C9.	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).
			Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Ввиду ингибирования CYP3A и Pgp лопинавиром / ритонавиром.	Совместный прием ривароксабана и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения. Применение

Старая редакция			Новая редакция		
Противосудорожные препараты					
Фенитоин	Фенитоин: Равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира / ритонавира. Лопинавир: Концентрации снижались по причине индукции CYP3A фенитоином.	Следует проявлять осторожность при применении фенитоина в сочетании с препаратом Калетра®. Необходимо контролировать уровень фенитоина при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.			ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).
			Ворапаксар	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение ворапаксара и препарата Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для ворапаксара).

Старая редакция			Новая редакция		
Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A. Лопинавир: Концентрации могут снижаться по причине индукции CYP3A карбамазепином и фенобарбиталом.	Следует проявлять осторожность при применени карбамазепина или фенобарбитала в сочетании с препаратом Калетра®. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенобарбитала при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с карбамазепинои и фенобарбиталом может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.	*Противосудорожные препараты*		
			Фенитоин	Фенитоин: Равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира / ритонавира. Лопинавир: Концентрации снижались по причине индукции CYP3A фенитоином.	Следует проявлять осторожность при применении фенитоина в сочетании с препаратом Калетра®. Необходимо контролировать уровень фенитоина при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.

Старая редакция			Новая редакция		
Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % ввиду индукции глюкуронидазы, метаболизирующей ламотриджин. Вальпроат: ↓	Необходимо тщательно контролировать пациентов на предмет снижения действия вальпроевой кислоты при одновременном применени препарата Калетра® и вальпроевой кислоты или вальпроата. Пациентам, начавшим или прекратившим применение препарата Калетра® во время	Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: при одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A. Лопинавир: концентрации могут снижаться по причине индукции CYP3A карбамазепином и фенобарбиталом.	Следует проявлять осторожность при применени карбамазепина или фенобарбитала в сочетании с препаратом Калетра®. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенобарбитала при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с карбамазепинои и фенобарбиталом может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.

Старая редакция			Новая редакция		
		сопутствующего приема поддерживающих доз ламотриджина: доза ламотриджина может быть увеличена в случае дополнительного применения препарата Калетра® или уменьшена в случае прекращения приема препарата Калетра®; в связи с чем должен проводиться мониторинг концентрации ламотриджина в плазме, в частности, до и в течение 2 недель после начала или прекращения применения препарата Калетра®, с целью понимания необходимости коррекции дозы ламотриджина. Пациентам, применяющим препарат Калетра® и начавшим применение ламотриджина, не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.	Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % ввиду индукции глюкуронидазы, метаболизирующей ламотриджин. Вальпроат: ↓	Необходимо тщательно контролировать пациентов на предмет снижения действия вальпроевой кислоты при одновременном применени препарата Калетра® и вальпроевой кислоты или вальпроата. Пациентам, начавшим или прекратившим применение препарата Калетра® во время сопутствующего приема поддерживающих доз ламотриджина: доза ламотриджина может быть увеличена в случае дополнительного применения препарата Калетра® или уменьшена в случае прекращения приема препарата Калетра®; в связи с чем должен проводиться мониторинг концентрации ламотриджина в плазме, в частности, до и в течение 2 недель после начала или

Старая редакция			Новая редакция		
					прекращения применения препарата Калетра®, с целью понимания необходимости коррекции дозы ламотриджина. Пациентам, применяющим препарат Калетра® и начавшим применение ламотриджина, не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.
Антидепрессанты и анксиолитики			*Антидепрессанты и анксиолитики*		
Тразодон однократно (Ритонавир, 200 мг 2 раза в сутки)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты, головокружения, артериальной гипотензии и обмороков.	Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Калетра® сходное увеличение концентрации тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона.	Тразодон однократно (Ритонавир, 200 мг 2 раза в сутки)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты,	Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Калетра® сходное увеличение концентрации тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона.
Противогрибковые препараты					
Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг/сутки).			

Старая редакция			Новая редакция		
	вследствие ингибирующего действия на CYP3A.			головокружения, артериальной гипотензии и обмороков.	
Вориконазол	Вориконазол: Концентрации могут снижаться.	Применение вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 раза в сутки), содержащегося в препарате Калетра®, не рекомендовано, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.	*Противогрибковые препараты*		
Противоподагрические препараты			Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: при одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг/сутки).
Колхицин однократно (Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)	Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C_{max}: ↑ в 1,8 раза Ввиду ингибирования Pgp и (или) CYP3A4 ритонавиром.	Противопоказано совместное применение препарата Калетра® и колхицина пациентам с нарушением функции почек и (или) печени ввиду потенциального увеличения частоты развития связанных с колхицином серьезных нежелательных реакций, таких как нейромышечная	Вориконазол	Вориконазол: концентрации могут снижаться.	Следует избегать применения вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 р/сут), содержащегося в препарате Калетра®, за исключением случаев, когда предполагаемая

Старая редакция			Новая редакция		
		токсичность (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Пациентам с сохраненной функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить препарат, если требуется терапия препаратом Калетра®. Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина.			польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.
Антигистаминные препараты			*Противоподагрические препараты*		
Астемизол Терфенадин	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел «Противопоказания»).	Колхицин однократно (Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)	Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C_{max}: ↑ в 1,8 раза Ввиду ингибирования Pgp и (или) CYP3A4 ритонавиром.	Противопоказано совместное применение препарата Калетра® и колхицина пациентам с нарушением функции почек и (или) печени ввиду потенциального увеличения частоты развития связанных с колхицином серьезных нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Пациентам с сохраненной функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить препарат, если требуется терапия препаратом Калетра®. Дополнительную

Старая редакция			Новая редакция		
Антибактериальные препараты					
Фузидовая кислота	Фузидовая кислота: Концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Совместное применение препарата Калетра® и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей ввиду увеличения риска возникновения нежелательных явлений, связанных с применением фузидовой кислоты, в частности рабдомиолиза (см. раздел «Противопоказания»). При применении в случае инфекционных заболеваний костей и суставов, где совместное применение препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение на предмет развития нежелательных явлений со стороны мышечной системы (см. раздел «Особые указания»).			информацию см. в инструкции по применению колхицина.
Антимикобактериальные препараты			*Антигистаминные препараты*		
			Астемизол Терфенадин	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел «Противопоказания»).
			Антибактериальные препараты		
			Фузидовая кислота	Фузидовая кислота: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ ритонавиром.	Совместное применение препарата Калетра® и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей ввиду увеличения риска возникновения нежелательных явлений, связанных с применением фузидовой кислоты, в

Старая редакция			Новая редакция		
Бедаквилин (однократно) (лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки, многократно)	Бедаквилин: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔ Более выраженное влияние на концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном совместном применении с лопинавиром / ритонавиром. Вероятно ингибирование CYP3A4 под воздействием лопинавира / ритонавира.	В связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с применением бедаквилина, комбинации бедаквилина и препарата Калетра® следует избегать. В случае если польза превосходит риск, совместное применение бедаквилина с препаратом Калетра® следует производить с осторожностью. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для бедаквилина).			частности рабдомиолиза (см. раздел «Противопоказания»). При применении в случае инфекционных заболеваний костей и суставов, где совместное применение препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение на предмет развития нежелательных явлений со стороны мышечной системы (см. раздел «Особые указания»).
Деламанид (100 мг 2 раза в сутки) (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки)	Деламанид: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (активный метаболит деламанида):	В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлинения интервала QTc, при необходимости применения деламанида одновременно с	*Антимикобактериальные препараты*		
			Бедаквилин (однократно) (лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки, многократно)	Бедаквилин: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔ Более выраженное влияние на концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном	В связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с применением бедаквилина, комбинации бедаквилина и препарата Калетра® следует избегать. В случае если польза превосходит риск, совместное применение бедаквилина с препаратом Калетра® следует производить с

Старая редакция			Новая редакция		
	AUC: ↑ 30 % Более выраженное влияние на концентрацию DM-6705 возможно при длительном совместном применении с лопинавиром / ритонавиром.	препаратом Калетра® рекомендован очень частый ЭКГ-мониторинг на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для деламанида).		совместном применении с лопинавиром / ритонавиром. Вероятно ингибирование CYP3A4 под воздействием лопинавира / ритонавира.	осторожностью. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для бедаквилина).
Рифабутин, 150 мг 1 раз в сутки	Рифабутин (исходное лекарственное средство и его активный метаболит 25-О-дезацетил): AUC: ↑ в 5,7 раза C_{max}: ↑ в 3,5 раза	При применении с препаратом Калетра® рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю в установленные дни (например, понедельник-среда-пятница). Необходим тщательный контроль за обусловленными рифабутином нежелательными явлениями, включая нейтропению и увеит, которые можно ожидать при повышении	Деламанид (100 мг 2 раза в сутки) (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки)	Деламанид: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (активный метаболит деламанида): AUC: ↑ 30 % Более выраженное влияние на концентрацию DM-6705 возможно при длительном совместном применении с лопинавиром /	В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлинения интервала QTc, при необходимости применения деламанида одновременно с препаратом Калетра® рекомендован очень частый ЭКГ-мониторинг на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для деламанида).

Старая редакция			Новая редакция		
		системного воздействия рифабутина. Пациентам, которые плохо переносят дозу рифабутина 150 мг 3 раза в неделю, рекомендуется дальнейшее снижение дозы до 150 мг 2 раза в неделю (в установленные дни). Следует иметь в виду, что доза 2 раза в неделю по 150 мг может не обеспечить оптимальной AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата Калетра® коррекция дозы не требуется.		ритонавиром.	
			Рифабутин, 150 мг 1 раз в сутки	Рифабутин (исходное лекарственное средство и его активный метаболит 25-О-дезацетил): AUC: ↑ в 5,7 раза C_{max}: ↑ в 3,5 раза	При применении с препаратом Калетра® рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю в установленные дни (например, понедельник-среда-пятница). Необходим тщательный контроль за обусловленными рифабутином нежелательными явлениями, включая нейтропению и увеит, которые можно ожидать при повышении системного воздействия рифабутина. Пациентам, которые плохо переносят дозу рифабутина 150 мг 3 раза в неделю, рекомендуется дальнейшее снижение дозы до 150 мг 2 раза в неделю (в установленные дни). Следует иметь в виду, что доза 2 раза в неделю по 150 мг может

Старая редакция			Новая редакция		
Рифампицин	Лопинавир: значительное снижение концентраций лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией CYP3A рифампицином.	Совместное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентраций лопинавира может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Калетра® до 400/400 мг (т. е. препарат Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не следует назначать одновременно. Если совместное применение			не обеспечить оптимальной AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата Калетра® коррекция дозы не требуется.
			Рифампицин	Лопинавир: значительное снижение концентраций лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией CYP3A рифампицином.	Совместное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентраций лопинавира может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Калетра® до 400/400 мг (т. е. препарат Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться

Старая редакция			Новая редакция		
		неизбежно, то повышенная доза препарата Калетра® 400/400 мг 2 раза в сутки может быть применена с рифампицином при тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге. Доза препарата Калетра® может быть повышена только после начала введения рифампицина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственнымисредствами и»).			повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не следует назначать одновременно. Если совместное применение неизбежно, то повышенная доза препарата Калетра® 400/400 мг 2 раза в сутки может быть применена с рифампицином при тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге. Доза препарата Калетра® может быть повышена только после начала введения рифампицина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антипсихотические препараты					
Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром, ожидается увеличение концентраций луразидона.	Совместное применение с луразидоном противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).			

Старая редакция			Новая редакция		
Пимозид	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром ожидается увеличение концентраций пимозида.	Одновременное применение препарата Калетра® и пимозида противопоказано в связи с риском развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений в результате приема этого препарата (см. раздел «Противопоказания»).	*Антипсихотические препараты*		
Кветиапин	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром, ожидается увеличение концентраций кветиапина.	Совместное применение препарата Калетра® и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапином токсичности.	Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром, ожидается увеличение концентраций луразидона.	Совместное применение с луразидоном противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
			Пимозид	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром ожидается увеличение концентраций пимозида.	Одновременное применение препарата Калетра® и пимозида противопоказано в связи с риском развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений в результате приема этого препарата (см. раздел «Противопоказания»).
			Кветиапин	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром, ожидается увеличение	Совместное применение препарата Калетра® и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапином

Старая редакция			Новая редакция		
Бензодиазепины					
Мидазолам	Мидазолам для приема внутрь AUC: ↑ в 13 раз Мидазолам, парентеральное введение: AUC: ↑ в 4 раза ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром	Препарат Калетра® противопоказано принимать одновременно с применением мидазолама внутрь (см. раздел «Противопоказания»), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность. Прием препарата Калетра® одновременно с парентеральным применением мидазолама следует проводить в отделении интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться коррекция дозы мидазолама, особенно при		концентраций кветиапина.	токсичности.
			Бензодиазепины		
			Мидазолам	Мидазолам для приема внутрь AUC: ↑ в 13 раз Мидазолам, парентеральное введение: AUC: ↑ в 4 раза ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром	Препарат Калетра® противопоказано принимать одновременно с применением мидазолама внутрь (см. раздел «Противопоказания»), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность. Прием препарата Калетра® одновременно с парентеральным применением мидазолама следует проводить в отделении интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться

Старая редакция			Новая редакция		
		повторном введении данного препарата.			коррекция дозы мидазолама, особенно при повторном введении данного препарата.
Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)			*Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)*		
Салметерол	Салметерол: концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию. В связи с чем совместное применение препарата Калетра® и салметерола не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).	Салметерол	Салметерол: концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию. В связи с чем совместное применение препарата Калетра® и салметерола не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
Блокаторы кальциевых каналов			*Блокаторы кальциевых каналов*		
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.	Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: концентрации могут увеличиваться в связи с	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг

Старая редакция			Новая редакция		
	лопинавиром / ритонавиром.			ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	терапевтического эффекта и нежелательных явлений.
Глюкокортикостероиды			*Глюкокортикостероиды*		
Дексаметазон	Лопинавир: концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном.	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной эффективности.	Дексаметазон	Лопинавир: концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном.	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной эффективности.
Флутиказона пропионат, будесонид, триамцинолон при ингаляционном, инъекционном или интраназальном применении	Флутиказона пропионат, 50 мкг интраназально 4 раза в сутки: концентрация в плазме ↑ уровень кортизола ↓ 86 %	Более выраженное действие можно ожидать при ингаляционном применении флутиказона пропионата. Сообщалось о развитии системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников, у пациентов, получавших лопинавир / ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или	Флутиказона пропионат, будесонид, триамцинолон при ингаляционном, инъекционном или интраназальном применении	Флутиказона пропионат, 50 мкг интраназально 4 раза в сутки: концентрация в плазме ↑ уровень кортизола ↓ 86 %	Более выраженное действие можно ожидать при ингаляционном применении флутиказона пропионата. Сообщалось о развитии системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников, у пациентов, получавших лопинавир / ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или

Старая редакция			Новая редакция		
		интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути Р450 3А, например будесонида и триамцинолона. Следовательно, совместное применение препарата Калетра® и этих глюкокортикостероидов не рекомендуется, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов (см. раздел «Особые указания»). Следует рассматривать снижение дозы глюкокортикостероида с тщательным контролем местных и системных эффектов, или переключение на			интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути Р450 3А, например будесонида и триамцинолона. Следовательно, совместное применение препарата Калетра® и этих глюкокортикостероидов не рекомендуется, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов (см. раздел «Особые указания»). Следует рассматривать снижение дозы глюкокортикостероида с тщательным контролем местных и системных эффектов, или переключение на

Старая редакция			Новая редакция		
		глюкокортикостероиды, которые не являются субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикостероидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.			глюкокортикостероиды, которые не являются субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикостероидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)			*Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)*		
Аванафил (ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Аванафил: AUC: ↑ в 13 раз ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Совместное применение аванафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	Аванафил (ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Аванафил: AUC: ↑ в 13 раз ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Совместное применение аванафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром / ритонавиром.	<u>Для лечения легочной артериальной гипертензии:</u> Совместное применение препарата Калетра® и силденафила противопоказано (см.	Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром / ритонавиром.	<u>Для лечения легочной артериальной гипертензии:</u> Совместное применение препарата Калетра® и силденафила противопоказано (см.

Старая редакция			Новая редакция		
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	раздел «Противопоказания»). Совместное применение препарата Калетра® и тадалафила не рекомендуется. Для лечения эректильной дисфункции: Следует применять с осторожностью и осуществлять тщательный мониторинг нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция, при применении силденафила или тадалафила пациентам, получающим лечение препаратом Калетра® . При совместном применении с препаратом Калетра® дозы силденафила не должны превышать 25 мг в течение 48 часов, а дозы тадалафила не должны	Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	раздел «Противопоказания»). Совместное применение препарата Калетра® и тадалафила не рекомендуется. Для лечения эректильной дисфункции: Следует применять с осторожностью и осуществлять тщательный мониторинг нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция, при применении силденафила или тадалафила пациентам, получающим лечение препаратом Калетра® . При совместном применении с препаратом Калетра® дозы силденафила не должны превышать 25 мг в течение 48 часов, а дозы тадалафила не должны

Старая редакция		
		превышать 10 мг каждые 72 часа.
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Совместное применение варденафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Алкалоиды спорыньи		
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® и алкалоидов спорыньи противопоказано, так как оно может привести к острой токсичности спорыньи, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Противопоказания»).

Новая редакция		
		превышать 10 мг каждые 72 часа.
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Совместное применение варденафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Алкалоиды спорыньи		
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® и алкалоидов спорыньи противопоказано, так как оно может привести к острой токсичности спорыньи, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Противопоказания»).

Старая редакция			Новая редакция		
Стимуляторы моторики ЖКТ			*Стимуляторы моторики ЖКТ*		
Цизаприд	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® с цизапридом противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этого препарата (см. раздел «Противопоказания»).	Цизаприд	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® с цизапридом противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этого препарата (см. раздел «Противопоказания»).
Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С			*Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С*		
Элбасвир / гразопревир (50/200 мг 1 раз в сутки)	Элбасвир: AUC: ↑ в 2,71 раза C_{max}: ↑ в 1,87 раза C_{24}: ↑ в 3,58 раза Гразопревир: AUC: ↑ в 11,86 раза C_{max}: ↑ в 6,31 раза C_{24}: ↑ в 20,70 раза	Одновременное применение элбасвира / гразопревира с препаратом Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	Элбасвир / гразопревир (50/200 мг 1 раз в сутки)	Элбасвир: AUC: ↑ в 2,71 раза C_{max}: ↑ в 1,87 раза C_{24}: ↑ в 3,58 раза Гразопревир: AUC: ↑ в 11,86 раза C_{max}: ↑ в 6,31 раза C_{24}: ↑ в 20,70 раза	Одновременное применение элбасвира / гразопревира с препаратом Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Старая редакция			Новая редакция		
	(комбинации механизмов, включая ингибирование CYP3A) Лопинавир: ↔			(комбинации механизмов, включая ингибирование CYP3A) Лопинавир: ↔	
Омбитасвир / паритапревир / ритонавир + дасабувир (25/150/100 мг 1 раз в сутки + 400 мг 2 раза в сутки) Лопинавир / ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 2,17 раза C_{max}: ↑ в 2,04 раза C_{trough}: ↑ 2,36 раза (ингибирование CYP3A / эффлюксных переносчиков) Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	Совместное применение противопоказано. Лопинавир / ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки применялись с омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект ППППД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении лопинавира / ритонавира 400/100 мг дважды в сутки (см. раздел «Противопоказания»).	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир + дасабувир (25/150/100 мг 1 раз в сутки + 400 мг 2 раза в сутки) Лопинавир / ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 2,17 раза C_{max}: ↑ в 2,04 раза C_{trough}: ↑ 2,36 раза (ингибирование CYP3A / эффлюксных переносчиков) Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	Совместное применение противопоказано. Лопинавир / ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки применялись с омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект ППППД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении лопинавира / ритонавира 400/100 мг дважды в сутки (см. раздел «Противопоказания»).

Старая редакция			Новая редакция		
Омбитасвир / паритапревир / ритонавир (25/150/100 мг 1 раз в сутки) Лопинавир / ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 6,10 раза C_{max}: ↑ в 4,76 раза C_{trough}: ↑ в 12,33 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Лопинавир: ↔		Омбитасвир / паритапревир / ритонавир (25/150/100 мг 1 раз в сутки) Лопинавир / ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 6,10 раза C_{max}: ↑ в 4,76 раза C_{trough}: ↑ в 12,33 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Лопинавир: ↔	
Ингибиторы протеазы ВГС			*Ингибиторы протеазы ВГС*		
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	Боцепревир: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Лопинавир: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Совместное применение препарата Калетра® и боцепревира не рекомендуется.	Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	Боцепревир: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Лопинавир: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Совместное применение препарата Калетра® и боцепревира не рекомендуется.
Симепревир 200 мг ежедневно (ритонавир 100 мг 2 раза в сутки)	Симепревир: AUC: ↑ в 7,2 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза	Совместное применение препарата Калетра® и симепревира не рекомендуется.	Симепревир 200 мг ежедневно (ритонавир 100 мг 2 раза в сутки)	Симепревир: AUC: ↑ в 7,2 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза	Совместное применение препарата Калетра® и симепревира не рекомендуется.

Старая редакция			Новая редакция		
	C_{min}: ↑ в 14,4 раза			C_{min}: ↑ в 14,4 раза	
Телапревир 750 мг 3 раза в сутки	Телапревир: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Лопинавир: ↔	Совместное применение препарата Калетра® и телапревира не рекомендуется.	Телапревир 750 мг 3 раза в сутки	Телапревир: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Лопинавир: ↔	Совместное применение препарата Калетра® и телапревира не рекомендуется.
Растительные лекарственные препараты			*Растительные лекарственные препараты*		
Препараты зверобоя (*Hypericum perforatum)*	Лопинавир: концентрации в плазме могут снижаться ввиду индукции CYP3A препаратами, содержащими зверобой.	Препараты, содержащие в составе зверобой (Hypericum perforatum), не следует принимать в комбинации с лопинавиром и ритонавиром. Если пациент уже принимает препараты зверобоя, следует немедленно прекратить прием таких препаратов и по возможности проверить вирусную нагрузку. Уровни лопинавира и ритонавира в плазме могут увеличиться после прекращения приема зверобоя. Может потребоваться коррекция	Препараты зверобоя (*Hypericum perforatum)*	Лопинавир: концентрации в плазме могут снижаться ввиду индукции CYP3A препаратами, содержащими зверобой.	Препараты, содержащие в составе зверобой (Hypericum perforatum), не следует принимать в комбинации с лопинавиром и ритонавиром. Если пациент уже принимает препараты зверобоя, следует немедленно прекратить прием таких препаратов и по возможности проверить вирусную нагрузку. Уровни лопинавира и ритонавира в плазме могут увеличиться после прекращения приема зверобоя. Может потребоваться коррекция

Старая редакция			Новая редакция		
		дозы препарата Калетра®. Индуцированный эффект может сохраняться в течение 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя (см. раздел «Противопоказания»). Таким образом, прием препарата Калетра® может быть начат через 2 недели после прекращения приема зверобоя.			дозы препарата Калетра®. Индуцированный эффект может сохраняться в течение 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя (см. раздел «Противопоказания»). Таким образом, прием препарата Калетра® может быть начат через 2 недели после прекращения приема зверобоя.
Иммунодепрессанты			*Иммунодепрессанты*		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Рекомендуется более частый контроль терапевтической концентрации до тех пор, пока уровень этих препаратов в плазме не стабилизируется.	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Рекомендуется более частый контроль терапевтической концентрации до тех пор, пока уровень этих препаратов в плазме не стабилизируется.

Старая редакция			Новая редакция		
Препараты, снижающие концентрацию липидов			*Препараты, снижающие концентрацию липидов*		
Ловастатин, симвастатин	Ловастатин, симвастатин: выраженное повышение концентрации в плазме вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Поскольку повышение концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая рабдомиолиз, противопоказано назначать препарат Калетра® в комбинации с этими препаратами (см. раздел «Противопоказания»).	Ловастатин, симвастатин	Ловастатин, симвастатин: выраженное повышение концентрации в плазме вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Поскольку повышение концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая рабдомиолиз, противопоказано назначать препарат Калетра® в комбинации с этими препаратами (см. раздел «Противопоказания»).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. Если прием аватростатина признается необходимым, должны использоваться наименьшие эффективные дозы аторвастатина при тщательном контроле безопасности (см. раздел «Особые указания»).	Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. Если прием аватростатина признается необходимым, должны использоваться наименьшие эффективные дозы аторвастатина при тщательном контроле безопасности (см. раздел «Особые указания»).
Розувастатин 20 мг 1 раз в сутки	Розувастатин: AUC: ↑ в 2 раза C_{max}: ↑ в 5 раз Хотя	Следует проявлять осторожность и снижать дозу розувастатина при одновременном	Розувастатин 20 мг 1 раз в сутки	Розувастатин: AUC: ↑ в 2 раза C_{max}: ↑ в 5 раз Хотя	Следует проявлять осторожность и снижать дозу розувастатина при одновременном

Старая редакция			Новая редакция		
	розувастатин в наименьшей степени метаболизируется CYP3A4, наблюдалось увеличение его концентраций в плазме. Механизм взаимодействия может объясняться ингибированием транспорта белков.	применении с препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).		розувастатин в наименьшей степени метаболизируется CYP3A4, наблюдалось увеличение его концентраций в плазме. Механизм взаимодействия может объясняться ингибированием транспорта белков.	применении с препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).
Флувастатин или правастатин	Флувастатин или правастатин: клинически значимого взаимодействия не ожидается. Правастатин не метаболизируется CYP450. Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9.	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.	Флувастатин или правастатин	Флувастатин или правастатин: клинически значимого взаимодействия не ожидается. Правастатин не метаболизируется CYP450. Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9.	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.

Старая редакция			Новая редакция		
Опиоиды			*Опиоиды*		
Бупренорфин 16 мг 1 раз в сутки	Бупренорфин: ↔	Коррекция дозы не требуется.	Бупренорфин 16 мг 1 раз в сутки	Бупренорфин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Метадон	Метадон: ↓	Рекомендуется контроль уровней метадона в плазме.	Метадон	Метадон: ↓	Рекомендуется контроль уровней метадона в плазме.
Пероральные контрацептивы			*Пероральные контрацептивы*		
Этинилэстрадиол	Этинилэстрадиол: ↓	В случае совместного применения препарата Калетра® с контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (независимо от формы контрацепции, например, препарат для приема внутрь или пластырь), необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.	Этинилэстрадиол	Этинилэстрадиол: ↓	В случае совместного применения препарата Калетра® с контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (независимо от формы контрацепции, например, препарат для приема внутрь или пластырь), необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.
Препараты для лечения никотиновой зависимости			*Препараты для лечения никотиновой зависимости*		
Бупропион	Бупропион и его активный метаболит – гидроксибупропион: AUC и C_{max} ↓ ~50 % Такой эффект вызван усилением	Если применение бупропиона одновременно с препаратом Калетра® признается необходимым, следует осуществлять тщательный контроль терапевтического действия и не превышать рекомендуемую дозу	Бупропион	Бупропион и его активный метаболит – гидроксибупропион: AUC и C_{max} ↓ ~50 % Такой эффект вызван	Если применение бупропиона одновременно с препаратом Калетра® признается необходимым, следует осуществлять тщательный контроль терапевтического действия и не превышать рекомендуемую дозу

Старая редакция			Новая редакция		
	метаболизма бупропиона.	несмотря на наблюдаемую индукцию.		усилением метаболизма бупропиона.	несмотря на наблюдаемую индукцию.
Сосудорасширяющие препараты			*Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов*		
Бозентан	Лопинавир/ритонавир: снижение концентраций лопинавира/ритонавира ввиду индукции CYP3A4 бозентаном. Бозентан: AUC: ↑ в 5 раз C_{max}: ↑ в 6 раз В начале терапии C_{min} бозентана ↑ приблизительно в 48 раз. Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром / ритонавиром.	Следует проявлять осторожность при применении препарата Калетра® с бозентаном. Когда препарат Калетра® назначается параллельно с бозентаном, следует контролировать эффективность терапии ВИЧ и осуществлять контроль за пациентами на предмет развития токсических явлений, связанных с бозентаном, особенно во время первой недели совместного применения препаратов.	Левотироксин	В пострегистрационный период были получены сообщения о случаях потенциального взаимодействия ритонавир-содержащих препаратов и левотироксина.	Следует контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получавших лечение левотироксином, как минимум, в течение первого месяца после начала и/или окончания терапии препаратом Калетра®.
Риоцигуат	При применении одновременно с лопинавиром / ритонавиром может	Одновременный прием риоцигуата с препаратом Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и	*Сосудорасширяющие препараты*		
			Бозентан	Лопинавир/ритонавир: снижение концентраций лопинавира/ритонавира ввиду индукции CYP3A4 бозентаном. Бозентан: AUC: ↑ в 5 раз C_{max}: ↑ в 6 раз	Следует проявлять осторожность при применении препарата Калетра® с бозентаном. Когда препарат Калетра® назначается параллельно с бозентаном, следует контролировать эффективность терапии ВИЧ и осуществлять контроль за пациентами на предмет развития токсических явлений,

Старая редакция			Новая редакция		
	возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	инструкцию по применению для риоцигуата).		В начале терапии C_{min} бозентана ↑ приблизительно в 48 раз. Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром / ритонавиром.	связанных с бозентаном, особенно во время первой недели совместного применения препаратов.
Другие лекарственные препараты					
На основе известных метаболических профилей не ожидается клинически значимых взаимодействий между препаратом Калетра® и дапсоном, триметопримом, сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом.					
			Риоцигуат	При применении одновременно с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	Одновременный прием риоцигуата с препаратом Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию по применению для риоцигуата).
			Другие лекарственные препараты		
			На основе известных метаболических профилей не ожидается клинически значимых взаимодействий между препаратом Калетра® и дапсоном, триметопримом, сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом.		

Старая редакция	Новая редакция
ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ООО «ЭббВи», Россия 125047, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1	*Раздел отсутствует.*
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, 67061 Людвигсхафен, Кнолльштрассе, Германия AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, 67061 Ludwigshafen, Knollstrasse, Germany **УПАКОВАНО** ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, 67061 Людвигсхафен, Кнолльштрассе, Германия AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, 67061 Ludwigshafen, Knollstrasse, Germany или АО «ОРТАТ», Россия 157092, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново, тел./факс (4942) 650-806	**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** *Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества* ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Кнолльштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany *В случае упаковки / выпускающего контроля качества на территории РФ указывают:* *Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик (первичная упаковка)* ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Кнолльштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

Старая редакция	Новая редакция
	Упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества АО «ОРТАТ», Россия 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново, тел./факс (4942) 650-806
НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, УПОЛНОМОЧЕННОЙ ПРИНИМАТЬ ПРЕТЕНЗИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ: ООО «ЭббВи» 125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А» тел. (495) 258 42 77 факс (495) 258 42 87	**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ / ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:** ООО «ЭббВи» 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А» тел. (495) 258 42 77 факс (495) 258 42 87

Менеджер по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи» Знаменщикова Т.В.

«ЭббВи» для документов

CCDS03080418