МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
190220
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 № 3

Дата внесения Изменения «____» 190220 _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ▪ Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата. ▪ Печеночная недостаточность тяжелой степени. ▪ Препарат Калетра® содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** ▪ Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата. ▪ Печеночная недостаточность тяжелой степени. ▪ Применение препарата Калетра® у детей до 3 лет (для детей от 14 дней до 3 лет можно применять препарат Калетра® в

Старая редакция	Новая редакция
изофермента CYP3A цитохрома P450. Препарат Калетра® не должен применяться одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной мере зависит от CYP3A и повышение концентрации в плазме крови которых может привести к появлению серьезных и (или) опасных для жизни реакций. К таким лекарственным препаратам относятся:	лекарственной форме «раствор для приема внутрь»). ▪ Применение препарата Калетра® один раз в день у детей до 18 лет. ▪ Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин. ▪ Период грудного вскармливания. ▪ Препарат Калетра® содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450. Препарат Калетра® не должен применяться одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной мере зависит от изофермента CYP3A и повышение концентрации в плазме крови которых может привести к появлению серьезных и (или) опасных для жизни реакций. К таким лекарственным препаратам относятся:

Класс лекарственного препарата	**Название лекарственного препарата**	**Обоснование**
Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата		
Альфа$_1$-адреноблокаторы	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме может привести к тяжелой артериальной гипотензии. Одновременный прием с алфузозином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антиангинальные препараты	Ранолазин	Повышение концентрации ранолазина в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими

Класс лекарственного препарата	**Название лекарственного препарата**	**Обоснование**
Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата		

Старая редакция			Новая редакция		
		лекарственными средствами»).	Альфа$_1$-адреноблокаторы	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме может привести к тяжелой артериальной гипотензии. Одновременный прием с алфузозином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антиаритмические препараты	Амиодарон, дронедарон	Повышение концентраций амиодарона и дронедарона в плазме. Увеличивается риск возникновения аритмии или других серьезных нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Антиангинальные препараты	Ранолазин	Повышение концентрации ранолазина в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антибиотики	Фузидовая кислота	Повышение концентрации фузидовой кислоты в плазме. Одновременное применение с фузидовой кислотой противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Антиаритмические препараты	Амиодарон, дронедарон	Повышение концентраций амиодарона и дронедарона в плазме. Увеличивается риск возникновения аритмии или других серьезных нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Противоопухолевые препараты	Венетоклакс	Повышение концентрации венетоклакса в плазме. Увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Антибиотики	Фузидовая кислота	Повышение концентрации фузидовой кислоты в плазме. Одновременное применение с фузидовой кислотой противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей (см. раздел «Взаимодействие с другими

Старая редакция			Новая редакция		
Препараты для лечения подагры	Колхицин	Повышение концентрации колхицина в плазме. Возможно развитие серьезных и (или) угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушением функции почек и (или) печени (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).			лекарственными средствами»).
Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Противоопухолевые препараты	Венетоклакс	Повышение концентрации венетоклакса в плазме. Увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Антипсихотические препараты / нейролептики	Луразидон	Повышение концентрации луразидона в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).		Нератиниб	Повышение концентрации нератиниба в плазме. Увеличивается риск развития серьезных и/или опасных для жизни нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Пимозид	Повышение концентрации пимозида в плазме. Возрастает риск развития серьезных гематологических отклонений и других тяжелых побочных эффектов этого препарата (см. раздел «Взаимодействие с		Апалутамид	Апалутамид является умеренным/сильным индуктором изофермента CYP3A4, что может привести к снижению эффекта препарата Калетра® и потенциальной потере вирусологического ответа. Кроме того, повышение концентрации апалутамида в плазме крови может привести к серьезным нежелательным явлениям, в том числе судорогам (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Старая редакция			Новая редакция		
		другими лекарственными средствами»).	Препараты для лечения подагры	Колхицин	Повышение концентрации колхицина в плазме. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушением функции почек и/или печени (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Кветиапин	Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Одновременный прием препарата Калетра® с кветиапином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Алкалоиды спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Повышение концентрации алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Антипсихотические препараты / нейролептики	Луразидон	Повышение концентрации луразидона в плазме может повысить риск возникновения серьезных и/или угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).		Пимозид	Повышение концентрации пимозида в плазме. Возрастает риск развития серьезных гематологических отклонений и других тяжелых побочных эффектов этого препарата (см. раздел «Взаимодействие с
Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С	Элбасвир/ гразопревир	Увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).			

Старая редакция			Новая редакция		
	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир в комбинации с дасабувиром или без дасабувира	Повышение концентрации паритапревира в плазме и, таким образом, увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).			другими лекарственными средствами»).
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме, а следовательно, риск миопатии, в т. ч. рабдомиолиза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).		Кветиапин	Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Одновременный прием препарата Калетра® с кветиапином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5)	Аванафил	Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Алкалоиды спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Повышение концентрации алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Силденафил	Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме. Возрастает вероятность развития побочных эффектов силденафила, включая артериальную гипотензию и обмороки. Указания по	Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
			Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного	Элбасвир/ гразопревир	Увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Старая редакция			Новая редакция		
		одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».	гепатита С	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир в комбинации с дасабувиром или без дасабувира	Повышение концентрации паритапревира в плазме и, таким образом, увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме, а следовательно, риск миопатии, в т. ч. рабдомиолиза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Седативные / снотворные лекарственные препараты	Мидазолам, триазолам для приема внутрь	Повышение концентрации мидазолама и триазолама для приема внутрь в плазме. Возрастает риск избыточной седации и угнетения дыхания. Указания по парентерально вводимому мидазоламу см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».	Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов	Ломитапид	Ломитапид является субстратом изофермента CYP3A4. Ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Одновременное применение ломитапида с умеренными или мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 противопоказано (см. инструкцию по применению ломитапида).
Препараты, снижающие концентрацию ритонавира / лопинавира в плазме			Ингибиторы фосфодиэстера	Аванафил	Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы

Старая редакция

Растительные лекарственные препараты	Зверобой	Одновременное применение с растительными лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*, противопоказано в связи с риском снижения концентрации лопинавира и ритонавира в плазме и ослабления их клинических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- Применение препарата Калетра® у детей до 3 лет (для детей от 14 дней до 3 лет можно применять препарат Калетра® в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).
- Применение препарата Калетра® один раз в день у детей до 18 лет.
- Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин.
- Период грудного вскармливания.

Новая редакция

зы (ФДЭ-5)		«Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Силденафил	Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме. Возрастает вероятность развития побочных эффектов силденафила, включая артериальную гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».
	Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Седативные / снотворные лекарственные препараты	Мидазолам, триазолам для приема внутрь	Повышение концентрации мидазолама и триазолама для приема внутрь в плазме. Возрастает риск избыточной седации и угнетения дыхания. Указания по парентерально

Старая редакция	Новая редакция		
			вводимому мидазоламу см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».
	Препараты, снижающие концентрацию ритонавира / лопинавира в плазме		
	Растительные лекарственные препараты	Зверобой	Одновременное применение с растительными лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*, противопоказано в связи с риском снижения концентрации лопинавира и ритонавира в плазме и ослабления их клинических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 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»).	Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, являющиеся ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450 *in vitro*. Совместное применение препарата Калетра® и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых изоферментом 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 изоферменты 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

Старая редакция	Новая редакция
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. Известные и теоретически возможные взаимодействия с выбранным антиретровирусным препаратом и неантиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже. *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 – «↔». Если не указано иное, исследования, обозначенные ниже, проведены со стандартной рекомендуемой дозой лопинавира/ритонавира (т. е. 400/100 мг 2 раза в сутки).	ожидаемым увеличением взаимодействия и потенциальным 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. Известные и теоретически возможные взаимодействия с выбранным антиретровирусным препаратом и неантиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже. *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 – «↔». Если не указано иное, исследования, обозначенные ниже, проведены со стандартной рекомендуемой дозой

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 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,

Новая редакция

лопинавира/ритонавира (т. е. 400/100 мг 2 раза в сутки).

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 %	Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать

Старая редакция			Новая редакция		
		связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек.		Лопинавир: ↔	возникновению нежелательных явлений, 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)	Совместное применение 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 изоферментов 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 изофермента 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) 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	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 данной 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 «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

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 изофермент 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		

Старая редакция			Новая редакция		
	дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ ритонавиром.	угнетения дыхания и седации).	Фентанил	Фентанил: увеличение риска развития побочных эффектов (угнетение дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром/ ритонавиром.	При совместном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно 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 изофермента 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	Амиодарон,	Одновременное

Старая редакция			Новая редакция		
		явлений.	Дронедарон	дронедарон: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	применение препарата Калетра® и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания») в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных 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.	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®,	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

Старая редакция			Новая редакция		
		вероятно, приведет к меньшему увеличению концентрации дигоксина по сравнению с предполагаемым.			терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Калетра®, 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.	Следует с осторожностью назначать данные препараты совместно с препаратом Калетра®. 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 изофермента CYP3A	Следует рассмотреть снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»). Следует с осторожностью назначать

Старая редакция			Новая редакция		
		функции печени или почек.		лопинавиром / ритонавиром.	кларитромицин совместно с препаратом Калетра® пациентам с нарушениями 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 изофермент 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 изофермента CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	
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	Ибрутиниб	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на изофермент 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

Старая редакция			Новая редакция		
		осуществлять контроль за проявлениями токсичности у пациентов.			ибрутиниба до 140 мг и осуществлять контроль за проявлениями токсичности у пациентов.
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	Венетоклакс	Ввиду ингибирования изофермента CYP3A лопинавиром / ритонавиром	Вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на изофермент 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

Старая редакция			Новая редакция		
		ингибиторами CYP3A (см. инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.			ингибиторами изофермента CYP3A (см. инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.
Антикоагулянты					
Варфарин	Варфарин: Совместное введение с лопинавиром / ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией CYP2C9.	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).	Абемациклиб	В связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата Калетра®. В случае, если совместного применения данных препаратов избежать не удается, необходима коррекция дозы абемациклиба в соответствии с инструкцией по применению данного препарата. Необходим мониторинг нежелательных явлений, которые могут быть вызваны применением абемациклиба.
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		
		ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).	Нератиниб	В связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Одновременное применение нератиниба и препарата Калетра® противопоказано по причине риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел «Противопоказания»).
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).	Энкорафениб, ивосидениб	В связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрации в сыворотке могут возрастать.	Одновременное применение энкорафениба или ивосидениба и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие энкорафениба или ивосидениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.

Старая редакция			Новая редакция		
Противосудорожные препараты			Апалутамид	Поскольку апалутамид является умеренным / сильным индуктором изофермента CYP3A4, это может привести к снижению системного воздействия лопинавира / ритонавира. Концентрации апалутамида в сыворотке могут возрастать в связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	Снижение системного воздействия препарата Калетра® может привести к потере вирусологической реакции. Кроме того, одновременное применение апалутамида и препарата Калетра® может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая судороги, из-за более высокой концентрации апалутамида. Одновременное применение апалутамида и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
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.	*Антикоагулянты*		
			Варфарин	Варфарин: Совместное введение с лопинавиром / ритонавиром	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).

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.		может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией изофермента CYP2C9.	
			Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Ввиду ингибирования изофермента CYP3A и Pgp лопинавиром / ритонавиром.	Совместный прием ривароксабана и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения. Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).

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 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	Ворапаксар	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на изофермент CYP3A.	Одновременное применение ворапаксара и препарата Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для ворапаксара).
			Противосудорожные препараты		
			Фенитоин	Фенитоин: Равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира / ритонавира.	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

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.		Лопинавир: Концентрации снижались по причине индукции изоферментов CYP3A фенитоином.	препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.
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,	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.	Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: при одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на изофермент CYP3A. Лопинавир: концентрации могут снижаться по причине индукции изофермента CYP3A	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		
	головокружения, артериальной гипотензии и обмороков.			карбамазепином и фенобарбиталом.	
Противогрибковые препараты			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
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).			
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		
		польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.			частности, до и в течение 2 недель после начала или прекращения применения препарата Калетра®, с целью понимания необходимости коррекции дозы ламотриджина. Пациентам, принимающим препарат Калетра® и начавшим применение ламотриджина, не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.
Противоподагрические препараты			*Антидепрессанты и анксиолитики*		
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	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.

Старая редакция			Новая редакция		
		информацию см. в инструкции по применению колхицина.		головокружения, артериальной гипотензии и обмороков.	
Антигистаминные препараты			*Противогрибковые 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»).	Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: при одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на изофермент CYP3A.	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг/сутки).
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	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,

Старая редакция			Новая редакция		
		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»).			когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.
Антимикобактериальные препараты			*Противоподагрические 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	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 изофермента 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®.