МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Калетра®
наименование лекарственного препарата
Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 200 мг + 50 мг
лекарственная форма, дозировка
ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия
наименование производителя, страна

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000539/08- 221216
СОГЛАСОВАНО

Изменение № 1

221216

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ • Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата. • Тяжелая печеночная недостаточность. • Одновременное применение препаратов, клиренс которых	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** • Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата. • Тяжелая печеночная недостаточность. • Одновременное применение препаратов, клиренс которых

значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A. К таким препаратам относятся: астемизол, блонансерин, терфенадин, мидазолам (при пероральном применении), триазолам, цизаприд, пимозид, салметерол, силденафил (только в случае лечения легочной гипертензии, см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), тадалафил (только в случае лечения легочной гипертензии, см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), варденафил, аванафил, вориконазол, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (ловастатин, симвастатин, аторвастатин), фосампренавир, алфузозин, фузидиевая кислота (при лечении кожных инфекций), амиодарон, кветиапин. • Одновременное применение с препаратами зверобоя, боцепревиром, симепревиром. • Одновременное применение стандартной дозы препарата Калетра® с рифампицином. • Одновременное применение препарата Калетра® и типранавира с низкой дозой ритонавира (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). • Детский возраст до 3 лет (детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет назначают препарат в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).	значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A. К таким препаратам относятся: астемизол, блонансерин, терфенадин, мидазолам (при пероральном применении), триазолам, цизаприд, пимозид, салметерол, силденафил (только в случае лечения легочной гипертензии, см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), тадалафил (только в случае лечения легочной гипертензии, см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), варденафил, аванафил, вориконазол, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (ловастатин, симвастатин, аторвастатин), фосампренавир, алфузозин, фузидиевая кислота (при лечении кожных инфекций), амиодарон, кветиапин. • Одновременное применение с препаратами зверобоя, боцепревиром, симепревиром. • Одновременное применение стандартной дозы препарата Калетра® с рифампицином. • Одновременное применение препарата Калетра® и типранавира с низкой дозой ритонавира (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). • Детский возраст до 3 лет (детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет назначают препарат в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).

• Применение препарата Калетра® один раз в день у детей до 18 лет. • Применение препарата Калетра® один раз в день в комбинации с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином. • Применение препарата Калетра® один раз в день в комбинации с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир. • Одновременное применение с кетоконазолом и итраконазолом в высоких дозах (более 200 мг/сут). • Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин.	• Применение препарата Калетра® один раз в день у детей до 18 лет. • Применение препарата Калетра® один раз в день в комбинации с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином. • Применение препарата Калетра® один раз в день в комбинации с препаратами эфавиренз, невирапин, ампренавир или нелфинавир. • Одновременное применение с кетоконазолом и итраконазолом в высоких дозах (более 200 мг/сут). • Одновременное применение с дронедароном. • Одновременное применение с колхицином у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью. • Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Лопинавир/ритонавир *in vitro* и *in vivo* является ингибитором изофермента CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов, в основном метаболизируемых изоферментом CYP3A (например, дигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессанты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ** Лопинавир/ритонавир *in vitro* и *in vivo* является ингибитором изофермента CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов, в основном метаболизируемых изоферментом CYP3A (например, дигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессанты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5

(ФДЭ-5)), может привести к увеличению плазменных концентраций этих препаратов, терапевтическое или побочное действие которых может усилиться или продлиться. У препаратов, которые активно метаболизируются изоферментом CYP3A и имеют высокий пресистемный метаболизм, при приеме одновременно с лопинавиром/ритонавиром более часто наблюдается значительное увеличение AUC (более чем 3-кратное). Лопинавир/ритонавир в клинически значимых концентрациях не ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2. *In vivo* было показано, что лопинавир/ритонавир индуцирует свой собственный метаболизм и усиливает биотрансформацию некоторых других препаратов, которые подвергаются глюкуронированию и метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P450 (включая изоферменты CYP2C9 и CYP2C19). Это может привести к снижению концентрации в плазме крови и уменьшению эффективности совместно применяемых лекарственных препаратов. Препараты, которые противопоказаны именно по причине нежелательного взаимодействия и возможности развития серьезных побочных эффектов, перечислены в разделе «Противопоказания». Лопинавир/ритонавир метаболизируется под действием изофермента CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и	(ФДЭ-5)), может привести к увеличению плазменных концентраций этих препаратов, терапевтическое или побочное действие которых может усилиться или продлиться. У препаратов, которые активно метаболизируются изоферментом CYP3A и имеют высокий пресистемный метаболизм, при приеме одновременно с лопинавиром/ритонавиром более часто наблюдается значительное увеличение AUC (более чем 3-кратное). Лопинавир/ритонавир в клинически значимых концентрациях не ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2. *In vivo* было показано, что лопинавир/ритонавир индуцирует свой собственный метаболизм и усиливает биотрансформацию некоторых других препаратов, которые подвергаются глюкуронированию и метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P450 (включая изоферменты CYP2C9 и CYP2C19). Это может привести к снижению концентрации в плазме крови и уменьшению эффективности совместно применяемых лекарственных препаратов. Препараты, которые противопоказаны именно по причине нежелательного взаимодействия и возможности развития серьезных побочных эффектов, перечислены в разделе «Противопоказания». Лопинавир/ритонавир метаболизируется под действием изофермента CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и

препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A, может уменьшить плазменные концентрации лопинавира и снизить его терапевтический эффект, хотя эти изменения не были отмечены при одновременном применении с кетоконазолом. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и других препаратов, которые ингибируют изофермент CYP3A, может увеличить плазменные концентрации лопинавира. ***Препараты для лечения ВИЧ*** ***Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)*** *Ставудин и ламивудин* Не наблюдалось изменений фармакокинетики лопинавира при одновременном применении лопинавира/ритонавира со ставудином и ламивудином по сравнению с монотерапией лопинавиром/ритонавиром. *Диданозин* Рекомендуется принимать диданозин натощак; поэтому в комбинации с диданозином таблетки лопинавира/ритонавира следует принимать за час до или спустя два часа после приема пищи. *Зидовудин и абакавир* Лопинавир/ритонавир индуцирует глюкуронирование, поэтому препарат может снизить концентрации зидовудина и абакавира в плазме. Клиническое значение этого потенциального взаимодействия неизвестно.	препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A, может уменьшить плазменные концентрации лопинавира и снизить его терапевтический эффект, хотя эти изменения не были отмечены при одновременном применении с кетоконазолом. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и других препаратов, которые ингибируют изофермент CYP3A, может увеличить плазменные концентрации лопинавира. ***Препараты для лечения ВИЧ*** ***Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)*** *Ставудин и ламивудин* Не наблюдалось изменений фармакокинетики лопинавира при одновременном применении лопинавира/ритонавира со ставудином и ламивудином по сравнению с монотерапией лопинавиром/ритонавиром. *Диданозин* Рекомендуется принимать диданозин натощак; поэтому в комбинации с диданозином таблетки лопинавира/ритонавира следует принимать за час до или спустя два часа после приема пищи. *Зидовудин и абакавир* Лопинавир/ритонавир индуцирует глюкуронирование, поэтому препарат может снизить концентрации зидовудина и абакавира в плазме. Клиническое значение этого потенциального взаимодействия неизвестно.

Тенофовир Исследование показало, что лопинавир/ритонавир увеличивает концентрацию тенофовира в плазме крови. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир и тенофовир, следует наблюдать на предмет возникновения связанных с тенофовиром побочных эффектов. *Другие НИОТ* Сообщалось об увеличении активности креатинфосфокиназы (КФК), миалгии, миозите и, редко, о рабдомиолизе при приеме ингибиторов протеазы ВИЧ, особенно в комбинации с НИОТ. ***Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)*** *Невирапин* Не отмечалось изменений фармакокинетики лопинавира у здоровых взрослых пациентов во время одновременного применения невирапина и лопинавира/ритонавира. Результаты исследования с участием ВИЧ-положительных детей показали уменьшение концентраций лопинавира во время одновременного применения с невирапином. Полагают, что влияние невирапина на ВИЧ-положительных взрослых пациентов может быть сходным с таковым у детей, что может привести к снижению концентрации лопинавира. Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия неизвестно. У пациентов, у которых ранее проводилась антиретровирусная те-	*Тенофовир* Исследование показало, что лопинавир/ритонавир увеличивает концентрацию тенофовира в плазме крови. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир и тенофовир, следует наблюдать на предмет возникновения связанных с тенофовиром побочных эффектов, включая нарушение функции почек. *Другие НИОТ* Сообщалось об увеличении активности креатинфосфокиназы (КФК), миалгии, миозите и, редко, о рабдомиолизе при приеме ингибиторов протеазы ВИЧ, особенно в комбинации с НИОТ. ***Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)*** *Невирапин* Не отмечалось изменений фармакокинетики лопинавира у здоровых взрослых пациентов во время одновременного применения невирапина и лопинавира/ритонавира. Результаты исследования с участием ВИЧ-положительных детей показали уменьшение концентраций лопинавира во время одновременного применения с невирапином. Полагают, что влияние невирапина на ВИЧ-положительных взрослых пациентов может быть сходным с таковым у детей, что может привести к снижению концентрации лопинавира. Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия неизвестно.

рапия или у которых имеются фенотипические или генотипические признаки значительного снижения чувствительности к лопинавиру, при одновременном применении лопинавира/ритонавира с невирапином может потребоваться повышение дозы лопинавира/ритонавира до 500/125 мг два раза в день. Лопинавир/ритонавир в комбинации с невирапином применять один раз в день противопоказано. *Эфавиренз* Увеличение дозы таблеток лопинавира/ритонавира до 500/125 мг (две таблетки Калетра® 200/50 мг + одна таблетка Калетра® 100/25 мг) дважды в день не влияет на концентрацию лопинавира в плазме крови в сравнении с применением лопинавира/ритонавира по 400/100 мг дважды в день без эфавиренза. Увеличение дозы таблеток лопинавира/ритонавира до 600/150 мг (три (3) таблетки 200/50 мг) дважды в день при одновременном применении с эфавирензом увеличивало плазменную концентрацию лопинавира приблизительно на 36 % и концентрацию ритонавира приблизительно на 56–92 % по сравнению с дозой таблеток лопинавира/ритонавира 400/100 мг (две (2) таблетки 200/50 мг) при приеме дважды в день без эфавиренза (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Эфавиренз* и *невирапин* индуцируют изофермент CYP3A и, таким образом, могут уменьшить плазменные концентрации других инги-	У пациентов, у которых ранее проводилась антиретровирусная терапия или у которых имеются фенотипические или генотипические признаки значительного снижения чувствительности к лопинавиру, при одновременном применении лопинавира/ритонавира с невирапином может потребоваться повышение дозы лопинавира/ритонавира до 500/125 мг два раза в день. Лопинавир/ритонавир в комбинации с невирапином применять один раз в день противопоказано. *Эфавиренз* Увеличение дозы таблеток лопинавира/ритонавира до 500/125 мг (две таблетки Калетра® 200/50 мг + одна таблетка Калетра® 100/25 мг) дважды в день не влияет на концентрацию лопинавира в плазме крови в сравнении с применением лопинавира/ритонавира по 400/100 мг дважды в день без эфавиренза. Увеличение дозы таблеток лопинавира/ритонавира до 600/150 мг (три (3) таблетки 200/50 мг) дважды в день при одновременном применении с эфавирензом увеличивало плазменную концентрацию лопинавира приблизительно на 36 % и концентрацию ритонавира приблизительно на 56–92 % по сравнению с дозой таблеток лопинавира/ритонавира 400/100 мг (две (2) таблетки 200/50 мг) при приеме дважды в день без эфавиренза (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Эфавиренз* и *невирапин* индуцируют изофермент CYP3A и, таким образом, могут уменьшить плазменные концентрации других инги-

вином/ритонавиром. Одновременное применение лопинавира/ритонавира как с эфавирензом, так и с невирапином один раз в день противопоказано. *Делавирдин* Делавирдин способен увеличивать концентрации лопинавира в плазме. *Рилпивирин* При одновременном применении рилпивирина с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации рилпивирина, однако изменения дозы лопинавира/ритонавира не требуется. Назначение и подбор дозы рилпивирина должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению. *Этравирин* При одновременном применении этравирина с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации этравирина, однако изменения дозы лопинавира/ритонавира не требуется. Назначение и подбор дозы этравирина должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению. ***Ингибиторы протеазы ВИЧ*** *Ампренавир* Лопинавир/ритонавир может увеличить концентрации ампренавира (прием ампренавира в дозе 750 мг дважды в день плюс лопинавир/ритонавир ведет к увеличению AUC, схожей C_{max}, увеличению	биторов вирусных протеаз при применении в комбинации с лопинавиром/ритонавиром. Одновременное применение лопинавира/ритонавира как с эфавирензом, так и с невирапином один раз в день противопоказано. *Делавирдин* Делавирдин способен увеличивать концентрации лопинавира в плазме. *Рилпивирин* При одновременном применении рилпивирина с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации рилпивирина, однако изменения дозы лопинавира/ритонавира не требуется. Назначение и подбор дозы рилпивирина должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению. *Этравирин* При одновременном применении этравирина с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации этравирина, однако изменения дозы лопинавира/ритонавира не требуется. Назначение и подбор дозы этравирина должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению. ***Ингибиторы протеазы ВИЧ*** *Ампренавир* Лопинавир/ритонавир может увеличить концентрации ампренавира (прием ампренавира в дозе 750 мг дважды в день плюс лопина-

C_{min} относительно ампренавира в дозе 1200 мг дважды в день). Одновременное применение лопинавира/ритонавира и ампренавира способствует снижению концентрации лопинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение лопинавира/ритонавира с ампренавиром один раз в день противопоказано. *Фосампренавир* Исследование показало, что одновременное применение лопинавира/ритонавира с фосампренавиром снижает концентрации фосампренавира и лопинавира. Адекватные в отношении безопасности и эффективности дозы фосампренавира и лопинавира/ритонавира в комбинации установлены не были. Одновременное применение фосампренавира и лопинавира/ритонавира не рекомендуется. *Индинавир* Лопинавир/ритонавир может увеличивать концентрации индинавира (при сочетании индинавира в дозе 600 мг два раза в день с одновременным применением лопинавира/ритонавира отмечается снижение C_{max}, увеличение C_{min} по сравнению с приемом индинавира три раза в день в дозе 800 мг, при этом AUC наблюдается схожая). Доза индинавира, возможно, должна быть уменьшена при одновременном применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг дважды в день. Прием лопинавира/ритонавира в комбинации с индинавиром один раз в день не был изучен. *Нелфинавир*	вир/ритонавир ведет к увеличению AUC, схожей C_{max}, увеличению C_{min} относительно ампренавира в дозе 1200 мг дважды в день). Одновременное применение лопинавира/ритонавира и ампренавира способствует снижению концентрации лопинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение лопинавира/ритонавира с ампренавиром один раз в день противопоказано. *Фосампренавир* Исследование показало, что одновременное применение лопинавира/ритонавира с фосампренавиром снижает концентрации фосампренавира и лопинавира. Адекватные в отношении безопасности и эффективности дозы фосампренавира и лопинавира/ритонавира в комбинации установлены не были. Совместный прием повышенной дозы фосампренавира (1400 мг дважды в сутки) с лопинавиром/ритонавиром (533/133 мг дважды в сутки) у пациентов, которые ранее принимали ингибиторы протеазы ВИЧ, приводило к увеличению частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ и повышению концентрации триглицеридов в крови без усиления противовирусного действия, по сравнению со стандартной дозой фосампренавир/ритонавир. Одновременное применение фосампренавира и лопинавира/ритонавира противопоказано. *Индинавир* Лопинавир/ритонавир может увеличивать концентрации индинавира

Лопинавир/ритонавир может увеличить концентрации нелфинавира и метаболита нелфинавира М8 (при приеме нелфинавира 1000 мг дважды в день и лопинавира/ритонавира по сравнению с приемом нелфинавира 1250 мг дважды в день наблюдаются схожая AUC, схожая C_{max}, увеличенная C_{min}). Одновременное применение лопинавира/ритонавира и нелфинавира приводит к снижению концентраций лопинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение лопинавира/ритонавира с нелфинавиром один раз в день противопоказано. *Ритонавир* При совместном применении лопинавира/ритонавира с дополнительными 100 мг ритонавира два раза в день, AUC лопинавира увеличилась на 33 %, C_{min} увеличилась на 64 % по сравнению с приемом лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг два раза в день. *Саквинавир* Лопинавир/ритонавир увеличивает концентрации саквинавира (прием саквинавира 800 мг дважды в день плюс лопинавир/ритонавир по сравнению с приемом саквинавира 1200 мг три раза в день ведет к увеличению AUC, C_{max} и C_{min}). Доза саквинавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром 400/100 мг дважды в день, возможно, должна быть уменьшена. Прием лопинавира/ритонавира в комбинации с саквинавиром один раз в день изучен не был.	(при сочетании индинавира в дозе 600 мг два раза в день с одновременным применением лопинавира/ритонавира отмечается снижение C_{max}, увеличение C_{min} по сравнению с приемом индинавира три раза в день в дозе 800 мг, при этом AUC наблюдается схожая). Доза индинавира, возможно, должна быть уменьшена при одновременном применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг дважды в день. Прием лопинавира/ритонавира в комбинации с индинавиром один раз в день не был изучен. *Нелфинавир* Лопинавир/ритонавир может увеличить концентрации нелфинавира и метаболита нелфинавира М8 (при приеме нелфинавира 1000 мг дважды в день и лопинавира/ритонавира по сравнению с приемом нелфинавира 1250 мг дважды в день наблюдаются схожая AUC, схожая C_{max}, увеличенная C_{min}). Одновременное применение лопинавира/ритонавира и нелфинавира приводит к снижению концентраций лопинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение лопинавира/ритонавира с нелфинавиром один раз в день противопоказано. *Ритонавир* При совместном применении лопинавира/ритонавира с дополнительными 100 мг ритонавира два раза в день, AUC лопинавира увеличилась на 33 %, C_{min} увеличилась на 64 % по сравнению с приемом лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг два раза в день.

Типранавир При одновременном применении типранавира (500 мг два раза в день) с ритонавиром (200 мг два раза в день) и лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг два раза в день) происходит снижение AUC и C_{min} лопинавира на 55 % и 70 %, соответственно. Одновременный прием лопинавира/ритонавира и типранавира с низкой дозой ритонавира противопоказан. ***Ингибиторы протеазы вируса гепатита С*** *Телапревир* Одновременное применение лопинавира/ритонавира с телапревиром приводит к снижению равновесной концентрации телапревира без изменения равновесной концентрации лопинавира. Одновременное применение препарата телапревира и лопинавира/ритонавира не рекомендуется. *Боцепревир* Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиром приводит к снижению равновесных концентраций боцепревира и лопинавира. Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиром противопоказано. *Симепревир* При одновременном применении симепревира с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации симепревира.	*Саквинавир* Лопинавир/ритонавир увеличивает концентрации саквинавира (прием саквинавира 800 мг дважды в день плюс лопинавир/ритонавир по сравнению с приемом саквинавира 1200 мг три раза в день ведет к увеличению AUC, C_{max} и C_{min}). Доза саквинавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром 400/100 мг дважды в день, возможно, должна быть уменьшена. Прием лопинавира/ритонавира в комбинации с саквинавиром один раз в день изучен не был. *Типранавир* При одновременном применении типранавира (500 мг два раза в день) с ритонавиром (200 мг два раза в день) и лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг два раза в день) происходит снижение AUC и C_{min} лопинавира на 55 % и 70 %, соответственно. Одновременный прием лопинавира/ритонавира и типранавира с низкой дозой ритонавира противопоказан. ***Ингибиторы протеазы вируса гепатита С*** *Телапревир* Одновременное применение лопинавира/ритонавира с телапревиром приводит к снижению равновесной концентрации телапревира без изменения равновесной концентрации лопинавира. Одновременное применение препарата телапревира и лопинавира/ритонавира не рекомендуется.

Одновременное применение лопинавира/ритонавира и симепревира противопоказано. ***Противовирусные препараты – ингибиторы хемокинового рецептора CCR5*** *Маравирок* Одновременное применение маравирока с лопинавиром/ритонавиром приводит к увеличению концентрации маравирока. При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром в дозе 400/100 мг два раза в день доза маравирока должна быть снижена. Подбор дозы маравирока должен производиться в соответствии с его инструкцией по применению. ***Другие препараты*** ***Наркотические анальгетики*** *Фентанил* Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A4, возможно повышение концентрации фентанила в плазме крови. При одновременном применении лопинавира/ритонавира и фентанила необходимо внимательно контролировать терапевтические и побочные эффекты (включая угнетение дыхания). ***Антиаритмические средства*** *(бепридил, лидокаин и хинидин)* При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром могут увеличиться концентрации данных препаратов. Необходима осторожность при применении данных препаратов и контроль терапев-	*Боцепревир* Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиром приводит к снижению равновесных концентраций боцепревира и лопинавира. Одновременное применение лопинавира/ритонавира с боцепревиром противопоказано. *Симепревир* При одновременном применении симепревира с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации симепревира. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и симепревира противопоказано. ***Противовирусные препараты — ингибиторы хемокинового рецептора CCR5*** *Маравирок* Одновременное применение маравирока с лопинавиром/ритонавиром приводит к увеличению концентрации маравирока. При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром в дозе 400/100 мг два раза в день доза маравирока должна быть снижена. Подбор дозы маравирока должен производиться в соответствии с его инструкцией по применению. ***Ингибиторы интегразы*** *Ралтегравир* При одновременном применении ралтегравира и лопинави-

тических концентраций, если возможно. *Дигоксин* Анализ литературы показал, что одновременное применение ритонавира (300 мг каждые 12 часов) и дигоксина приводило к значительному увеличению концентрации дигоксина в крови. Необходимо соблюдать осторожность при применении лопинавира/ритонавира одновременно с дигоксином с контролем концентраций дигоксина в сыворотке. ***Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT*** Под влиянием лопинавира/ритонавира концентрации фенирамина, хинидина, эритромицина, кларитромицина могут повыситься с последующим удлинением интервала QT и развитием побочных явлений со стороны сердца. Необходимо соблюдать особую осторожность при одновременном применении лопинавира/ритонавира вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT. ***Противоопухолевые средства*** *(например, дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин)* Возможно увеличение их сывороточных концентраций при применении одновременно с лопинавиром/ритонавиром, что может привести к возникновению побочных эффектов, обычно связываемых с данными противоопухолевыми препаратами. Доза нилотиниба и дазатиниба должна подбираться в соответствии с инструкциями по применению данных препаратов.	ра/ритонавира не происходило изменения AUC и C_{max} ралтегравира. Наблюдалось снижение C_{12} ралтегравира на 30 %. Фармакокинетические параметры лопинавира не изменялись. При одновременном применении препарата Калетра® с ралтегравиром коррекция дозы препарата Калетра® не требуется. ***Другие препараты*** ***Наркотические анальгетики*** *Фентанил* Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A4, возможно повышение концентрации фентанила в плазме крови. При одновременном применении лопинавира/ритонавира и фентанила необходимо внимательно контролировать терапевтические и побочные эффекты (включая угнетение дыхания). ***Антиаритмические средства*** *Бепридил, лидокаин и хинидин* При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром могут увеличиться концентрации данных препаратов. Необходима осторожность при применении данных препаратов и контроль терапевтических концентраций, если возможно. *Дронедарон* При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром могут увеличиться концентрации дронедарона. Одновременное применение с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Антикоагулянты Возможно влияние на концентрации варфарина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется контролировать МНО (международное нормализованное отношение). *Ривароксабан* Одновременное применение ривароксабана с лопинавиром/ритонавиром может вызвать повышение концентрации ривароксабана, что может привести к повышению риска возникновения кровотечений. Одновременное применение ривароксабана и лопинавира/ритонавира не рекомендуется. ***Антидепрессанты*** *Бупропион* Одновременное применение бупропиона с лопинавиром/ритонавиром уменьшает плазменные концентрации бупропиона и его активного метаболита (гидроксибупропиона). Если одновременное применение лопинавира/ритонавира с бупропионом необходимо, то его следует проводить под тщательным клиническим контролем за эффективностью бупропиона без превышения рекомендованной дозы, несмотря на наблюдаемое усиление метаболизма. *Тразодон* Одновременное применение ритонавира и тразодона может привести к увеличению концентрации тразодона. Наблюдались побочные	*Дигоксин* Анализ литературы показал, что одновременное применение ритонавира (300 мг каждые 12 часов) и дигоксина приводило к значительному увеличению концентрации дигоксина в крови. Необходимо соблюдать осторожность при применении лопинавира/ритонавира одновременно с дигоксином с контролем концентраций дигоксина в сыворотке. Следует соблюдать особую осторожность при назначении лопинавира/ритонавира у пациентов, принимающих дигоксин, из-за сильного ингибирующего эффекта ингибирующего эффекта ритонавира на Р-гликопротеин и вызванного этим значительного увеличения концентрации дигоксина. У тех пациентов, которые начали прием дигоксина во время терапии лопинавиром/ритонавиром следует ожидать менее значительное увеличение концентрации дигоксина. ***Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT*** Под влиянием лопинавира/ритонавира концентрации фенирамина, хинидина, эритромицина, кларитромицина могут повыситься с последующим удлинением интервала QT и развитием побочных явлений со стороны сердца. Необходимо соблюдать особую осторожность при одновременном применении лопинавира/ритонавира вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT. ***Противоопухолевые средства*** *(например, дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин)*

эффекты: тошнота, головокружение, артериальная гипотензия и обморок. Применять тразодон с ингибитором изофермента CYP3A4, таким как лопинавир/ритонавир, следует с осторожностью и снизив дозу тразодона. ***Антипсихотические средства*** *Кветиапин, блонансерин и пимозид* Так как лопинавир/ритонавир является ингибитором изофермента CYP3A, концентрация кветиапина, блонансерина и пимозида в плазме крови может увеличиваться. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов кветиапин, блонансерин и пимозид противопоказано. ***Противосудорожные средства*** *(фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин)* Известно, что эти препараты могут индуцировать изофермент CYP3A4 и, таким образом, уменьшить концентрацию лопинавира. Одновременное применение лопинавира/ритонавира один раз в день в комбинации с фенобарбиталом, фенитоином или карбамазепином противопоказано. Кроме того, одновременное применение фенитоина и лопинавира/ритонавира приводит к умеренному уменьшению равновесных концентраций фенитоина. Концентрации фенитоина следует контролировать при применении препарата одновременно с лопинавиром/ритонавиром.	Возможно увеличение их сывороточных концентраций при применении одновременно с лопинавиром/ритонавиром, что может привести к возникновению побочных эффектов, обычно связываемых с данными противоопухолевыми препаратами. Доза нилотиниба и дазатиниба должна подбираться в соответствии с инструкциями по применению данных препаратов. ***Антикоагулянты*** Возможно влияние на концентрации варфарина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется контролировать МНО (международное нормализованное отношение). *Ривароксабан* Одновременное применение ривароксабана с лопинавиром/ритонавиром может вызвать повышение концентрации ривароксабана, что может привести к повышению риска возникновения кровотечений. Одновременное применение ривароксабана и лопинавира/ритонавира не рекомендуется. ***Антидепрессанты*** *Бупропион* Одновременное применение бупропиона с лопинавиром/ритонавиром уменьшает плазменные концентрации бупропиона и его активного метаболита (гидроксибупропиона). Если одновременное применение лопинавира/ритонавира с бупропионом необходимо, то его следует проводить под тщательным клиниче-

Ламотриджин и вальпроевая кислота При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось снижение концентраций ламотриджина и вальпроевой кислоты. Снижение концентрации ламотриджина достигало 50 %. Данные комбинации лекарственных препаратов должны использоваться с осторожностью. При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром, особенно в период подбора дозы, может потребоваться повышение дозы ламотриджина или вальпроевой кислоты, а также контроль их концентрации в плазме крови. Для пациентов, которые начинают или прекращают принимать препарат Калетра® во время терапии ламотриджином, следует проводить мониторинг концентрации ламотриджина в плазме крови до начала совместного применения с препаратом Калетра®, в течение первых 2 недель совместного приема или в течение 2 недель после отмены препарата Калетра® для определения необходимости изменения дозы ламотриджина. Для пациентов, которые уже принимают препарат Калетра® и начинают принимать ламотриджин, не требуется коррекция дозы ламотриджина. ***Снотворные средства*** *Мидазолам и триазолам* Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, контроль за эффективностью бупропиона без превышения рекомендованной дозы, несмотря на наблюдаемое усиление метаболизма. *Тразодон* Одновременное применение ритонавира и тразодона может привести к увеличению концентрации тразодона. Наблюдались побочные эффекты: тошнота, головокружение, артериальная гипотензия и обморок. Применять тразодон с ингибитором изофермента CYP3A4, таким как лопинавир/ритонавир, следует с осторожностью и снизив дозу тразодона. ***Антипсихотические средства*** *Кветиапин, блонансерин и пимозид* Так как лопинавир/ритонавир является ингибитором изофермента CYP3A, концентрация кветиапина, блонансерина и пимозида в плазме крови может увеличиваться. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препаратов кветиапин, блонансерин и пимозид противопоказано. ***Противосудорожные средства*** *(фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин)* Известно, что эти препараты могут индуцировать изофермент CYP3A4 и, таким образом, уменьшить концентрацию лопинавира. Одновременное применение лопинавира/ритонавира один раз в день в комбинации с фенобарбиталом, фенитоином или карбамазе-

центрация мидазолама и триазолама в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск возникновения выраженного седативного эффекта и дыхательной недостаточности. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и триазолама противопоказано. Запрещается применение мидазолама внутрь в комбинации с лекарственным препаратом Калетра®, но разрешается с осторожностью применять мидазолам парентерально в комбинации с лекарственным препаратом Калетра®. В последнем случае необходима госпитализация пациента в отделение интенсивной терапии и тщательное клиническое наблюдение. В случае угнетения дыхательной деятельности и/или пролонгированной седации должно быть назначено соответствующее лечение. Необходима своевременная коррекция дозы мидазолама, особенно при многократном введении. ***Алкалоиды спорыньи*** *Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин* Увеличение плазменной концентрации производных спорыньи приводит к повышению ее токсичности, включая вазоспазм и ишемию. ***Лекарственные средства, регулирующие двигательную функцию ЖКТ*** *Цизаприд* Увеличение плазменной концентрации цизаприда увеличивает риск развития тяжелой аритмии.	пином противопоказано. Кроме того, одновременное применение фенитоина и лопинавира/ритонавира приводит к умеренному уменьшению равновесных концентраций фенитоина. Следует контролировать концентрации фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. *Ламотриджин и вальпроевая кислота* При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось снижение концентраций ламотриджина и вальпроевой кислоты. Снижение концентрации ламотриджина достигало 50 %. Данные комбинации лекарственных препаратов должны использоваться с осторожностью. При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром, особенно в период подбора дозы, может потребоваться повышение дозы ламотриджина или вальпроевой кислоты, а также контроль их концентрации в плазме крови. Для пациентов, которые начинают или прекращают принимать препарат Калетра® во время терапии ламотриджином, следует проводить мониторинг концентрации ламотриджина в плазме крови до начала совместного применения с препаратом Калетра®, в течение первых 2 недель совместного приема или в течение 2 недель после отмены препарата Калетра® для определения необходимости изме-

Антигистаминные средства *Астемизол, терфенадин* Увеличение плазменной концентрации астемизола и терфенадина увеличивает риск развития тяжелой аритмии. Совместное применение противопоказано. ***Бета-2-адреномиметики*** *Салметерол* Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация салметерола в плазме крови может увеличиваться. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и салметерола может привести к увеличению риска возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применение салметерола, включая удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения и синусовая тахикардия. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и салметерола противопоказано. ***Альфа-1-адреноблокаторы*** *Алфузозин* Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация алфузозина в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск развития тяжелой артериальной гипотензии. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и алфузозина	нения дозы ламотриджина. Для пациентов, которые уже принимают препарат Калетра® и начинают принимать ламотриджин, не требуется коррекция дозы ламотриджина. ***Снотворные средства*** *Мидазолам и триазолам* Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация мидазолама и триазолама в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск возникновения выраженного седативного эффекта и дыхательной недостаточности. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и триазолама противопоказано. Одновременное применение мидазолама внутрь в комбинации с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. Разрешается с осторожностью принимать мидазолам парентерально в комбинации с лопинавиром/ритонавиром. В последнем случае необходима госпитализация пациента в отделение интенсивной терапии и тщательное клиническое наблюдение. В случае угнетения дыхательной деятельности и/или пролонгированной седации должно быть назначено соответствующее лечение. Необходима своевременная коррекция дозы мидазолама, особенно при многократном введении. ***Алкалоиды спорыньи*** *Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин*

противопоказано. ***Антиаритмические средства*** *Амиодарон* Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация амиодарона в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск развития аритмий и других побочных реакций, ассоциированных с применением амиодарона. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и амиодарона противопоказано. ***Противогрибковые средства*** Сывороточные концентрации кетоконазола и итраконазола могут повыситься под влиянием лопинавира/ритонавира. Применять кетоконазол и итраконазол в высоких дозах (более 200 мг/сут) вместе с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. *Вориконазол* Исследование показало, что одновременное применение ритонавира в дозе 100 мг каждые 12 часов уменьшает равновесную AUC вориконазола в среднем на 39 %; одновременное применение лопинавира/ритонавира и вориконазола противопоказано. ***Препараты для лечения подагры*** При одновременном применении колхицина с лопинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации колхицина. Назначение и подбор дозы колхицина должны производиться в со-	Увеличение плазменной концентрации производных спорыньи приводит к повышению ее токсичности, включая вазоспазм и ишемию. Совместное применение с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. ***Лекарственные средства, регулирующие двигательную функцию ЖКТ*** *Цизаприд* Увеличение плазменной концентрации цизаприда увеличивает риск развития тяжелой аритмии. Совместное применение с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. ***Антигистаминные средства*** *Астемизол, терфенадин* Увеличение плазменной концентрации астемизола и терфенадина увеличивает риск развития тяжелой аритмии. Совместное применение противопоказано. ***Бета-2-адреномиметики*** *Салметерол* Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация салметерола в плазме крови может увеличиваться. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и салметерола может привести к увеличению риска возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применение салметерола, включая удлинение интервала QT, ощущение

ответствии с его инструкцией по применению. Одновременное применение колхицина с лопинавиром/ритонавиром не рекомендуется из-за побочных эффектов колхицина, связанных с нервно-мышечной токсичностью. ***Антибактериальные средства*** Лопинавир/ритонавир может вызвать умеренное повышение AUC кларитромицина. У пациентов с нарушением функции печени следует уменьшить дозу кларитромицина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) следует уменьшать дозу кларитромицина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. *Фузидиевая кислота* Одновременный прием лопинавира/ритонавира с фузидиевой кислотой приводит к увеличению концентрации фузидиевой кислоты в плазме крови. Применение фузидиевой кислоты для лечения кожных инфекций при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано. При применении фузидиевой кислоты для лечения костно-суставных инфекций, где совместный прием с препаратом Калетра® неизбежен, рекомендуется контролировать побочные эффекты со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. ***Противотуберкулезные препараты***	сердцебиения и синусовая тахикардия. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и салметерола противопоказано. ***Альфа-1-адреноблокаторы*** *Алфузозин* Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация алфузозина в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск развития тяжелой артериальной гипотензии. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и алфузозина противопоказано. ***Антиаритмические средства*** *Амиодарон* Так как лопинавир/ритонавир ингибирует изофермент CYP3A, концентрация амиодарона в плазме крови может увеличиваться, при этом увеличивая риск развития аритмий и других побочных реакций, ассоциированных с применением амиодарона. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и амиодарона противопоказано. ***Противогрибковые средства*** Сывороточные концентрации кетоконазола и итраконазола могут повыситься под влиянием лопинавира/ритонавира. Применять кетоконазол и итраконазол в высоких дозах (более 200 мг/сут) вместе с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Рифабутин При одновременном применении рифабутина и лопинавира/ритонавира в течение десяти дней C_{max} и AUC рифабутина (неизмененное лекарственное средство и активный 25-О-дезацетил метаболит) увеличились в 3,5 и в 5,7 раз, соответственно. На основании этих данных рекомендуется уменьшение дозы рифабутина на 75 % (то есть прием 150 мг через день или три раза в неделю) при применении с лопинавиром/ритонавиром. В связи с возможным усилением действия рифабутина, необходимо тщательно контролировать рифабутин-ассоциированные побочные эффекты (включая нейтропению и увеит). Возможно потребуется дальнейшее снижение дозы рифабутина. Снижение дозы рифабутина до 150 мг 2 раза в неделю рекомендуется для пациентов, которые не переносят дозу 150 мг 3 раза в неделю. Следует иметь в виду, что режим дозирования 150 мг 2 раза в неделю может не обеспечить оптимального терапевтического действия рифабутина, что может привести к развитию резистентности и неэффективности лечения. Изменение дозы для препарата Калетра® не требуется. *Рифампицин* Совместное применение лекарственного средства Калетра® с рифампицином не рекомендуется, так как снижение концентрации лопинавира может привести к значимому снижению его терапевтического действия. Разрешается коррекция дозы препарата Калетра®	*Вориконазол* Исследование показало, что одновременное применение ритонавира в дозе 100 мг каждые 12 часов уменьшает равновесную AUC вориконазола в среднем на 39 %; одновременное применение лопинавира/ритонавира и вориконазола противопоказано. ***Препараты для лечения подагры*** Совместное применение лопинавира/ритонавира с колхицином у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью противопоказано из-за возможного увеличения риска развития побочных эффектов, в том числе угрожающих жизни, связанных с действием колхицина, таких как нервно-мышечная токсичность (включая рабдомиолиз). Необходимо снижение дозы колхицина или прерывание терапии колхицином у пациентов с нормальной почечной или печеночной функцией, если требуется терапия лопинавиром/ритонавиром. Более подробная информация содержится в инструкции по применению на колхицин. ***Антибактериальные средства*** Лопинавир/ритонавир может вызвать умеренное повышение AUC кларитромицина. У пациентов с нарушением функции печени следует уменьшить дозу кларитромицина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) следует уменьшать дозу кларитромицина при одновременном применении с лопинави-

400 мг/400 мг (т.е. Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки в целях компенсации изофермента CYP 3A4-индуцирующего эффекта рифампицина. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны ЖКТ. Таким образом, без крайней необходимости рекомендуется избегать применения данной комбинации лекарственных средств. В случае применения комбинации препарата Калетра® в скорректированной дозе 400 мг/400 мг 2 раза в сутки и рифампицина необходим тщательный мониторинг безопасности и эффективности. Увеличение дозы препарата Калетра® необходимо проводить только после начала применения рифампицина. *Бедаквилин* В исследовании на здоровых добровольцах применялось 400 мг бедаквилина однократно и лопинавира/ритонавира 400/100 мг два раза в день в течение 24 дней, что привело к увеличению AUC бедаквилина на 22 %. Бедаквилин должен применяться с осторожностью вместе с лопинавиром/ритонавиром, и только в случае если польза от совместного применения превышает потенциальный риск развития побочных реакций (см. раздел «Особые указания» и «С осторожностью»). ***Противопаразитарные средства*** Возможно уменьшение терапевтической концентрации атовахона при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Возможно уменьшение концентрации празиквантела при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении кларитромицина и лопинавира/ритонавира у пациентов с нарушением функции печени и почек. *Фузидиевая кислота* Одновременный прием лопинавира/ритонавира с фузидиевой кислотой приводит к увеличению концентрации фузидиевой кислоты в плазме крови. Применение фузидиевой кислоты для лечения кожных инфекций при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано. При применении фузидиевой кислоты для лечения костно-суставных инфекций, где совместный прием с препаратом Калетра® неизбежен, рекомендуется контролировать побочные эффекты со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. ***Противотуберкулезные препараты*** *Рифабутин* При одновременном применении рифабутина и лопинавира/ритонавира в течение десяти дней C_{max} и AUC рифабутина (неизмененное лекарственное средство и активный 25-О-дезацетил метаболит) увеличились в 3,5 и в 5,7 раз, соответственно. На основании этих данных рекомендуется уменьшение дозы рифабутина на 75 % (то есть прием 150 мг через день или три раза в неделю) при применении с лопинавиром/ритонавиром. В связи с возможным усилением действия рифабутина, необходимо тщательно контроли-

можно необходимо увеличение доз атовахона. ***Глюкокортикостероиды (ГКС)*** Дексаметазон может вызвать повышение активности изофермента CYP3A4 и снижение концентраций лопинавира. Необходим мониторинг противовирусной активности во время применения дексаметазона и препарата Калетра®. *Флутиказон:* одновременное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона может значительно увеличить плазменные концентрации флутиказона и снизить сывороточные концентрации кортизола. Рекомендуется рассмотреть альтернативы флутиказону, особенно при длительном применении. О системных эффектах глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и угнетение коры надпочечников, сообщалось при одновременном применении ритонавира с интраназальными и ингаляционными формами флутиказона и будесонида. Совместное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона, а также других ГКС, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, таких как будесонид, не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза от такой терапии перевешивает риск возникновения системных кортикостероидных эффектов, включая синдром Кушинга и угнетение функции коры надпочечников. При одновременном применении лопинавира/ритонавира и любого	ровать рифабутин-ассоциированные побочные эффекты (включая нейтропению и увеит). Возможно потребуется дальнейшее снижение дозы рифабутина. Снижение дозы рифабутина до 150 мг 2 раза в неделю рекомендуется для пациентов, которые не переносят дозу 150 мг 3 раза в неделю. Следует иметь в виду, что режим дозирования 150 мг 2 раза в неделю может не обеспечить оптимального терапевтического действия рифабутина, что может привести к развитию резистентности и неэффективности лечения. Изменение дозы для препарата Калетра® не требуется. *Рифампицин* Совместное применение лекарственного средства Калетра® в стандартной дозе с рифампицином противопоказано, так как снижение концентрации лопинавира может привести к значимому снижению его терапевтического действия. Разрешается коррекция дозы препарата Калетра® 400 мг/400 мг (т.е. Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки в целях компенсации изофермента CYP 3A4-индуцирующего эффекта рифампицина. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны ЖКТ. Таким образом, без крайней необходимости рекомендуется избегать применения данной комбинации лекарственных средств. В случае применения комбинации препарата Калетра® в скорректированной дозе 400 мг/400 мг 2 раза в сутки и рифампицина необходим тщательный монито-

из вдыхаемых или вводимых через нос глюкокортикостероидов следует проявлять особую осторожность. Следует рассматривать возможность уменьшения дозы глюкокортикостероида при тщательном контроле местных и общих реакций или переход на глюкокортикостероид, который не является субстратом для изофермента CYP3A4 (напр., беклометазон). А также, в случае прекращения терапии глюкокортикостероидом следует проводить постепенное снижение дозы в течение длительного периода. ***Блокаторы «медленных» кальциевых каналов*** *(например, фелодипин, нифедипин, никардипин).* Может наблюдаться увеличение сывороточных концентраций данных препаратов при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется проводить мониторинг терапевтических эффектов и побочных реакций при одновременном применении препарата Калетра® с препаратами данной группы. ***Ингибиторы ФДЭ-5*** Особую осторожность следует соблюдать при применении силденафила и тадалафила для лечения эректильной дисфункции у пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир, поскольку при одновременном приеме этих препаратов можно ожидать значительное повышение их концентраций и развитие побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия и длительная эрекция. *Силденафил*	ринг безопасности и эффективности. Увеличение дозы препарата Калетра® необходимо проводить только после начала применения рифампицина. *Бедаквилин* В исследовании на здоровых добровольцах применялось 400 мг бедаквилина однократно и лопинавира/ритонавира 400/100 мг два раза в день в течение 24 дней, что привело к увеличению AUC бедаквилина на 22 %. Бедаквилин должен применяться с осторожностью вместе с лопинавиром/ритонавиром, и только в случае если польза от совместного применения превышает потенциальный риск развития побочных реакций (см. раздел «Особые указания» и «С осторожностью»). *Деламанид* Исследования по взаимодействию деламанида только с ритонавиром не проводились. В исследованиях на здоровых добровольцах применялся деламанид 100 мг два раза в сутки и лопинавир/ритонавир 400/100 мг два раза в сутки в течение 14 дней, при этом наблюдалось небольшое увеличение концентрации деламанида и метаболита деламанида (DM-6705). Если применение деламанида и ритонавира действительно необходимо, следует более часто мониторировать ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом в связи с риском удлинения интервала QTc, связанным с метаболитом DM-6705 Необходимо проводить мониторинг актив-

Применять силденафил для лечения эректильной дисфункции следует осторожно в пониженных дозах (25 мг каждые 48 часов) и чаще контролировать побочные эффекты. Применение силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано. *Тадалафил* Применять тадалафил для лечения эректильной дисфункции следует осторожно в пониженных дозах (не более 10 мг каждые 72 часа) и чаще контролировать побочные эффекты. Использование тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано. *Варденафил* Одновременное применение варденафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. *Аванафил* При совместном применении аванафила и лопинавира/ритонавира возможно значительное повышение концентраций аванафила. Одновременное применение аванафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. ***Лекарственные препараты растительного происхождения*** Пациентам, получающим лечение лопинавиром/ритонавиром, про-	ности трансаминаз в крови. ***Противопаразитарные средства*** Возможно уменьшение терапевтической концентрации атовахона при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Возможно необходимо увеличение доз атовахона. ***Глюкокортикостероиды (ГКС)*** Дексаметазон может вызвать повышение активности изофермента CYP3A4 и снижение концентраций лопинавира. Необходим мониторинг противовирусной активности во время применения дексаметазона и препарата Калетра®. *Флутиказон:* одновременное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона может значительно увеличить плазменные концентрации флутиказона и снизить сывороточные концентрации кортизола. Рекомендуется рассмотреть альтернативы флутиказону, особенно при длительном применении. О системных эффектах глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и угнетение коры надпочечников, сообщалось при одновременном применении ритонавира с интраназальными и ингаляционными формами флутиказона и будесонида. Совместное применение лопинавира/ритонавира и флутиказона, а также других ГКС, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, таких как будесонид, не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза от такой терапии перевешива-

тивопоказан одновременный прием препаратов, содержащих зверобой продырявленный, так как данная комбинация может способствовать снижению концентраций лопинавира/ритонавира в плазме. Этот эффект может происходить вследствие индукции изофермента CYP3A4 и может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности. В случае если пациент уже принимает препараты зверобоя продырявленного и ему назначен препарат Калетра®, то необходимо отменить препараты зверобоя продырявленного и проверить уровень вирусной нагрузки. При отмене препаратов, содержащих зверобой продырявленный, концентрация лопинавира/ритонавира в плазме крови может увеличиваться. Может потребоваться изменение дозы препарата Калетра®. Индуцирующий эффект может сохраняться в течение, по крайней мере, 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя продырявленного. Препарат Калетра® рекомендуется назначать через 2 недели после прекращения приема препаратов зверобоя продырявленного. ***Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы*** Лопинавир/ритонавир может вызвать значительное повышение плазменных концентраций ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4, таких как ловастатин и симвастатин. Увеличение концентраций этих статинов может привести к развитию миопатии, в том числе рабдомиолиза,	ет риск возникновения системных кортикостероидных эффектов, включая синдром Кушинга и угнетение функции коры надпочечников. При одновременном применении лопинавира/ритонавира и любого из вдыхаемых или вводимых через нос глюкокортикостероидов следует проявлять особую осторожность. Следует рассматривать возможность уменьшения дозы глюкокортикостероида при тщательном контроле местных и общих реакций или переход на глюкокортикостероид, который не является субстратом для изофермента CYP3A4 (напр., беклометазон). А также, в случае прекращения терапии глюкокортикостероидом следует проводить постепенное снижение дозы в течение длительного периода. ***Блокаторы «медленных» кальциевых каналов*** *(например, фелодипин, нифедипин, никардипин).* Может наблюдаться увеличение сывороточных концентраций данных препаратов при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется проводить мониторинг терапевтических эффектов и побочных реакций при одновременном применении препарата Калетра® с препаратами данной группы. ***Ингибиторы ФДЭ-5*** Особую осторожность следует соблюдать при применении силденафила и тадалафила для лечения эректильной дисфункции у пациентов, принимающих лопинавир/ритонавир, поскольку при одно-

поэтому их сочетание с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. Розувастатин, метаболизм которого менее зависим от изофермента CYP3A4, вместе с ритонавиром/лопинавиром следует применять с осторожностью в минимальных дозах. Применение аторвастатина с препаратом Калетра® противопоказано. Признаков клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с правастатином не выявлено. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от изофермента CYP3A4, поэтому они не должны взаимодействовать с лопинавиром/ритонавиром. Если показано лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы в период применения лопинавира/ритонавира, то рекомендуется использовать правастатин или флувастатин. ***Иммунодепрессанты*** Концентрации этих препаратов (например, циклоспорина, такролимуса и сиролимуса) могут повыситься при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется более частый контроль терапевтических концентраций до тех пор, пока концентрации этих препаратов в крови не будут стабилизированы. ***Метадон*** Было показано, что лопинавир/ритонавир снижает плазменные концентрации метадона. Рекомендуется контроль плазменных концентраций метадона. ***Бупренорфин***	временном приеме этих препаратов можно ожидать значительное повышение их концентраций и развитие побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия и длительная эрекция. *Силденафил* Применять силденафил для лечения эректильной дисфункции следует осторожно в пониженных дозах (25 мг каждые 48 часов) и чаще контролировать побочные эффекты. Применение силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано. *Тадалафил* Применять тадалафил для лечения эректильной дисфункции следует осторожно в пониженных дозах (не более 10 мг каждые 72 часа) и чаще контролировать побочные эффекты. Использование тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии при одновременном приеме лопинавира/ритонавира противопоказано. *Варденафил* Одновременное применение варденафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. *Аванафил* При совместном применении аванафила и лопинавира/ритонавира возможно значительное повышение концентраций аванафила. Од-

Бупренорфин в дозе 16 мг 1 раз в день не требует изменения дозы.

Пероральные контрацептивы или противозачаточные средства в форме пластыря

Так как концентрации этинилэстрадиола могут быть снижены при одновременном применении лопинавира/ритонавира и эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов или противозачаточных средств в форме пластыря, следует применять альтернативные или дополнительные меры контрацепции.

Сосудорасширяющие средства

При одновременном применении бозентана в сочетании с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось увеличение C_{max} и AUC бозентана в 6 и 5 раз, соответственно. Препарат Калетра® с бозентаном следует назначать с осторожностью. Назначение и подбор дозы бозентана должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению. Также необходимо мониторировать эффективность противовирусной терапии и побочные эффекты, характерные для бозентана, особенно в течение первой недели совместного применения.

Клинически значимое взаимодействие не ожидается

Проведенные исследования не выявили клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с дезипрамином, ралтегравиром, омепразолом и ранитидином.

С учетом сведений о метаболизме не ожидается клинически значимое взаимодействие лопинавира/ритонавира с силденафилом, тадалафилом и варденафилом.

Одновременное применение аванафила с лопинавиром/ритонавиром противопоказано.

Лекарственные препараты растительного происхождения

Пациентам, получающим лечение лопинавиром/ритонавиром, противопоказан одновременный прием препаратов, содержащих зверобой продырявленный, так как данная комбинация может способствовать снижению концентраций лопинавира/ритонавира в плазме. Этот эффект может происходить вследствие индукции изофермента CYP3A4 и может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.

В случае если пациент уже принимает препараты зверобоя продырявленного и ему назначен препарат Калетра®, то необходимо отменить препараты зверобоя продырявленного и проверить уровень вирусной нагрузки. При отмене препаратов, содержащих зверобой продырявленный, концентрация лопинавира/ритонавира в плазме крови может увеличиваться. Может потребоваться изменение дозы препарата Калетра®. Индуцирующий эффект может сохраняться в течение, по крайней мере, 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя продырявленного. Препарат Калетра® рекомендуется назначать через 2 недели после прекращения приема препаратов зверобоя продырявленного.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы

Лопинавир/ритонавир может вызвать значительное повышение

мого взаимодействия лопинавира/ритонавира с флувастатином, дапсоном, триметопримом/сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом у пациентов с нормальной функцией почек и печени.	плазменных концентраций ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4, таких как ловастатин и симвастатин. Увеличение концентраций этих статинов может привести к развитию миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому их сочетание с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. Розувастатин, метаболизм которого менее зависим от изофермента CYP3A4, вместе с ритонавиром/лопинавиром следует применять с осторожностью в минимальных дозах. Применение аторвастатина с препаратом Калетра® противопоказано. Признаков клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с правастатином не выявлено. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от изофермента CYP3A4, поэтому они не должны взаимодействовать с лопинавиром/ритонавиром. Если показано лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы в период применения лопинавира/ритонавира, то рекомендуется использовать правастатин или флувастатин. ***Иммунодепрессанты*** Концентрации этих препаратов (например, циклоспорина, такролимуса и сиролимуса) могут повыситься при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется более частый контроль терапевтических концентраций до тех пор, пока концентрации этих препаратов в крови не будут стабилизированы. ***Метадон***

	Было показано, что лопинавир/ритонавир снижает плазменные концентрации метадона. Рекомендуется контроль плазменных концентраций метадона. ***Бупренорфин*** Бупренорфин в дозе 16 мг 1 раз в день не требует изменения дозы. ***Пероральные контрацептивы или противозачаточные средства в форме пластыря*** Так как концентрации этинилэстрадиола могут быть снижены при одновременном применении лопинавира/ритонавира и эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов или противозачаточных средств в форме пластыря, следует применять альтернативные или дополнительные меры контрацепции. ***Сосудорасширяющие средства*** При одновременном применении бозентана в сочетании с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось увеличение C_{max} и AUC бозентана в 6 и 5 раз, соответственно. Препарат Калетра® с бозентаном следует назначать с осторожностью. Назначение и подбор дозы бозентана должны производиться в соответствии с его инструкцией по применению. Также необходимо мониторировать эффективность противовирусной терапии и побочные эффекты, характерные для бозентана, особенно в течение первой недели совместного применения. ***Клинически значимое взаимодействие не ожидается***

	Проведенные исследования не выявили клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с дезипрамином, ралтегравиром, омепразолом и ранитидином. С учетом сведений о метаболизме не ожидается клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с флувастатином, дапсоном, триметоприм/сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом у пациентов с нормальной функцией почек и печени.
	НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Менеджер регуляторного отдела
ООО «ЭббВи», Россия

Ситуха С.Н.

CCDS03080216