МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000539/08-010219
СОГЛАСОВАНО

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

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 010219 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
АТХ код: J05AE	**АТХ КОД:** J05AR10
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, которые являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450 *in vitro*. Совместное применение препарата Калетра® и других лекарственных	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ** Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, которые являются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450 *in vitro*. Совместное применение препарата Калетра® и других лекарственных

Старая редакция	Новая редакция
средств, преимущественно метаболизируемых CYP3A, может привести к повышению концентрации в плазме этих лекарственных средств, и, как следствие, к усилению или продлению их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Препарат Калетра® не ингибирует CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 в клинически значимых концентрациях (см. раздел «Противопоказания»). 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 применяемых совместно лекарственных средств. Лекарственные препараты, которые противопоказаны в связи с 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.	средств, преимущественно метаболизируемых CYP3A, может привести к повышению концентрации в плазме этих лекарственных средств, и, как следствие, к усилению или продлению их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Препарат Калетра® не ингибирует CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 в клинически значимых концентрациях (см. раздел «Противопоказания»). 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 применяемых совместно лекарственных средств. Лекарственные препараты, которые противопоказаны в связи с 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.

Старая редакция

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 принимаемым лекарственным препаратом представлены в таблице ниже (увеличение обозначено как «↑», снижение как «↓», без изменений как «↔»; один раз в сутки как «1 р/сут», дважды в сутки как «2 р/сут» и три раза в сутки как «3 р/сут»).

Если не указано иное, исследования, обозначенные ниже, проведены со стандартной рекомендуемой дозой лопинавира/ритонавира (т. е. 400/100 мг 2 раза в сутки).

Фармакотерапевтическая группа одновременно принимаемого препарата	**Влияние на концентрации препаратов** **Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Механизм взаимодействия**	**Клинические рекомендации, касающиеся одновременного применения с препаратом Калетра®**
Антиретровирусные препараты		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ла-	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не тре-

Новая редакция

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 принимаемым лекарственным препаратом представлены в таблице ниже (увеличение обозначено как «↑», снижение как «↓», без изменений как «↔»; один раз в сутки как «1 р/сут», дважды в сутки как «2 р/сут» и три раза в сутки как «3 р/сут»).

Если не указано иное, исследования, обозначенные ниже, проведены со стандартной рекомендуемой дозой лопинавира/ритонавира (т. е. 400/100 мг 2 раза в сутки).

Фармакотерапевтическая группа одновременно принимаемого препарата	**Влияние на концентрации препаратов** **Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Механизм взаимодействия**	**Клинические рекомендации, касающиеся одновременного применения с препаратом Калетра®**
Антиретровирусные препараты		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ла-	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не тре-

Старая редакция

мивудин		буется.
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 р/сут	Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать возникновению нежелательных явлений, связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз, 600 мг 1 р/сут	Лопинавир: AUC: ↓ 20 % C_{max}: 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Дозировку таблеток Калетра® следует увеличить до 500/125 мг дважды в день при одновременном приеме с эфавирензом. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и эфавиренза.
Эфавиренз, 600 мг 1 р/сут (Лопинавир/ритонавир 500/125 мг 2 р/сут)	Лопинавир: ↔ (Соответствует дозе 400/100 мг 2 р/сут, принимаемой отдельно)	

Новая редакция

мивудин		буется.
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 р/сут	Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать возникновению нежелательных явлений, связанных с тенофовиром, включая нарушение функции почек.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз, 600 мг 1 р/сут	Лопинавир: AUC: ↓ 20 % C_{max}: 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Дозировку таблеток Калетра® следует увеличить до 500/125 мг дважды в день при одновременном приеме с эфавирензом. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и эфавиренза.
Эфавиренз, 600 мг 1 р/сут (Лопинавир/ритонавир 500/125 мг 2 р/сут)	Лопинавир: ↔ (Соответствует дозе 400/100 мг 2 р/сут, принимаемой отдельно)	

Старая редакция			Новая редакция		
Невирапин, 200 мг 2 р/сут	Лопинавир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Дозу препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг два раза в сутки при одновременном приеме с невирапином. Нужно избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и невирапина.	Невирапин, 200 мг 2 р/сут	Лопинавир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Дозу препарата Калетра® следует увеличить до 500/125 мг два раза в сутки при одновременном приеме с невирапином. Нужно избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и невирапина.
Этравирин (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут)	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 р/сут)	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 р/сут)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (ингибирование ферментов CYP3A)	Сопутствующий прием препарата Калетра® с рилпивирином вызывает увеличение концентрации рилпивирина в плазме, но коррекция дозы не требуется.	Рилпивирин (Лопинавир/ритонавир, капсулы 400/100 мг 2 р/сут)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (ингибирование ферментов CYP3A)	Сопутствующий прием препарата Калетра® с рилпивирином вызывает увеличение концентрации рилпивирина в плазме, но коррекция дозы не требуется.

Старая редакция

Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	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.
Ингибиторы интегразы		
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.		
Фосампренавир/ритонавир (700/100 мг 2 р/сут) (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут) или Фосампренавир (1400 мг 2 р/сут) (Лопинавир/ритонавир	Фосампренавир: Концентрация амprenавира значительно снижается.	Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 р/сут) с лопинавиром/ритонавиром (533/133 мг 2 р/сут) пациентами, ранее получавшими лечение ингибиторами протеазы, приводило к повышению частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению уровня триглицеридов при использова-

Новая редакция

Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	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.
Ингибиторы интегразы		
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.		
Фосампренавир/ритонавир (700/100 мг 2 р/сут) (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут) или Фосампренавир (1400 мг 2 р/сут) (Лопинавир/ритонавир	Фосампренавир: концентрация амprenавира значительно снижается.	Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 р/сут) с лопинавиром/ритонавиром (533/133 мг 2 р/сут) пациентами, ранее получавшими лечение ингибиторами протеазы, приводило к повышению частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению уровня триглицеридов при использова-

Старая редакция			Новая редакция		
533/133 мг 2 р/сут)		нии комбинированной схемы без увеличения вирусологической эффективности по сравнению с применением стандартных доз фосампренавира/ритонавира. Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® для приема 1 раз в сутки и ампренавира.	533/133 мг 2 р/сут)		нии комбинированной схемы без увеличения вирусологической эффективности по сравнению с применением стандартных доз фосампренавира/ритонавира. Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® для приема 1 раз в сутки и ампренавира.
Индинавир, 600 мг 2 р/сут	Индинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ в 3,5 раза C_{max}: ↓ (C_{max} по отношению к индинавиру 800 мг 3 р/сут в виде монотерапии) Лопинавир: ↔ (по отношению к полученным ранее данным)	Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы.	Индинавир, 600 мг 2 р/сут	Индинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ в 3,5 раза C_{max}: ↓ (C_{max} по отношению к индинавиру 800 мг 3 р/сут в виде монотерапии) Лопинавир: ↔ (по отношению к полученным ранее данным)	Для этой комбинации не установлены оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности дозы.
Саквинавир 1000 мг 2 р/сут	Саквинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.	Саквинавир 1000 мг 2 р/сут	Саквинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Типранавир/ рито-	Лопинавир:	Совместное применение	Типранавир/ рито-	Лопинавир:	Совместное применение

Старая редакция

навир (500/100 мг 2 р/сут)	AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	этих двух препаратов не рекомендуется.
Препараты, снижающие кислотность		
Омепразол (40 мг 1 р/сут)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется
Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется
Альфа$_1$-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 дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием CYP3A	При совместном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно угнетения дыхания и седации).

Новая редакция

навир (500/100 мг 2 р/сут)	AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	этих двух препаратов не рекомендуется.
Препараты, снижающие кислотность		
Омепразол (40 мг 1 р/сут)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется
Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется
Альфа$_1$-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 дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием CYP3A	При совместном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно угнетения дыхания и седации).

Старая редакция

	лопинавиром/ритонавиром.	
Антиангинальные препараты		
Ранолазин	По причине ингибирования CYP3A виром/ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	Совместное применение препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Антиаритмические препараты		
Амиодарон, дронедарон	Амиодарон, дронедарон: Концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A виром/ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел 4.3.) в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных явлений.
Дигоксин	Дигоксин: Концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинави-	В случае совместного приема препарата Калетра® и дигоксина требуется осторожность, также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание

Новая редакция

	лопинавиром/ритонавиром.	
Антиангинальные препараты		
Ранолазин	По причине ингибирования CYP3A виром/ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	Совместное применение препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
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 4.3.) 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	В случае совместного приема препарата Калетра® и дигоксина требуется осторожность, также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении препарата Калет-

Старая редакция			Новая редакция		
	ром/ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Pgp.	следует уделять при применении препарата Калетра® пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидаемое резкое ингибирующее влияние ритонавира на Pgp значительно повышает концентрацию дигоксина. Начало терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Калетра®, вероятно, приведет к меньшему увеличению концентрации дигоксина по сравнению с предполагаемым.		уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Pgp.	ра® пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидаемое резкое ингибирующее влияние ритонавира на Pgp значительно повышает концентрацию дигоксина. Начало 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.	Требуется осторожность, по возможности рекомендуется мониторинг концентрации препарата.	Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин	Бепридил, лидокаин при системном применении, хинидин: концентрации могут быть повышены при совместном применении с лопинавиром/ ритонавиром.	Требуется осторожность, по возможности рекомендуется мониторинг концентрации препарата.
Антибиотики			*Антибиотики*		
Кларитромицин	Кларитромицин: Ожидается умеренное увеличение AUC кларит-	Следует принимать во внимание снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями	Кларитромицин	Кларитромицин: ожидается умеренное увеличение AUC кларитромицина в связи с ингибированием	Следует принимать во внимание снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин)

Старая редакция			Новая редакция		
	ромицина в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см раздел «Особые указания»). Следует с осторожностью применять кларитромицин вместе с препаратом Калетра® пациентам с нарушениями функции печени или почек.		CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	(см раздел «Особые указания»). Следует с осторожностью применять кларитромицин вместе 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 инструкцию для афитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба.	Афатиниб (Ритонавир 200 мг 2 р/сут)	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 афитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения афатиниба.
Церитиниб	При применении одновременно с	При применении церитиниба одновременно с	Церитиниб	При применении одновременно с лопинавиром/ритонавиром	При применении церитиниба одновременно с препаратом Калетра® необходимо соблюдать

Старая редакция			Новая редакция		
	лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира/ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	препаратом Калетра® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкцию для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.		может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира/ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением нежелательных реакций во время применения церитиниба.
Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб, нилотиниб, винкристин и винбластин	Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб, нилотиниб, винкристин и винбластин: риск увеличения частоты развития нежелательных явлений в связи с более высокими сывороточными концентрациями ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Необходим тщательный мониторинг переносимости противоопухолевых препаратов.	Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб, нилотиниб, винкристин и винбластин	Большинство ингибиторов тирозинкиназы, таких как дасатиниб, нилотиниб, винкристин и винбластин: риск увеличения частоты развития нежелательных явлений в связи с более высокими сывороточными концентрациями ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Необходим тщательный мониторинг переносимости противоопухолевых препаратов.
Венетоклакс	Ввиду ингибирования CYP3A	Вследствие ингибирующего действия лопинави-	Ибрутиниб	Вследствие ингибирующего действия лопинавира/ритонавира на CYP3A может	Совместное применение ибрутиниба и препарата Калетра® может увеличить риск токсичности, включая риск развития

Старая редакция			Новая редакция		
	лопинавир-ом/ритонавиром.	ра/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 ингибиторами CYP3A (см. раздел «Способ применения и дозы» и инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.		произойти повышение концентрации в сыворотке.	синдрома лизиса опухоли. Следует избегать совместного применения ибрутиниба и препарата Калетра®. В случае, если польза превышает риск, необходимо применять препарат Калетра®, при этом уменьшив дозу ибрутиниба до 140 мг. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности ибрутиниба.
			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 до-

Старая редакция			Новая редакция		
Антикоагулянты					
Варфарин	Варфарин: Совместное введение с виром/ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией CYP2C9.	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).			
Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Ввиду ингибирования CYP3A и Pgp лопинавиром/ритонавиром.	Совместный прием ривароксабана и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения. Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).			
Ворапаксар	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вслед-	Одновременное применение ворапаксара и препарата Калетра® не рекомендуется (см раздел «Особые указания» и инструкцию для ворапаксара).			
					зы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A (см. раздел «Способ применения и дозы» и инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.
			Антикоагулянты		
			Варфарин	Варфарин: Совместное введение с виром/ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией CYP2C9.	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).
			Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 р/сут)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Ввиду ингибирования CYP3A и	Совместный прием ривароксабана и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ривароксабана, что

Старая редакция

	ствие ингибирующего действия на CYP3A.	
Противосудорожные препараты		
Фенитоин	Фенитоин: Равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира/ритонавира. Лопинавир: Концентрации могут снижаться ввиду 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. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и фенитоина.
Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в	Следует проявлять осторожность при применении карбамазепина или фенобарбитала в сочетании с препаратом Калетра®. Следует контролировать уровень карбамазепина и

Новая редакция

	Pgp лопинавиром/ритонавиром.	может повысить риск кровотечения. Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).
Ворапаксар	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение ворапаксара и препарата Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для ворапаксара).
Противосудорожные препараты		
Фенитоин	Фенитоин: равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира/ритонавира. Лопинавир: концентрации	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

Старая редакция			Новая редакция		
	сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A. Лопинавир: Концентрации могут снижаться по причине индукции CYP3A карбамазепином и фенобарбиталом.	фенобарбитала при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с карбамазепином и фенобарбиталом может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и кабамазепина и фенобарбитала.		могут снижаться ввиду индукции CYP3A фенитоином.	дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 р/сут и фенитоина.
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 применении препарата Калетра® и вальпроевой кислоты или вальпроата. <u>Пациентам, начавшим или прекратившим применение препарата Калетра® во время сопутствующего приема поддерживающих доз ламотриджина</u>: доза ламотриджина может быть увеличена в случае	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 применении карбамазепина или фенобарбитала в сочетании с препаратом Калетра®. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенобарбитала при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с карбамазепином и фенобарбиталом может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике. Необходимо избегать одновременного применения препарата Калетра® 1 раз в сутки и карбамазепина и фенобарбитала.
			Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 %	Необходимо тщательно контролировать пациен-

Старая редакция			Новая редакция		
		дополнительного применения препарата Калетра® или уменьшена в случае прекращения приема препарата Калетра®; в связи с чем должен проводиться мониторинг ламотриджина в плазме, в частности до и в течение 2 недель после начала или прекращения применения препарата Калетра®, с целью понимания необходимости корректировки дозы ламотриджина. Пациентам, применяющим препарат Калетра® и начавшим применение ламотриджина не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.		C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: 56 % Ввиду индукции глюкуронидазы, метаболизирующей ламотриджин. Вальпроат: ↓	тов на предмет снижения действия вальпроевой кислоты при одновременном применении 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 ламотриджина в плазме, в частности, до и в течение 2 недель после начала или прекращения применения препарата Калетра®, с целью понимания необходимости корректировки дозы ламотриджина. Пациентам, применяющим препарат Калетра® и начавшим применение
Антидепрессанты и анксиолитики					
Тразодон однократно (Ритонавир, 200 мг 2 р/сут)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты, головокружения, аре-	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		
	териальной гипотензии и обмороков.				ламотриджина не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.
Противогрибковые препараты			*Антидепрессанты и анксиолитики*		
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).	Тразодон однократно (Ритонавир, 200 мг 2 р/сут)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты, головокружения, артериальной гипотензии и обмороков.	Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Калетра® сходное увеличение концентрации тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона.
Вориконазол	Вориконазол: Концентрации могут снижаться.	Применение вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 р/сут), содержащегося в препарате Калетра®, не рекомендовано, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.	*Противогрибковые препараты*		
Противоподагрические препараты			Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: При одновременном применении с лопинавиром/ ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг/сутки).
Колхицин однократно (Ритонавир 200 мг	Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C_{max}: ↑ в 1,8 раза Ввиду ингибиро-	Противопоказано совместное применение препарата Калетра® и колхицина пациентам с по-	Вориконазол	Вориконазол: концентрации могут снижаться.	Следует избегать применения вориконазола одновременно с низкими

Старая редакция			Новая редакция		
2 раза в сутки)	вания Pgp и/или CYP3A4 ритонавиром.	чечной или печеночной недостаточностью ввиду потенциального увеличения связанных с колхицином серьезных нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность (включая рабдомиолиз) (см. раздел «Противопоказания» и «Особые указания»). Пациентам с сохраненной функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить препарат, если требуется терапия препаратом Калетра®. Дополнительную информацию см. в инструкции по применению колхицина.			дозами ритонавира (100 мг 2 р/сут), содержащегося в препарате Калетра®, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.
Антигистаминные препараты			*Противоподагрические препараты*		
Астемизол, терфенадин	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел «Противопоказания»).	Колхицин однократно (Ритонавир 200 мг 2 р/сут)	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 почечной или печеночной недостаточностью ввиду потенциального увеличения связанных с колхицином серьезных нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность (включая рабдомиолиз) (см. раздел «Противопоказания» и «Особые указания»). Пациентам с сохраненной функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить препарат, если требуется терапия препаратом Калетра®. Дополнительную информацию см.

Старая редакция			Новая редакция		
Антибактериальные препараты					
Фузидовая кислота	Фузидовая кислота: Концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Совместное применение препарата Калетра® и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей ввиду увеличения риска возникновения нежелательных явлений, связанных с фузидовой кислотой, в частности таких как рабдомиолиз (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»).			в инструкции по применению колхицина.
Антимикобактериальные препараты			*Антигистаминные препараты*		
Бедаквилин (однократная доза) (лопина-	Бедаквилин: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔	В связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с применением бедаквилина,	Астемизол, терфенадин	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел «Противопоказания»).
			Антибактериальные препараты		
			Фузидовая кислота	Фузидовая кислота: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Совместное применение препарата Калетра® и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей ввиду увеличения риска возникновения нежелательных явлений, связанных с фузидовой кислотой, в частности, таких как рабдомиолиз (см. раздел «Противопоказания»). При применении в случае инфекционных заболеваний костей и суставов, где совместное применение препаратов является

Старая редакция			Новая редакция		
вир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут, многократно)	Более выраженное влияние на концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном совместном применении с вир-ром/ритонавиром. Вероятно ингибирование CYP3A4 под воздействием лопинавира/ритонавира.	комбинации бедаквилина и препарата Калетра® следует избегать. В случае если польза превосходит риск, совместное применение бедаквилина с препаратом Калетра® следует производить с осторожностью. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см раздел «Особые указания» и инструкцию по применению для бедаквилина).			неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение на предмет развития нежелательных явлений со стороны мышечной системы (см. раздел «Особые указания»).
Деламанид (100 мг 2 р/сут) (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут)	Деламанид: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (активный метаболит деламанида): AUC: ↑ 30 % Более выраженное влияние на концентрацию DM-6705 в плазме возможно при	В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлинения интервала QTc, при необходимости применения деламанида одновременно с препаратом Калетра® рекомендован очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указа-	*Антимикобактериальные препараты*		
			Бедаквилин (однократная доза) (лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут, многократно)	Бедаквилин: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔ Более выраженное влияние на концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном совместном применении с вир-ром/ритонавиром. Вероятно ингибирование CYP3A4 под воздействием лопинавира/ритонавира.	В связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с применением бедаквилина, комбинации бедаквилина и препарата Калетра® следует избегать. В случае если польза превосходит риск, совместное применение бедаквилина с препаратом Калетра® следует производить с осторожностью. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел «Особые указания» и инструкцию по применению для бедаквилина).

Старая редакция			Новая редакция		
	длительном совместном применении с ви-ром/ритонавиром.	ния» и инструкцию для деламанида).	Деламанид (100 мг 2 р/сут) (Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут)	Деламанид: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (активный метаболит деламанида): AUC: ↑ 30 % Более выраженное влияние на концентрацию DM-6705 в плазме возможно при длительном совместном применении с ви-ром/ритонавиром.	В связи с тем, что под воздействием DM-6705 повышается риск удлинения интервала QTc, при необходимости применения деламанида одновременно с препаратом Калетра® рекомендован очень частый мониторинг ЭКГ на протяжении всего периода лечения деламанидом (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для деламанида).
Рифабутин, 150 мг 1 р/сут	Рифабутин (исходное лекарственное средство и его активный метаболит 25-О-дезацетил): AUC: ↑ в 5,7 раза C_{max}: в 3,5 раза	При применении с препаратом Калетра® рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю в установленные дни (например, понедельник–среда–пятница). Необходим тщательный контроль за обусловленными рифабутином нежелательными явлениями, включая нейтропению и увеит, которые можно ожидать при повышении системного воздействия рифабутина. Пациентам, которые плохо переносят дозу рифабутина 150 мг 3 раза в неделю, рекомендуется дальнейшее снижение дозы до 150 мг 2 раза в неделю (в установленные дни). Следует иметь в виду, что доза 2 раза в неделю по 150 мг может не обеспечить оп-	Рифабутин, 150 мг 1 р/сут	Рифабутин (исходное лекарственное средство и его активный метаболит 25-О-дезацетил): AUC: ↑ в 5,7 раза C_{max}: в 3,5 раза	При применении с препаратом Калетра® рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю в установленные дни (например, понедельник–среда–пятница). Необходим тщательный контроль за обусловленными рифабутином нежелательными явлениями, включая нейтропению и увеит, которые можно ожидать

Старая редакция			Новая редакция		
		тимального значения AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата Калетра® коррекция дозы не требуется.			при повышении системного воздействия рифабутина. Пациентам, которые плохо переносят дозу рифабутина 150 мг 3 раза в неделю, рекомендуется дальнейшее снижение дозы до 150 мг 2 раза в неделю (в установленные дни). Следует иметь в виду, что доза 2 раза в неделю по 150 мг может не обеспечить оптимального значения AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата Калетра® коррекция дозы не требуется.
Рифампицин	Лопинавир: Значительное снижение концентраций лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией CYP3A рифампицином.	Совместное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентраций лопинавира может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Калетра® до 400/400 мг (т. е. препарат Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны желудоч-	Рифампицин	Лопинавир: значительное снижение концентраций лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией CYP3A рифампицином.	Совместное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентраций лопинавира может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Калетра®

Старая редакция			Новая редакция		
		но-кишечного тракта. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не следует применять одновременно. Если совместное применение неизбежно, то повышенная доза препарата Калетра® 400/400 мг 2 раза в сутки может быть применена с рифампицином при тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге. Доза препарата Калетра® может быть повышена только после начала введения рифампицина (см. раздел «Особые указания»).			до 400/400 мг (т. е. препарат Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не следует применять одновременно. Если совместное применение неизбежно, то повышенная доза препарата Калетра® 400/400 мг 2 раза в сутки может быть применена с рифампицином при тщательном терапевтическом лекарственном мониторинге. Доза препарата Калетра® может быть повышена только после начала введения рифампицина (см.
Антипсихотические препараты					
Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром, ожидается увеличение концентраций луразидона.	Совместное применение с луразидоном противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).			
Пимозид	В связи с ингибированием CYP3A лопинави-	Одновременное применение препарата Калетра® и пимозида			

Старая редакция			Новая редакция		
	ром/ритонавиром ожидается увеличение концентраций пимозида.	противопоказано в связи с риском развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений в результате приема этого препарата (см. раздел «Противопоказания»)			раздел «Особые указания»).
Кветиапин	Из-за ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается увеличение концентрации кветиапина.	Совместное применение препарата Калетра® и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапином токсичности.	*Антипсихотические препараты*		
Бензодиазепины			Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром, ожидается увеличение концентраций луразидона.	Совместное применение с луразидоном противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Мидазолам	Мидазолам для приема внутрь: AUC: ↑ в 13 раз Мидазолам, парентеральное применение: AUC: ↑ в 4 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром	Препарат Калетра® противопоказано принимать одновременно с применением мидазолама внутрь (см. раздел «Противопоказания»), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность. Прием препарата Калетра® одновременно с парентеральным применением мидазолама следует про-	Пимозид	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается увеличение концентраций пимозида.	Одновременное применение препарата Калетра® и пимозида противопоказано в связи с риском развития серьезных гематологических отклонений и других серьезных нежелательных явлений в результате приема этого препарата (см. раздел «Противопоказания»)
			Кветиапин	Из-за ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается увеличение концентрации кветиапина.	Совместное применение препарата Калетра® и кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапином токсичности.
			Бензодиазепины		
			Мидазолам	Мидазолам для	Препарат Калетра® про-

Старая редакция			Новая редакция		
		водить в отделении интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться коррекция дозы мидазолама, особенно при повторном введении данного препарата.		приема внутрь: AUC: ↑ в 13 раз Мидазолам, парентеральное применение: AUC: ↑ в 4 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром	тивопоказано принимать одновременно с применением мидазолама внутрь (см. раздел «Противопоказания»), а при парентеральном применении мидазолама следует соблюдать особую осторожность. Прием препарата Калетра® одновременно с парентеральным применением мидазолама следует проводить в отделении интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнетения дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться коррекция дозы мидазолама, особенно при повторном введении данного препарата.
Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)			*Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)*		
Салметерол	Салметерол: Концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию. В связи с чем совместное применение препарата Калетра® и салметерола не рекомендуется (см. раздел «Особые указа-	Салметерол	Салметерол: концентрации могут увеличиваться ввиду ингибиро-	Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со

Старая редакция

		ния»).
Блокаторы кальциевых каналов		
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: Концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.
Глюкокортикостероиды		
Дексаметазон	Лопинавир: Концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном.	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной активности.
Флутиказона пропионат, будесонид, триамцинолон при ингаляционном, инъекционном или интраназальном применении	Флутиказона пропионат, 50 мкг интраназально 4 раза в день: Концентрация в плазме ↑ Уровни кортизола ↓ 86 %	Более выраженное действие можно ожидать при ингаляционном применении флутиказона пропионата. Сообщалось о развитии системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников, у пациентов, получавших лопинавир/ритонавир

Новая редакция

	вания CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию. В связи с чем совместное применение препарата Калетра® и салметерола не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
Блокаторы кальциевых каналов		
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: Концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг терапевтического эффекта и нежелательных явлений.
Глюкокортикостероиды		
Дексаметазон	Лопинавир: концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном.	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной актив-

Старая редакция			Новая редакция		
		совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути Р450 3А, например будесонида и триамцинолона. Следовательно, совместное применение препарата Калетра® и этих глюкокортикостероидов не рекомендуется, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов (см. раздел «Особые указания»). Следует рассматривать снижение дозы глюкокортикостероида с тщательным контролем местных и системных эффектов, или переключение на глюкокортикостероиды, которые не являются субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в			ности.
			Флутиказона пропионат, будесонид, триамцинолон при ингаляционном, инъекционном или интраназальном применении	Флутиказона пропионат, 50 мкг интраназально 4 раза в день: Концентрация в плазме ↑ Уровни кортизола ↓ 86 %	Более выраженное действие можно ожидать при ингаляционном применении флутиказона пропионата. Сообщалось о развитии системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции надпочечников, у пациентов, получавших лопинавир/ритонавир совместно с флутиказона пропионатом в виде ингаляций или интраназально; такие явления могут наблюдаться и при использовании других глюкокортикостероидов, метаболизм которых осуществляется по пути Р4503А, например будесонида и триамцинолона. Следовательно, совместное применение препарата Калетра® и этих глюкокортикостероидов не рекомендуется, кроме случаев, когда потенциальная польза лечения превышает риск развития системных

Старая редакция			Новая редакция		
		случае отмены глюкокортикостероидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.			эффектов глюкокортикостероидов (см. раздел «Особые указания»). Следует рассматривать снижение дозы глюкокортикостероида с тщательным контролем местных и системных эффектов, или переключение на глюкокортикостероиды, которые не являются субстратом CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикостероидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ–5)			*Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ–5)*		
Аванафил (ритонавир 600 мг 2 р/сут)	Аванафил: AUC: ↑ в 13 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Совместное применение аванафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	Аванафил (ритонавир 600 мг 2 р/сут)	Аванафил: AUC: ↑ в 13 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Совместное применение аванафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	<u>Для лечения легочной гипертензии</u>: Совместное применение препарата Калетра® и силденафила противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Совместное применение препарата Калетра® и тадалафила не рекомендуется. <u>Для лечения эректильной дисфункции</u>: Следует применять с осторожностью и осуществлять тщательный мониторинг нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия,	Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	<u>Для лечения легочной гипертензии</u>: Совместное применение препарата Калетра® и силденафила противопоказано (см. раздел «Противопоказа-
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.				

Старая редакция			Новая редакция		
		обморок, нарушение зрения и длительная эрекция, при применении силденафила или тадалафила пациентам, получающим лечение препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратом Калетра® дозы силденафила не должны превышать 25 мг в течение 48 часов, а дозы тадалафила не должны превышать 10 мг каждые 72 часа.	Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	ния»). Совместное применение препарата Калетра® и тадалафила не рекомендуется. <u>Для лечения эректильной дисфункции</u>: Следует применять с осторожностью и осуществлять тщательный мониторинг нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, обморок, нарушение зрения и длительная эрекция, при применении силденафила или тадалафила пациентам, получающим лечение препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратом Калетра® дозы силденафила не должны превышать 25 мг в течение 48 часов, а дозы тадалафила не должны превышать 10 мг каждые 72 часа.
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Совместное применение варденафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз Ввиду ингибиро-	Совместное применение варденафила и препарата Калетра® противопока-
Алкалоиды спорыньи					
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия	Одновременное применение препарата Калетра® и алкалоидов спорыньи противопоказано, так как оно может привести к острой токсичности спорыньи, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Противопоказа-			

Старая редакция

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

Новая редакция

	вания CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	зано (см. раздел «Противопоказания»).
Алкалоиды спорыньи		
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® и алкалоидов спорыньи противопоказано, так как оно может привести к острой токсичности спорыньи, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Противопоказания»).
Стимуляторы моторики ЖКТ		
Цизаприд	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® с цизапридом противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этого препарата (см. раздел «Противопоказания»).
Противовирусные препараты прямого действия для лечения ВГС		
Элбасвир/гразопревир (50/200 мг 1 р/сут)	Элбасвир: AUC: ↑ в 2,71 раза C_{max}: ↑ в 1,87 раза	Одновременное применение элбасвира/гразопревира с препаратом Калетра® противопоказано (см. раздел

Старая редакция			Новая редакция		
	Лопинавир: ↔			C_{24}: ↑ в 3,58 раза Гразопревир: AUC: ↑ в 11,86 раза C_{max}: ↑ в 6,31 раза C_{24}: ↑ в 20,70 раза (комбинации механизмов, включая ингибирование CYP3A) Лопинавир: ↔	«Противопоказания»).
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир (25/150/100 мг 1 р/сут + 400 мг 2 р/сут) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 2,17 раза C_{max}: ↑ в 2,04 раза C_{trough}: ↑ в 2,36 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	Совместное применение противопоказано. Лопинавир/ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки также применялись с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект ППППД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Противопоказания»).	Омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир (25/150/100 мг 1 р/сут + 400 мг 2 р/сут) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 2,17 раза C_{max}: ↑ в 2,04 раза C_{trough}: ↑ в 2,36 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	Совместное применение противопоказано. Лопинавир/ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки также применялись с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром в комбинации с дасабувиром или без него. Эффект ППППД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Противопоказания»).
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир (25/150/100 мг 1 р/сут) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 6,10 раза C_{max}: ↑ в 4,76 раза C_{trough}: ↑ в 12,33 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков)				

Старая редакция		
	Лопинавир: ↔	
Ингибиторы протеазы ВГС		
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	Боцепревир: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Лопинавир: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Совместное применение препарата Калетра® и боцепревира не рекомендуется.
Симепревир 200 мг ежедневно (ритонавир 100 мг 2 р/сут)	Симепревир: AUC: ↑ в 7,2 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза C_{min}: ↑ в 14,4 раза	Совместное применение препарата Калетра® и симепревира не рекомендуется.
Телапревир 750 мг 3 раза в сутки	Телапревир: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Лопинавир: ↔	Совместное применение препарата Калетра® и телапревира не рекомендуется.
Растительные лекарственные препараты		
Препараты зверобоя (*Hypericum perforatum)*	Лопинавир: Концентрации в плазме могут снижаться ввиду индукции CYP3A препаратами, содержащими зверобой.	Препараты, содержащие в составе зверобой (*Hypericum perforatum*), не следует принимать в комбинации с лопинавиром и ритонавиром. Если пациент уже принимает препараты зверобоя, следует немедленно прекратить

Новая редакция		
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир (25/150/100 мг 1 р/сут) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут	Омбитасвир: ↔ Паритапревир: AUC: ↑ в 6,10 раза C_{max}: ↑ в 4,76 раза C_{trough}: ↑ в 12,33 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Лопинавир: ↔	
Ингибиторы протеазы ВГС		
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	Боцепревир: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Лопинавир: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Совместное применение препарата Калетра® и боцепревира не рекомендуется.
Симепревир 200 мг ежедневно (ритонавир 100 мг 2 р/сут)	Симепревир: AUC: ↑ в 7,2 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза C_{min}: ↑ в 14,4 раза	Совместное применение препарата Калетра® и симепревира не рекомендуется.
Телапревир 750 мг 3 раза в сутки	Телапревир: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 %	Совместное применение препарата Калетра® и телапревира не рекомен-

Старая редакция			Новая редакция		
		прием таких препаратов и по возможности проверить вирусную нагрузку. Уровни лопинавира и ритонавира в плазме могут увеличиться после прекращения приема зверобоя. Может потребоваться коррекция дозы препарата Калетра®. Индуцированный эффект может сохраняться в течение 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя (см. раздел 4.3). Таким образом, прием препарата Калетра® может быть начат через 2 недели после прекращения приема зверобоя.		C_{min}: ↓ 52 % Лопинавир: ↔	дуется.
Иммунодепрессанты			*Растительные лекарственные препараты*		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: Концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Рекомендуется более частый контроль терапевтической концентрации до тех пор, пока уровень этих препаратов в плазме не стабилизируется.	Препараты зверобоя (*Hypericum perforatum)*	Лопинавир: концентрации в плазме могут снижаться ввиду индукции CYP3A препаратами, содержащими зверобой.	Препараты, содержащие в составе зверобой (*Hypericum perforatum*), не следует принимать в комбинации с лопинавиром и ритонавиром. Если пациент уже принимает препараты зверобоя, следует немедленно прекратить прием таких препаратов и, по возможности, проверить вирусную нагрузку. Уровни лопинавира и ритонавира в плазме могут увеличиться после прекращения приема зверобоя. Может потребоваться коррекция дозы препарата Калетра®. Индуцированный эффект может сохраняться в течение 2 недель после прекращения лечения препаратами зверобоя (см. раздел 4.3). Таким образом, прием препарата Калетра® может быть начат через 2 недели после прекраще-
Препараты, понижающие концентрацию липидов					
Ловастатин, симва-	Ловастатин, сим-	Поскольку повышение			

Старая редакция

статин	вастатин: Выраженное повышение концентрации в плазме вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая острый некроз скелетных мышц, противопоказано применять препарат Калетра® в комбинации с этими препаратами (см. раздел «Противопоказания»).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Калетра® с аторвастатином должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина.
Розувастатин 20 мг 1 р/сут	Розувастатин: AUC: ↑ в 2 раза C_{max}: ↑ в 5 раз Розувастатин в наименьшей степени метаболизируется CYP3A4, что приводит к увеличению концентраций в плазме.	Следует проявлять осторожность и снижать дозу розувастатина при одновременном применении с препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).

Новая редакция

		ния приема зверобоя.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Рекомендуется более частый контроль терапевтической концентрации до тех пор, пока уровень этих препаратов в плазме не стабилизируется.
Препараты, понижающие концентрацию липидов		
Ловастатин, симвастатин	Ловастатин, симвастатин: выраженное повышение концентрации в плазме вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Поскольку повышение концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может вызвать миопатию, включая острый некроз скелетных мышц, противопоказано применять препарат Калетра® в комбинации с этими препаратами (см. раздел «Противопоказания»).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Калетра® с аторвастатином следует соблюдать осторож-

Старая редакция

	Механизм взаимодействия может объясняться ингибированием транспорта белков.	
Флувастатин или правастатин	Флувастатин или правастатин: Клинически значимого взаимодействия не ожидается. Правастатин не метаболизируется CYP450. Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9.	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.
Опиоиды		
Бупренорфин 16 мг 1 р/сут	Бупренорфин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Метадон	Метадон: ↓	Рекомендуется контроль уровней метадона в плазме.
Оральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол	Этинилэстрадиол: ↓	В случае совместного применения препарата Калетра® с контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (независимо от формы контрацепции, например, оральный

Новая редакция

		ность, должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина.
Розувастатин 20 мг 1 р/сут	Розувастатин: AUC: ↑ в 2 раза C_{max}: ↑ в 5 раз Розувастатин в наименьшей степени метаболизируется CYP3A4, что приводит к увеличению концентраций в плазме. Механизм взаимодействия может объясняться ингибированием транспорта белков.	Следует проявлять осторожность и снижать дозу розувастатина при одновременном применении с препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).
Флувастатин или правастатин	Флувастатин или правастатин: клинически значимого взаимодействия не ожидается. Правастатин не метаболизируется CYP450. Флувастатин частично метаболи-	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.

Старая редакция			Новая редакция		
		препарат или пластырь), необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.		зируется CYP2C9.	
Препараты для лечения никотиновой зависимости			*Опиоиды*		
Бупропион	Бупропион и его активный метаболит — гидроксибупропион: AUC и C_{max} ↓ ~50 % Такой эффект вызван усилением метаболизма бупропиона.	Если применение бупропиона одновременно с препаратом Калетра® признается необходимым, следует осуществлять тщательный контроль терапевтического действия и не превышать рекомендуемую дозу несмотря на наблюдаемую индукцию.	Бупренорфин 16 мг 1 р/сут	Бупренорфин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Сосудорасширяющие препараты			Метадон	Метадон: ↓	Рекомендуется контроль уровней метадона в плазме.
Бозентан	Лопинавир/ритонавир: Снижение концентраций лопинавира/ритонавира ввиду индукции CYP3A4 бозентаном. Бозентан: AUC: ↑ в 5 раз C_{max}: ↑ в 6 раз В начале терапии бозентан C_{min} :↑	Следует проявлять осторожность при применении препарата Калетра® с бозентаном. Когда препарат Калетра® применяется параллельно с бозентаном, следует контролировать эффективность терапии ВИЧ и осуществлять контроль за пациентами на предмет развития проявлений токсичности бозентана, особенно во время первой недели совместного	*Оральные контрацептивы*		
			Этинилэстрадиол	Этинилэстрадиол: ↓	В случае совместного применения препарата Калетра® с контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (независимо от формы контрацепции, например, оральный препарат или пластырь), необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.
			Препараты для лечения никотиновой зависимости		
			Бупропион	Бупропион и его активный метаболит — гидроксибупропион: AUC и C_{max} ↓ ~50 % Такой эффект вызван усилением метаболизма бупропиона.	Если применение бупропиона одновременно с препаратом Калетра® признается необходимым, следует осуществлять тщательный контроль терапевтического действия и не превышать рекомендуемую дозу несмотря на наблюдаемую индукцию.
			Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов		

Старая редакция			Новая редакция		
	приблизительно в 48 раз. Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	применения препаратов.	Левотироксин	В пострегистрационный период были получены сообщения о случаях потенциального взаимодействия ритонавир-содержащих препаратов и левотироксина.	Следует контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получавших лечение левотироксином, как минимум, в течение первого месяца после начала и/или окончания терапии препаратом Калетра®.
Риоцигуат	При применении одновременно с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира/ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	Одновременный прием риоцигуата с препаратом Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для риоцигуата).	*Сосудорасширяющие препараты*		
Другие лекарственные препараты			Бозентан	Лопинавир/ритонавир: Снижение концентраций лопинавира/ритонавира ввиду индукции CYP3A4 бозентаном. Бозентан: AUC: ↑ в 5 раз C_{max}: ↑ в 6 раз В начале терапии бозентан C_{min} :↑ приблизительно в	Следует проявлять осторожность при применении препарата Калетра® с бозентаном. Когда препарат Калетра® применяется параллельно с бозентаном, следует контролировать эффективность терапии ВИЧ и осуществлять контроль за пациентами на предмет развития проявлений токсичности бозентана, особенно во время первой недели совместного применения препаратов.
На основе известных метаболических профилей не ожидается клинически значимых взаимодействий между препаратом Калетра® и дапсоном, триметопримом, сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом.					

Старая редакция	Новая редакция

	48 раз. Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	
Риоцигуат	При применении одновременно с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира/ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	Одновременный прием риоцигуата с препаратом Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для риоцигуата).
Другие лекарственные препараты		
На основе известных метаболических профилей не ожидается клинически значимых взаимодействий между препаратом Калетра® и дапсоном, триметопримом, сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом.		

Менеджер по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи», Россия
CCDS030800418

Знаменщикова Т.В.