МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000539/08-251019
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 № 6

Дата внесения Изменения «____» 251019 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата. • Тяжелая печеночная недостаточность. • Детский возраст до 3 лет (детям в возрасте от 14 дней до 3 лет применяют препарат в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата. ▪ Тяжелая печеночная недостаточность. ▪ Детский возраст до 3 лет (детям в возрасте от 14 дней до 3 лет применяют препарат в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).

Старая редакция

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

Класс лекарственного препарата	**Название лекарственного препарата**	**Обоснование**
Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата		
Альфа$_1$-адреноблокаторы	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме может привести к тяжелой артериальной гипотензии. Одновременный прием с алфузозином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Новая редакция

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

Класс лекарственного препарата	**Название лекарственного препарата**	**Обоснование**
Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата		
Альфа$_1$-адреноблокаторы	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме может привести к тяжелой артериальной гипотензии. Одновременный прием с алфузозином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

Старая редакция			Новая редакция		
		сти к коме. Одновременный прием препарата Калетра® с кветиапином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Алкалоиды спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	Повышение концентрации алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффектам, включая спазм сосудов и ишемию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Антипсихотические препараты / нейролептики	Луразидон	Повышение концентрации луразидона в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).		Пимозид	Повышение концентрации пимозида в плазме. Возрастает риск развития тяжелых гематологических отклонений и других тяжелых побочных эффектов этого препарата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С	Элбасвир/гразопревир	Увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).		Кветиапин	Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к коме. Одновременный прием препарата Калетра® с кветиапином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинации с дасабувиром или без даса-	Повышение концентрации паритапревира в плазме и, таким образом, увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средства-	Алкалоиды спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрго-	Повышение концентрации алкалоидов спорыньи в плазме ведет к острым токсическим эффек-

Старая редакция			Новая редакция		
	бувира	ми»).		тамин, метилэргоновин	там, включая спазм сосудов и ишемию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме ведет к повышению риска миопатий, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Стимуляторы моторики ЖКТ	Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ–5)	Аванафил	Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Противовирусные препараты прямого действия для лечения вирусного гепатита С	Элбасвир/гразопревир	Увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Силденафил	Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме. Возрастает вероятность развития побочных эффектов силденафила, включая артериальную гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»		Омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинации с дасабувиром или без дасабувира	Повышение концентрации паритапревира в плазме и, таким образом, увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарствен-	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме ведет к повышению риска миопатий, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
			Ингибитор микросомального белка-	Ломитапид	Ломитапид является чувствительным субстратом для метаболизма с помощью CYP3A4.

Старая редакция

		ными средствами»).
Седативные / снотворные лекарственные препараты	Мидазолам, триазолам для приема внутрь	Повышение концентрации мидазолама и триазолама для приема внутрь в плазме. Возрастает риск избыточной седации и угнетения дыхания. Указания по парентерально вводимому мидазоламу см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».
Препараты, снижающие концентрацию ритонавира / лопинавира в плазме		
Растительные лекарственные препараты	Препараты зверобоя	Одновременное применение с растительными лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum),* противопоказано в связи с риском снижения концентрации лопинавира и ритонавира в плазме и ослабления их клинических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Новая редакция

переносчика триглицеридов		Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Одновременное применение ломитапида с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 противопоказано (см. инструкцию по применению ломитапида).
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ–5)	Аванафил	Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Силденафил	Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме. Возрастает вероятность развития побочных эффектов силденафила, включая артериальную гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Варденафил</td><td>Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</td></tr>
<tr><td>Седативные / снотворные лекарственные препараты</td><td>Мидазолам, триазолам для приема внутрь</td><td>Повышение концентрации мидазолама и триазолама для приема внутрь в плазме. Возрастает риск избыточной седации и угнетения дыхания.
Указания по парентерально вводимому мидазоламу см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».</td></tr>
<tr><td colspan="3">Препараты, снижающие концентрацию ритонавира / лопинавира в плазме</td></tr>
<tr><td>Растительные лекарственные препараты</td><td>Препараты зверобоя</td><td>Одновременное применение с растительными лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), противопоказано в связи с риском снижения концентрации лопинавира и ритонавира в плазме и ослабления их клинических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, которые явля-</td><td>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, которые явля-</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
ются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450 *in vitro*. Совместное применение препарата Калетра® и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых CYP3A, может привести к повышению концентрации в плазме этих лекарственных средств, и, как следствие, к усилению или продлению их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Препарат Калетра® не ингибирует CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 в клинически значимых концентрациях (см. раздел «Противопоказания»). 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	ются ингибиторами изофермента CYP3A цитохрома P450 *in vitro*. Совместное применение препарата Калетра® и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых CYP3A, может привести к повышению концентрации в плазме этих лекарственных средств, и, как следствие, к усилению или продлению их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Препарат Калетра® не ингибирует CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 в клинически значимых концентрациях (см. раздел «Противопоказания»). 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

Старая редакция	Новая редакция
к системному воздействию лопинавира, приблизительно на 20 % более низкому, чем при применении таблеток в дозировке 200/50 мг. Известные и теоретически возможные взаимодействия с выбранным антиретровирусным препаратом и неантиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже. *Данные о лекарственных взаимодействиях* Взаимодействия между препаратом Калетра® и одновременно 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).	к системному воздействию лопинавира, приблизительно на 20 % более низкому, чем при применении таблеток в дозировке 200/50 мг. Известные и теоретически возможные взаимодействия с выбранным антиретровирусным препаратом и неантиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже. *Данные о лекарственных взаимодействиях* Взаимодействия между препаратом Калетра® и одновременно 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		

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		

Старая редакция

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром/ритонавиром.	Клиническая значимость снижения концентраций абакавира и зидовудина неизвестна.
Тенофовир, 300 мг 1 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 от-	

Новая редакция

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром/ритонавиром.	Клиническая значимость снижения концентраций абакавира и зидовудина неизвестна.
Тенофовир, 300 мг 1 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 от-	

Старая редакция			Новая редакция		
	дельно)			дельно)	
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 533/133 мг 2 р/сут)	Фосампренавир: концентрация ампренавира значительно снижается.	Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 р/сут) с лопинавиром/ритонавиром (533/133 мг 2 р/сут) пациентами, ранее получавшими лечение ингибиторами протеазы, приводило к повышению частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению уровня триглицеридов при использовании комбинированной

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 533/133 мг 2 р/сут)	Фосампренавир: концентрация ампренавира значительно снижается.	Совместное применение повышенных доз фосампренавира (1400 мг 2 р/сут) с лопинавиром/ритонавиром (533/133 мг 2 р/сут) пациентами, ранее получавшими лечение ингибиторами протеазы, приводило к повышению частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и повышению уровня триглицеридов при использовании комбинированной

Старая редакция			Новая редакция		
		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.			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/ ритонавир (500/100 мг 2 р/сут)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 %	Совместное применение этих двух препаратов не рекомендуется.	Типранавир/ ритонавир (500/100 мг 2 р/сут)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 %	Совместное применение этих двух препаратов не рекомендуется.

Старая редакция

	C_{max}: ↓ 47 %	
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 лопинавиром/ритонавиром.	При совместном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно угнетения дыхания и седации).
Антиангинальные препараты		

Новая редакция

	C_{max}: ↓ 47 %	
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 лопинавиром/ритонавиром.	При совместном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно угнетения дыхания и седации).
Антиангинальные препараты		

Старая редакция			Новая редакция		
Ранолазин	По причине ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	Совместное применение препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	Ранолазин	По причине ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	Совместное применение препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Антиаритмические препараты			*Антиаритмические препараты*		
Амиодарон, дронедарон	Амиодарон, дронедарон: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел 4.3.) в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных явлений.	Амиодарон, дронедарон	Амиодарон, дронедарон: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания».) в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных явлений.
Дигоксин	Дигоксин: концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром/ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере раз-	В случае совместного приема препарата Калетра® и дигоксина требуется осторожность, также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении препарата Калетра® пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидаемое резкое ингибирующее влияние рито-	Дигоксин	Дигоксин: концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром/ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со време-	В случае совместного приема препарата Калетра® и дигоксина требуется осторожность, также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении препарата Калетра® пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидаемое резкое инги-

Старая редакция			Новая редакция		
	вития индукции Pgp.	навира 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.		нем по мере развития индукции Pgp.	бирующее 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 кларитромицина в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Следует принимать во внимание снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см раздел «Особые указания»). Следует с осторожностью применять кларитромицин вместе с препаратом Калетра® па-	Кларитромицин	Кларитромицин: ожидается умеренное увеличение AUC кларитромицина в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Следует принимать во внимание снижение дозы кларитромицина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см раздел «Особые указания»). Следует с осторожностью применять кларитромицин вместе с

Старая редакция			Новая редакция		
		циентам с нарушениями функции печени или почек.			препаратом Калетра® пациентам с нарушениями функции печени или почек.
Противоопухолевые препараты			*Противоопухолевые препараты*		
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.	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 лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинави-	При применении церитиниба одновременно с препаратом Калетра® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для церитиниба. Следует осуществлять контроль за проявлением	Церитиниб	При применении одновременно с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия	При применении церитиниба одновременно с препаратом Калетра® необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендации по коррекции дозы см. в инструкции для церитиниба. Следует осуществлять

Старая редакция			Новая редакция		
	ра/ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	нежелательных реакций во время применения церитиниба.		лопинавира/ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.	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.
Ибрутиниб	Вследствие ингибирующего действия лопинавира/ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке.	Совместное применение ибрутиниба и препарата Калетра® может увеличить риск токсичности, включая риск развития синдрома лизиса опухоли. Следует избегать совместного применения ибрутиниба и препарата Калетра®. В случае, если польза превышает риск, необходимо применять	Ибрутиниб	Вследствие ингибирующего действия лопинавира/ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке.	Совместное применение ибрутиниба и препарата Калетра® может увеличить риск токсичности, включая риск развития синдрома лизиса опухоли. Следует избегать совместного применения ибрутиниба и препарата Калетра®. В случае, если польза превышает риск,

Старая редакция			Новая редакция		
		препарат Калетра®, при этом уменьшив дозу ибрутиниба до 140 мг. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности ибрутиниба.			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 дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A (см.	Венетоклакс	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Вследствие ингибирующего действия лопинавира/ритонавира на CYP3A может произойти повышение концентрации в сыворотке и, как следствие, увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию для венетоклакса). У пациентов, завершивших фазу увеличения дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными инги-

Старая редакция			Новая редакция		
		раздел «Способ применения и дозы» и инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.			биторами 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 лопинавиром/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 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»).	Абемациклиб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата Калетра®. В случае, если совместного применения данных препаратов избежать не удается, необходима коррекция дозы абемациклиба в соответствии с инструкцией по применению данного препарата. Необходим мониторинг нежелательных явлений, которые могут быть вызваны применением абемациклиба.
			Нератиниб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром /	Одновременное применение нератиниба и препарата Калетра® противопоказано по причине

Старая редакция			Новая редакция		
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).		ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел «Противопоказания»).
Противосудорожные препараты			Энкорафениб, ивосидениб	В связи с ингибированием CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрации в сыворотке могут возрастать.	Одновременное применение энкорафениба или ивосидениба и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие энкорафениба или ивосидениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.
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 р/сут и фенитоина.	Апалутамид	Поскольку апалутамид является умеренным / сильным индуктором CYP3A4, это может привести к снижению системного воздействия лопинавира / ритонавира. Концентрации апалутамида в сыворотке могут возрастать в связи с ингибированием	Снижение системного воздействия препарата Калетра® может привести к потере вирусологической реакции. Кроме того, одновременное применение апалутамида и препарата Калетра® может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая судороги, из-за более высокой концентрации апалутамида. Одновременное применение апалутамида и препарата Калетра®
Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: при одновремен-	Следует проявлять осторожность при применении			

Старая редакция			Новая редакция		
	ном 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.	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.		CYP3A лопинавиром / ритонавиром.	противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
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. Пациентам, начавшим или прекратившим применение препарата Калетра® во время сопутствующего	*Антикоагулянты*		
			Варфарин	Варфарин: Совместное введение с лопинавиром/ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией CYP2C9.	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).
			Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 р/сут)	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	Одновременное применение ворапаксара и препарата Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и ин-

Старая редакция			Новая редакция		
		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 ламотриджина не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.		концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	струкцию для ворапаксара).
Антидепрессанты и анксиолитики			*Противосудорожные препараты*		
Тразодон однократно (Ритонавир, 200 мг 2 р/сут)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелатель-	Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Калетра® сходное увеличение концентрации тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть воз-	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 р/сут и фенитоина.
			Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вслед-	Следует проявлять осторожность при применении карбамазепина или фенобарбитала в сочетании с препаратом Калетра®. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенобарбитала при сов-

Старая редакция			Новая редакция		
	ные явления в виде тошноты, головокружения, артериальной гипотензии и обмороков.	можность применения более низких доз тразодона.		ствие ингибирующего действия на CYP3A. Лопинавир: концентрации могут снижаться по причине индукции CYP3A карбамазепином и фенобарбиталом.	местном 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.
Противогрибковые 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).	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 дополнительного применения препарата Калетра®
Вориконазол	Вориконазол: концентрации могут снижаться.	Следует избегать применения вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 р/сут), содержащегося в препарате Калетра®, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.			
Противоподагрические препараты					
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-			

Старая редакция			Новая редакция		
2 р/сут)	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.			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, принимающим препарат Калетра® и начавшим применение ламотриджина не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.
Антигистаминные препараты			*Антидепрессанты и анксиолитики*		
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»).	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.
Антибактериальные препараты			*Противогрибковые препараты*		

Старая редакция			Новая редакция		
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»).	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).
Антимикобактериальные препараты			Вориконазол	Вориконазол: концентрации могут снижаться.	Следует избегать применения вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 р/сут), содержащегося в препарате Калетра®, за исключением случаев, когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.
Бедаквилин (однократная доза) (лопинавир/ритонавир 400/ 100 мг 2 р/сут, мно-	Бедаквилин: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔ Более выраженное влияние на	В связи с риском развития нежелательных явлений, связанных с применением бедаквилина, комбинации бедаквилина и препарата Калетра®	*Противоподагрические препараты*		
			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 неже-

Старая редакция			Новая редакция		
гократно)	концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном совместном применении с лопинавиром/ритонавиром. Вероятно ингибирование CYP3A4 под воздействием лопинавира/ритонавира.	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).			лательных 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.
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 лопина-	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).	*Антигистаминные препараты*		
			Астемизол, терфенадин	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел «Противопоказания»).
			Антибактериальные препараты		
			Фузидовая кислота	Фузидовая кислота: концентрации могут увеличиваться в связи с ингиби-	Совместное применение препарата Калетра® и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких

Старая редакция			Новая редакция		
	ви-ром/ритонавиром.			рованием CYP3A лопинави-ром/ритонавиром.	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»).
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 оптимального значения AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к	*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 сов-	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®

Старая редакция			Новая редакция		
		рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата Калетра® коррекция дозы не требуется.		местном применении с лопинавиром/ритонавиром. Вероятно ингибирование CYP3A4 под воздействием лопинавира/ритонавира.	следует производить с осторожностью. Рекомендуется более частый электрокардиографический мониторинг и контроль за уровнем трансаминаз (см. раздел «Особые указания» и инструкцию по применению для бедаквилина).
Рифампицин	Лопинавир: значительное снижение концентраций лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией CYP3A рифампицином.	Совместное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентраций лопинавира может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Калетра® до 400/400 мг (т. е. препарат Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не следует применять	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 лопинавиром/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	При применении с препаратом Калетра® рекомендованная доза рифа-

Старая редакция			Новая редакция		
		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»).		и его активный метаболит 25-О-дезацетил): AUC: ↑ в 5,7 раза C_{max}: в 3,5 раза	бутина 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 оптимального значения AUC рифабутина, что может привести к риску развития устойчивости к рифабутину и неэффективности лечения. Для препарата Калетра® коррекция дозы не требуется.
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 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			

Старая редакция

		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 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 проводить в отделении интенсивной терапии или в аналогичных условиях с целью усиленного клинического мониторинга и надлежащего лечения в случае развития угнете-

Новая редакция

Рифампицин	Лопинавир: значительное снижение концентраций лопинавира может наблюдаться в связи с индукцией CYP3A рифампицином.	Совместное применение препарата Калетра® с рифампицином не рекомендуется, поскольку снижение концентраций лопинавира может значительно снизить терапевтический эффект лопинавира. Коррекция дозы препарата Калетра® до 400/400 мг (т. е. препарат Калетра® 400/100 мг + ритонавир 300 мг) 2 раза в сутки позволяла компенсировать индуцирующее действие рифампицина на CYP3A4. Однако такая коррекция дозы может сопровождаться повышением активности АЛТ/АСТ и нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с чем, за исключением крайней необходимости, такие препараты не следует применять одновременно. Если совместное применение неизбежно, то повышенная доза препарата Калетра® 400/400 мг 2 раза в

Старая редакция			Новая редакция		
		ния дыхания и (или) длительной седации. Может потребоваться коррекция дозы мидазолама, особенно при повторном введении данного препарата.			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»).
Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)			*Антипсихотические препараты*		
Салметерол	Салметерол: концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию. В связи с чем совместное применение препарата Калетра® и салметерола не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).	Луразидон	Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром, ожидается увеличение концентраций луразидона.	Совместное применение с луразидоном противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Блокаторы кальциевых каналов			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»)
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: Концентрации могут увеличиваться в связи с ингиби-	При применении этих лекарственных препаратов одновре менно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг тер певтического эффекта и неже	Кветиапин	Из-за ингибирования CYP3A ло-	Совместное применение препарата Калетра® и

Старая редакция			Новая редакция		
	рованием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	лательных явлений.		пинавиром/ритонавиром ожидается увеличение концентрации кветиапина.	кветиапина противопоказано, так как оно может увеличить вероятность развития связанной с кветиапином токсичности.
Глюкокортикостероиды			*Бензодиазепины*		
Дексаметазон	Лопинавир: концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном.	При применении этих лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной активности.	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 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 по-
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			

Старая редакция			Новая редакция		
		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 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.			вторном введении данного препарата.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ–5)			*Агонисты бета$_2$-адренорецепторов (длительного действия)*		
Аванафил (ритонавир 600 мг 2 р/сут)	Аванафил: AUC: ↑ в 13 раз Ввиду ингибиро-	Совместное применение аванафила и препарата Калетра® противопока-	Салметерол	Салметерол: концентрации могут увеличиваться ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Комбинированное применение может увеличить риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, включая удлинение интервала QT, учащение сердцебиения и синусовую тахикардию. В связи с чем совместное применение препарата Калетра® и салметерола не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
			Блокаторы кальциевых каналов		
			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:	При применении этих

Старая редакция			Новая редакция		
	вания CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	зано (см. раздел «Противопоказания»).		концентрации могут снижаться ввиду индукции CYP3A дексаметазоном.	лекарственных препаратов одновременно с препаратом Калетра® рекомендуется осуществлять клинический мониторинг противовирусной активности.
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, 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 долж-	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 P4503A, например будесонида и триамцинолона. Следовательно, совместное применение препарата Калетра® и этих глюко-
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.				

Старая редакция			Новая редакция		
		ны превышать 25 мг в течение 48 часов, а дозы тадалафила не должны превышать 10 мг каждые 72 часа.			кортикостероидов 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 случае отмены глюкокортикостероидных препаратов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении длительного времени.
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Совместное применение варденафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	*Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ–5)*		
Алкалоиды спорыньи			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»).
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»).	Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ в 2 раза	Для лечения легочной гипертензии: Совместное
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»).			

Старая редакция			Новая редакция		
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) Лопинавир: ↔	Одновременное применение элбасвира/гразопревира с препаратом Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).		Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	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, 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.
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 переносчи-	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 ППВД и лопинавира был иден-	Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ в 11 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	

Старая редакция

	ков) Дасабувир: ↔ Лопинавир: ↔	тичным 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) 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 ежеднев-	Симепревир: AUC: ↑ в 7,2 раза	Совместное применение препарата Калетра® и

Новая редакция

Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ в 49 раз Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	Совместное применение варденафила и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Алкалоиды спорыньи		
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	При одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Одновременное применение препарата Калетра® и алкалоидов спорыньи противопоказано, так как оно может привести к острой токсичности спорыньи, включая вазоспазм и ишемию (см. раздел «Противопоказания»).
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»).
Антагонисты рецепторов ГнРГ		
Элаголикс	Элаголикс является слабым / умеренным индуктором CYP3A,	Одновременное применение элаголикса с препаратом Калетра® может увеличить концентрацию

Старая редакция			Новая редакция		
но (ритонавир 100 мг 2 р/сут)	C_{max}: ↑ в 4,7 раза C_{min}: ↑ в 14,4 раза	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 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. раз-		который может уменьшать системное воздействие лопинавира / ритонавира.	элаголикса путем ингибирования OATP, CYP3A и Р-гликопротеина. Известные серьезные нежелательные реакции при применении элаголикса – суицидальные мысли и повышение уровня печеночной трансаминазы. Кроме того, элаголикс является слабым / умеренным индуктором CYP3A, который может уменьшать системное воздействие лопинавира / ритонавира. Необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению элаголикса для получения информации о дозах элаголикса при применении с сильными ингибиторами CYP3A4.
			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	Одновременное применение элбасвира/гразопревира с препаратом Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Старая редакция			Новая редакция		
		дел 4.3). Таким образом, прием препарата Калетра® может быть начат через 2 недели после прекращения приема зверобоя.		Гразопревир: AUC: ↑ в 11,86 раза C_{max}: ↑ в 6,31 раза C_{24}: ↑ в 20,70 раза (комбинации механизмов, включая ингибирование CYP3A) Лопинавир: ↔	
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»).	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 ППТД и лопинавира был идентичным наблюдаемому при применении лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Противопоказания»).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ в 5,9 раза C_{max}: ↑ в 4,7 раза Ввиду ингибирования CYP3A лопинави-	Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновременного применения	Омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Омбитасвир: ↔ Паритапревир:	

Старая редакция			Новая редакция		
	ром/ритонавиром.	препарата Калетра® с аторвастатином следует соблюдать осторожность, должны применяться наименьшие эффективные дозы аторвастатина.	(25/150/100 мг 1 р/сут) Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/сут	AUC: ↑ в 6,10 раза C_{max}: ↑ в 4,76 раза C_{trough}: ↑ в 12,33 раза (ингибирование CYP3A/эффлюксных переносчиков) Лопинавир: ↔	
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»).	Глекапревир/ пибрентасвир	В связи с ингибированием Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B лопинавиром / ритонавиром концентрации в сыворотке могут увеличиваться .	Одновременное применение препарата Калетра® и глекапрепревира/пибрентасвира не рекомендуется из-за повышенного риска повышения уровня АЛТ, вызванного ростом концентрации глекапревира.
Флувастатин или правастатин	Флувастатин или правастатин: клинически значимого взаимодействия не ожидается. Правастатин не метаболизируется CYP450.	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.	Софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир	Концентрации софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в сыворотке могут увеличиваться вследствие ингибирования Р-гликопротеина, BCRP и	Одновременное применение препарата Калетра® и софосбувира/велпатасвира/воксилапревира не рекомендуется из-за возможного усиления токсичности.

Старая редакция

	Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9.	
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 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.

Новая редакция

	OATP1B1/3 лопинавиром / ритонавиром. Тем не менее, только увеличение воздействия воксилапревира считается клинически значимым.	
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 р/сут	Телапревир: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Лопинавир: ↔	Совместное применение препарата Калетра® и телапревира не рекомендуется.
Растительные лекарственные препараты		
Препараты зверобоя	Лопинавир: концентрации в	Препараты, содержащие в составе зверобой

Старая редакция			Новая редакция		
Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов					
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®.	(*Hypericum perforatum*)	плазме могут снижаться ввиду индукции CYP3A препаратами, содержащими 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. Таким образом, прием препарата Калетра® может быть начат через 2 недели после прекращения приема зверобоя.
Сосудорасширяющие препараты			*Иммунодепрессанты*		
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.	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус: концентрации могут увеличиваться	Рекомендуется более частый контроль терапевтической концентрации до тех пор, пока уровень этих препаратов в плазме

Старая редакция			Новая редакция		
	48 раз. Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.			в связи с ингибированием CYP3A лопинавиром/ритонавиром.	не стабилизируется.
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).	*Ингибиторы киназы*		
			Фостаматиниб	Увеличение концентрации метаболита фостаматиниба R406.	Одновременное применение фостаматиниба и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие метаболита фостаматиниба R406, что может привести к нежелательным реакциям, зависимым от дозы, таким как гепатотоксичность и нейтропения.
Другие лекарственные препараты			*Препараты, понижающие концентрацию липидов*		
На основе известных метаболических профилей не ожидается клинически значимых взаимодействий между препаратом Калетра® и дапсоном, триметоприм, сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом.			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 ло-	Одновременное применение препарата Калетра® с аторвастатином не рекомендуется. При необходимости одновре-

Старая редакция	Новая редакция		
		пинавиром/ритонавиром.	менного применения препарата Калетра® с аторвастатином следует соблюдать осторожность, 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	Если показано лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применять правастатин или флувастатин.

Старая редакция	Новая редакция		
		CYP450. Флувастатин частично метаболизируется CYP2C9.	
	Ломитапид	Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Вследствие ингибирования CYP3A лопинавиром / ритонавиром концентрации ломитапида могут увеличиваться.	Одновременное применение ломитапида с препаратом Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
	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

Старая редакция	Новая редакция		
		↓	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		
	Левотироксин	В пострегистрационный период были получены сообщения о случаях потенциального взаимодействия ритонавир-содержащих	Следует контролировать уровень тиреотропного гормона у пациентов, получавших лечение левотироксином, как минимум, в течение первого месяца после начала и/или окончания терапии препаратом Калетра®.

Старая редакция	Новая редакция

	препаратов и левотироксина.	
Сосудорасширяющие 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 48 раз. Ввиду ингибирования CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром.	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.
Риоцигуат	При применении одновременно с лопинавиром/ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибиру-	Одновременный прием риоцигуата с препаратом Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для риоцигуата).

Старая редакция	Новая редакция
	ющего действия лопинави-ра/ритонавира на CYP3A и Р-гликопротеин.
	Другие лекарственные препараты
	На основе известных метаболических профилей не ожидается клинически значимых взаимодействий между препаратом Калетра® и дапсоном, триметопримом, сульфаметоксазолом, азитромицином или флуконазолом.
Наименование и адрес организации, уполномоченной принимать претензии на лекарственный препарат ООО «ЭббВи» 125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7 БЦ «Белые Сады», здание «А» тел. (495) 258 42 77 факс (495) 258 42 87	**Наименование и адрес организации, уполномоченной принимать претензии на лекарственный препарат** ООО «ЭббВи» 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А» тел. (495) 258 42 77 факс (495) 258 42 87

Менеджер по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи», Россия

Знаменщикова Т.В.

CCDS030800419