

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения	
<i>Производство готовой лекарственной формы</i>	ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Germany
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany	
<i>Первичная упаковка</i>	ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Germany
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany	
<i>Вторичная/потребительская упаковка</i>	ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Germany
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany	
<i>Вторичная/потребительская упаковка</i>	Акционерное общество "ОРТАТ" (АО "ОРТАТ"), Россия
157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново	
<i>Производитель (Выпускающий контроль качества)</i>	ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Germany
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany	
<i>Производитель (Выпускающий контроль качества)</i>	Акционерное общество "ОРТАТ" (АО "ОРТАТ"), Россия
157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново	

Статс-секретарь - заместитель
Министра



А.В. Дронова

(подпись)

М.П.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Калетра®

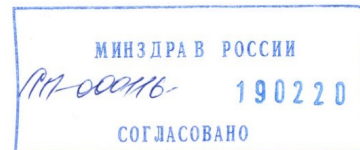
наименование лекарственного препарата

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 25 мг

лекарственная форма, дозировка

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия

наименование производителя, страна



Изменение № 3

Дата внесения Изменения « » **190220** 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</p> <ul style="list-style-type: none">Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата.Печеночная недостаточность тяжелой степени.Препарат Калетра® содержит в составе лопинавир и ритонавир, оба из которых являются ингибиторами	<p>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</p> <ul style="list-style-type: none">Повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата.Печеночная недостаточность тяжелой степени.Применение препарата Калетра® у детей до 3 лет (для детей от 14 дней до 3 лет можно применять препарат Калетра® в

Старая редакция			Новая редакция		
<p>изофермента СУР3А цитохрома P450. Препарат Калетра® не должен применяться одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной мере зависит от СУР3А и повышение концентрации в плазме крови которых может привести к появлению серьезных и (или) опасных для жизни реакций. К таким лекарственным препаратам относятся:</p>			<p>лекарственной форме «раствор для приема внутрь»).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 СУР3А цитохрома P450. Препарат Калетра® не должен применяться одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной мере зависит от изофермента СУР3А 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	Класс лекарственного препарата	Название лекарственного препарата	Обоснование
Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата			Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата		
Альфа-адреноблокаторы	Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме может привести к тяжелой артериальной гипотензии. Одновременный прием с алфузозином противопоказан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).			
Антиангинальные препараты	Ранолазин	Повышение концентрации ранолазина в плазме может повысить риск возникновения серьезных и (или) угрожающих жизни реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими			
					Повышение концентрации одновременно принимаемого лекарственного препарата

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

Старая редакция			Новая редакция			
Препараты для лечения подагры	Колхицин	Повышение концентрации колхицина в плазме. Возможно развитие серьезных и (или) угрожающих жизни реакций у пациентов с нарушением функции почек и (или) печени (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Противоопухолевые препараты	Венетоклак	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»).	
	Астемизол, терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме. При этом возрастает риск развития тяжелых аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).		Нератиниб	Повышение концентрации нератиниба в плазме. Увеличивается риск развития серьезных и/или опасных для жизни нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	
	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»).	Апалутамид	Апалутамид является умеренным/сильным индуктором изофермента СYP3A4, 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»).
		Пимозид		Повышение концентрации пимозида в плазме. Возрастает риск развития серьезных гематологических отклонений и других тяжелых побочных эффектов этого препарата (см. раздел «Взаимодействие с		

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

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

Старая редакция			Новая редакция		
		одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».	гепатита С	Омбитасвир / паритапревир / ритонавир в комбинации с дасабувиром или без дасабувира	Повышение концентрации паритапревира в плазме и, таким образом, увеличение риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
	Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА	Ловастатин, симвастатин	Повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме, а следовательно, риск миопатии, в т. ч. рабдомиолиза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Седативные / снотворные лекарственные препараты	Мидазолам, триазолам для приема внутрь	Повышение концентрации мидазолама и триазолама для приема внутрь в плазме. Возрастает риск избыточной седации и угнетения дыхания. Указания по парентерально вводимому мидазолу см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».	Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов	Ломитапид	Ломитапид является субстратом изофермента СУР3А4. Ингибиторы изофермента СУР3А4 увеличивают концентрацию ломитапида в плазме, а мощные ингибиторы увеличивают концентрацию примерно в 27 раз. Одновременное применение ломитапида с умеренными или мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 противопоказано (см. инструкцию по применению ломитапида).
Препараты, снижающие концентрацию ритонавира / лопинавира в плазме			Ингибиторы фосфодиэстера	Аванафил	Повышение концентрации аванафила в плазме (см. разделы

Старая редакция			Новая редакция		
Растительные лекарственные препараты	Зверобой	Одновременное применение с растительными лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>), противопоказано в связи с риском снижения концентрации лопинавира и ритонавира в плазме и ослабления их клинических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	зы (ФДЭ-5)		«Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Применение препарата Калетра® у детей до 3 лет (для детей от 14 дней до 3 лет можно применять препарат Калетра® в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»). ▪ Применение препарата Калетра® один раз в день у детей до 18 лет. ▪ Применение лопинавира/ритонавира один раз в день у беременных женщин. ▪ Период грудного вскармливания. 				Силденафил	Противопоказан только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Повышение концентрации силденафила в плазме. Возрастает вероятность развития побочных эффектов силденафила, включая артериальную гипотензию и обмороки. Указания по одновременному применению с силденафилом у пациентов с эректильной дисфункцией см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».
				Варденафил	Повышение концентрации варденафила в плазме (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
			Седативные / снотворные лекарственные препараты	Мидазолам, триаололам для приема внутрь	Повышение концентрации мидазолама и триаололама для приема внутрь в плазме. Возрастает риск избыточной седации и угнетения дыхания. Указания по парентерально

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

Старая редакция	Новая редакция
<p>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ</p> <p>Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, являющиеся ингибиторами изофермента СУР3А цитохрома Р450 <i>in vitro</i>. Совместное применение препарата Калетра® и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых СУР3А, может привести к повышению концентрации в плазме данных лекарственных средств, и, как следствие, к усилению или продлению их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Препарат Калетра® не ингибирует СУР2D6, СУР2С9, СУР2С19, СУР2Е1, СУР2В6 или СУР1А2 в клинически значимых концентрациях (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Было показано, что препарат Калетра® индуцирует свой собственный метаболизм <i>in vivo</i> и увеличивает биотрансформацию некоторых препаратов, метаболизирующихся ферментами цитохрома Р450 (включая изоферменты СУР2С9 и СУР2С19) и путем глюкуронизации. Это может привести к снижению концентрации препарата в плазме и вероятному снижению эффективности назначаемых совместно лекарственных средств.</p> <p>Лекарственные препараты, которые противопоказаны в связи с ожидаемым увеличением взаимодействия и потенциальным</p>	<p>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ</p> <p>Препарат Калетра® содержит лопинавир и ритонавир, являющиеся ингибиторами изофермента СУР3А цитохрома Р450 <i>in vitro</i>. Совместное применение препарата Калетра® и других лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых изоферментом СУР3А, может привести к повышению концентрации в плазме данных лекарственных средств, и, как следствие, к усилению или продлению их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Препарат Калетра® не ингибирует изоферменты СУР2D6, СУР2С9, СУР2С19, СУР2Е1, СУР2В6 или СУР1А2 в клинически значимых концентрациях (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Было показано, что препарат Калетра® индуцирует свой собственный метаболизм <i>in vivo</i> и увеличивает биотрансформацию некоторых препаратов, метаболизирующихся ферментами цитохрома Р450 (включая изоферменты СУР2С9 и СУР2С19) и путем глюкуронизации. Это может привести к снижению концентрации препарата в плазме и вероятному снижению эффективности назначаемых совместно лекарственных средств.</p> <p>Лекарственные препараты, которые противопоказаны в связи с</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>развитием серьезных побочных эффектов, перечислены в разделе «Противопоказания».</p> <p>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.</p> <p>Известные и теоретически возможные взаимодействия с выбранным антиретровирусным препаратом и неантиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже.</p> <p><i>Данные о лекарственных взаимодействиях</i></p> <p>Взаимодействия между препаратом Калетра[®] и одновременно вводимыми лекарственными средствами представлены в таблице ниже, при этом увеличение обозначено как «↑», снижение – «↓», без изменений – «↔».</p> <p>Если не указано иное, исследования, обозначенные ниже, проведены со стандартной рекомендуемой дозой лопинавира/ритонавира (т. е. 400/100 мг 2 раза в сутки).</p>	<p>ожидаемым увеличением взаимодействия и потенциальным развитием серьезных побочных эффектов, перечислены в разделе «Противопоказания».</p> <p>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.</p> <p>Известные и теоретически возможные взаимодействия с выбранным антиретровирусным препаратом и неантиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже.</p> <p><i>Данные о лекарственных взаимодействиях</i></p> <p>Взаимодействия между препаратом Калетра[®] и одновременно вводимыми лекарственными средствами представлены в таблице ниже, при этом увеличение обозначено как «↑», снижение – «↓», без изменений – «↔».</p> <p>Если не указано иное, исследования, обозначенные ниже, проведены со стандартной рекомендуемой дозой</p>

Старая редакция			Новая редакция		
Фармако-терапевтическая группа одновременно принимаемого препарата	Влияние на концентрации препаратов	Клинические рекомендации, касающиеся совместного применения с препаратом Калетра®	лопинавира/ритонавира (т. е. 400/100 мг 2 раза в сутки).		
	Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C _{max} , C _{min}		Влияние на концентрации препаратов	Клинические рекомендации, касающиеся совместного применения с препаратом Калетра®	
	Механизм взаимодействия		Среднее геометрическое изменение (%) AUC, C _{max} , C _{min}		
Антиретровирусные препараты			Антиретровирусные препараты		
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИИОТ)</i>			<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИИОТ)</i>		
Ставудин, ламивудин	Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.	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.	Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: концентрации могут снижаться ввиду увеличения глюкуронизации, вызванной лопинавиром/ритонавиром.	Клиническая значимость снижения концентраций абакавира и зидовудина неизвестна.
Тенофовир, 300 мг 1 раз в сутки	Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать возникновению нежелательных явлений,	Тенофовир, 300 мг 1 раз в сутки	Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Коррекция дозы не требуется. Более высокие концентрации тенофовира могут способствовать

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

Старая редакция			Новая редакция		
Этравирин (Лопинавир/ритона вир 400/100 мг 2 раза в сутки)	Этравирин: AUC: ↓ 35 % C _{min} : ↓ 45 % C _{max} : ↓ 30 % Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20 % C _{max} : ↔	Коррекция дозы не требуется.	Этравирин (Лопинавир/ритона вир 400/100 мг 2 раза в сутки)	Этравирин: AUC: ↓ 35 % C _{min} : ↓ 45 % C _{max} : ↓ 30 % Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20 % C _{max} : ↔	Коррекция дозы не требуется.
Рилпивирин (Лопинавир/ритона вир, капсулы 400/100 мг 2 раза в сутки)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ (ингибирование ферментов CYP3A)	Совместное применение препарата Калетра® с рилпивиринном вызывает увеличение концентрации рилпивирин в плазме, но коррекция дозы не требуется.	Рилпивирин (Лопинавир/ритона вир, капсулы 400/100 мг 2 раза в сутки)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 % Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ (ингибирование изоферментов CYP3A)	Совместное применение препарата Калетра® с рилпивиринном вызывает увеличение концентрации рилпивирин в плазме, но коррекция дозы не требуется.
<i>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5</i>			<i>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5</i>		
Маравирик	Маравирик: AUC: ↑ 295 % C _{max} : ↑ 97 % Ввиду ингибирования CYP3A лопинавиром/рито	Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки во время одновременного приема с препаратом Калетра® в дозировке 400/100 мг 2 раза в сутки.	Маравирик	Маравирик: AUC: ↑ 295 % C _{max} : ↑ 97 % Ввиду ингибирования изофермента CYP3A лопинавиром/рито	Дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в сутки во время одновременного приема с препаратом Калетра® в дозировке 400/100 мг 2 раза в сутки.

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

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

Старая редакция			Новая редакция		
Типранавир/ ритонавир (500/100 мг 2 раза в сутки)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C _{min} : ↓ 70 % C _{max} : ↓ 47 %	Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется.	Типранавир/ ритонавир (500/100 мг 2 раза в сутки)	Лопинавир: AUC: ↓ 55 % C _{min} : ↓ 70 % C _{max} : ↓ 47 %	Совместное применение этих двух медицинских препаратов не рекомендуется.
<i>Препараты, снижающие кислотность</i>			<i>Препараты, снижающие кислотность</i>		
Омепразол (40 мг 1 раз в сутки)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.	Омепразол (40 мг 1 раз в сутки)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Коррекция дозы не требуется.
Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется.	Ранитидин (150 мг однократно)	Ранитидин: ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Альфа1-адреноблокаторы</i>			<i>Альфа1-адреноблокаторы</i>		
Алфузозин	Алфузозин: в связи со способностью лопинавира / ритонавира ингибировать СУРЗА, 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.	Алфузозин	Алфузозин: в связи со способностью лопинавира / ритонавира ингибировать изофермент СУРЗА, 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.
<i>Анальгетики</i>			<i>Анальгетики</i>		
Фентанил	Фентанил: увеличение риска развития побочных эффектов (угнетение)	При совместном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно			

Старая редакция			Новая редакция		
	дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием СУР3А лопинавиром/ ритонавиром.	угнетения дыхания и седации).	Фентанил	Фентанил: увеличение риска развития побочных эффектов (угнетение дыхания, седация) ввиду более высоких концентраций в плазме в связи с ингибированием изофермента СУР3А лопинавиром/ ритонавиром.	При совместном применении фентанила и препарата Калетра® рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов (особенно угнетения дыхания и седации).
<i>Антиангинальные препараты</i>			<i>Антиангинальные препараты</i>		
Ранолазин	По причине ингибирования СУР3А лопинавиром / ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	Совместное применение препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	Ранолазин	По причине ингибирования изофермента СУР3А лопинавиром / ритонавиром ожидается увеличение концентрации ранолазина.	Совместное применение препарата Калетра® и ранолазина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
<i>Антиаритмические препараты</i>			<i>Антиаритмические препараты</i>		
Амиодарон Дронедарон	Амиодарон, дронедарон: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием СУР3А лопинавиром / ритонавиром.	Одновременное применение препарата Калетра® и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания») в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных	Амиодарон	Амиодарон,	Одновременное

Старая редакция			Новая редакция		
		явлений.	Дронедарон	дронедарон: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием изофермента СУРЗА лопинавиром / ритонавиром.	применение препарата Калетра® и амиодарона или дронедарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания») в связи с риском развития аритмии или других серьезных нежелательных явлений.
Дигоксин	Дигоксин: концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром / ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Р-гликопротеина.	Следует с осторожностью назначать дигоксин совместно с препаратом Калетра®. Также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении препарата Калетра® пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидается значительное повышение концентрации дигоксина в плазме в связи с выраженным ингибирующим действием ритонавира на Р- гликопротеин. Начало терапии дигоксином у пациентов, принимающих препарат Калетра®,	Дигоксин	Дигоксин: концентрация в плазме может увеличиваться в связи с ингибированием Р-гликопротеина лопинавиром / ритонавиром. Увеличенный уровень дигоксина может снижаться со временем по мере развития индукции Р-гликопротеина.	Следует с осторожностью назначать дигоксин совместно с препаратом Калетра®. Также, по возможности, рекомендуется проводить мониторинг концентраций дигоксина. Особое внимание следует уделять при применении препарата Калетра® пациентам, принимающим дигоксин, так как ожидается значительное повышение концентрации дигоксина в плазме в связи с выраженным ингибирующим действием ритонавира на Р- гликопротеин. Начало

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

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

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

Старая редакция			Новая редакция		
	концентрациями ввиду ингибирования СУРЗА лопинавиром / ритонавиром.			концентрациями ввиду ингибирования изофермента СУРЗА лопинавиром / ритонавиром.	
Ибрутиниб	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на СУРЗА.	При применении ибрутиниба одновременно с препаратом Калетра® может возрастать концентрация ибрутиниба в сыворотке и, как следствие, повышается вероятность развития риска развития синдрома лизиса опухоли. Следует избегать одновременного применения ибрутиниба и препарата Калетра® (см. раздел «С осторожностью»). Если польза для пациента превышает риск и требуется совместное применение с препаратом Калетра®, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг и	Ибрутиниб	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на изофермент СУРЗА.	При применении ибрутиниба одновременно с препаратом Калетра® может возрастать концентрация ибрутиниба в сыворотке и, как следствие, повышается вероятность развития риска развития синдрома лизиса опухоли. Следует избегать одновременного применения ибрутиниба и препарата Калетра® (см. раздел «С осторожностью»). Если польза для пациента превышает риск и требуется совместное применение с препаратом Калетра®, необходимо уменьшить дозу

Старая редакция			Новая редакция		
		осуществлять контроль за проявлениями токсичности у пациентов.			ибрутиниба до 140 мг и осуществлять контроль за проявлениями токсичности у пациентов.
Венетоклак	Ввиду ингибирования СУР3А лопинавиром / ритонавиром	Вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на СУР3А 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	Венетоклак	Ввиду ингибирования изофермента СУР3А лопинавиром / ритонавиром	Вследствие ингибирующего действия лопинавира / ритонавира на изофермент СУР3А может произойти повышение концентрации в сыворотке и, как следствие, увеличение риска развития синдрома лизиса опухоли в начале лечения и на протяжении фазы увеличения дозы (см. раздел «Противопоказания» и инструкцию для венетоклакса). У пациентов, завершивших фазу увеличения дозы и принимающих постоянную суточную дозу венетоклакса, дозу препарата следует снизить минимум на 75 % при одновременном применении с мощными

Старая редакция			Новая редакция		
		ингибиторами СУРЗА (см. инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.			ингибиторами изофермента СУРЗА (см. инструкцию для венетоклакса). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков токсичности венетоклакса.
<i>Антикоагулянты</i>					
Варфарин	Варфарин: Совместное введение с лопинавиром / ритонавиром может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией СУР2С9.	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).	Абемациклиб	В связи с ингибированием изофермента СУРЗА лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата Калетра®. В случае, если совместного применения данных препаратов избежать не удастся, необходима коррекция дозы абемациклиба в соответствии с инструкцией по применению данного препарата. Необходим мониторинг нежелательных явлений, которые могут быть вызваны применением абемациклиба.
Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C _{max} : ↑ 55 % Ввиду ингибирования СУРЗА и Pgp лопинавиром / ритонавиром.	Совместный прием ривароксабана и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения. Применение			

Старая редакция			Новая редакция		
		ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).	Нератиниб	В связи с ингибированием изофермента СУР3А лопинавиром / ритонавиром концентрация в сыворотке может возрастать.	Одновременное применение нератиниба и препарата Калетра® противопоказано по причине риска развития серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе гепатотоксичности (см. раздел «Противопоказания»).
Ворапаксар	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на СУР3А.	Одновременное применение ворапаксара и препарата Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для ворапаксара).	Энкорafenиб, ивосидениб	В связи с ингибированием изофермента СУР3А лопинавиром / ритонавиром концентрации в сыворотке могут возрастать.	Одновременное применение энкорafenиба или ивосидениба и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие энкорafenиба или ивосидениба, что может повысить риск серьезных нежелательных реакций, таких как удлинение интервала QT.

Старая редакция			Новая редакция		
<i>Противосудорожные препараты</i>			Апалутамид	Поскольку апалутамид является умеренным / сильным индуктором изофермента CYP3A4, это может привести к снижению системного воздействия лопинавира / ритонавира.	Снижение системного воздействия препарата Калетра® может привести к потере вирусологической реакции. Кроме того, одновременное применение апалутамида и препарата Калетра® может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая судороги, из-за более высокой концентрации апалутамида. Одновременное применение апалутамида и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Фенитоин	<p>Фенитоин: Равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира / ритонавира.</p> <p>Лопинавир: Концентрации снижались по причине индукции CYP3A фенитоином.</p>	<p>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.</p>	<p>Апалутамид</p>	<p>Поскольку апалутамид является умеренным / сильным индуктором изофермента CYP3A4, это может привести к снижению системного воздействия лопинавира / ритонавира.</p> <p>Концентрации апалутамида в сыворотке могут возрастать в связи с ингибированием изофермента CYP3A лопинавиром / ритонавиром.</p>	<p>Снижение системного воздействия препарата Калетра® может привести к потере вирусологической реакции. Кроме того, одновременное применение апалутамида и препарата Калетра® может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая судороги, из-за более высокой концентрации апалутамида. Одновременное применение апалутамида и препарата Калетра® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p>
			<i>Антикоагулянты</i>		
			Варфарин	Варфарин: Совместное введение с лопинавиром / ритонавиром	Рекомендуется отслеживать МНО (международное нормализованное отношение).

Старая редакция			Новая редакция		
Карбамазепин и фенobarбитал	Карбамазепин: при одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрасти концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на СУРЗА. Лопинавир: концентрации могут снижаться по причине индукции СУРЗА карбамазепином и фенobarбиталом.	Следует проявлять осторожность при применении карбамазепина или фенobarбитала в сочетании с препаратом Калетра®. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенobarбитала при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с карбамазепином и фенobarбиталом может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.		может воздействовать на концентрацию в связи с индукцией изофермента СУР2С9.	
			Ривароксабан (Ритонавир 600 мг 2 раза в сутки)	Ривароксабан: AUC: ↑ 153 % C _{max} : ↑ 55 % Ввиду ингибирования изофермента СУРЗА и Pgp лопинавиром / ритонавиром.	Совместный прием ривароксабана и препарата Калетра® может увеличить системное воздействие ривароксабана, что может повысить риск кровотечения. Применение ривароксабана не рекомендовано пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратом Калетра® (см. раздел «Особые указания»).

Старая редакция			Новая редакция		
Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 46 % C _{min} : ↓ 56 % ввиду индукции глюкуронидазы, метаболизирующе й 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® или уменьшена в случае прекращения приема препарата Калетра®; в связи с чем должен проводиться мониторинг концентрации ламотриджина в плазме, в частности, до и в течение 2 недель после начала или	Ворапаксар	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастая концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на изофермент CYP3A.	Одновременное применение ворапаксара и препарата Калетра® не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и инструкцию для ворапаксара).
<i>Противосудорожные препараты</i>					
			Фенитоин	Фенитоин: Равновесные концентрации умеренно снижались в результате индукции изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 при действии лопинавира / ритонавира.	Следует проявлять осторожность при применении фенитоина в сочетании с препаратом Калетра®. Необходимо контролировать уровень фенитоина при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с фенитоином может потребоваться увеличение дозы

Старая редакция			Новая редакция		
		прекращения применения препарата Калетра®, с целью понимания необходимости коррекции дозы ламотриджина. <u>Пациентам, применяющим препарат Калетра® и начавшим применение ламотриджина,</u> не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.		Лопинавир: Концентрации снижались по причине индукции изоферментов СУР3А фенитоином.	препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.
<i>Антидепрессанты и анксиолитики</i>					
Тразодон однократно (Ритонавир, 200 мг 2 раза в сутки)	Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты,	Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Калетра® сходное увеличение концентрации тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона.	Карбамазепин и фенobarбитал	Карбамазепин: при одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастая концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на изофермент СУР3А. Лопинавир: концентрации могут снижаться по причине индукции изофермента СУР3А	Следует проявлять осторожность при применени карбамазепина или фенobarбитала в сочетании с препаратом Калетра®. Следует контролировать уровень карбамазепина и фенobarбитала при совместном применении с препаратом Калетра®. При совместном применении с карбамазепиной и фенobarбиталом может потребоваться увеличение дозы препарата Калетра®. Коррекция дозы не была изучена в клинической практике.

Старая редакция			Новая редакция		
	головокружения, артериальной гипотензии и обмороков.			карбамазепином и фенобарбиталом.	
<i>Противогрибковые препараты</i>			Ламотриджин и вальпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 46 % C _{min} : ↓ 56 % ввиду индукции глюкоксидазы, метаболизирующе й 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® или уменьшена в случае прекращения приема препарата Калетра®; в связи с чем должен проводиться мониторинг концентрации ламотриджина в плазме, в
Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: при одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на CYP3A.	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг/сутки).			
Вориконазол	Вориконазол: концентрации могут снижаться.	Следует избегать применения вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 р/сут), содержащегося в препарате Калетра®, за исключением случаев, когда предполагаемая			

Старая редакция			Новая редакция		
		польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.			частности, до и в течение 2 недель после начала или прекращения применения препарата Калетра®, с целью понимания необходимости коррекции дозы ламотриджина.
<i>Противоподагрические препараты</i>					
Колхицин однократно (Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)	Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C _{max} : ↑ в 1,8 раза Ввиду ингибирования Pgp и (или) CYP3A4 ритонавиром.	Противопоказано совместное применение препарата Калетра® и колхицина пациентам с нарушением функции почек и (или) печени ввиду потенциального увеличения частоты развития связанных с колхицином серьезных нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Пациентам с сохраненной функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить препарат, если требуется терапия препаратом Калетра®. Дополнительную			Пациентам, принимающим препарат Калетра® и начавшим применение ламотриджина, не требуется коррекция рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина.
			<i>Антидепрессанты и анксиолитики</i>		
Тразодон однократно (Ритонавир, 200 мг 2 раза в сутки)			Тразодон: AUC: ↑ в 2,4 раза После совместного применения тразодона и ритонавира наблюдались нежелательные явления в виде тошноты,		Неизвестно, вызывает ли комбинация с препаратом Калетра® сходное увеличение концентрации тразодона. Комбинацию следует применять с осторожностью, также следует рассмотреть возможность применения более низких доз тразодона.

Старая редакция			Новая редакция		
		информацию см. в инструкции по применению колхицина.		головокружения, артериальной гипотензии и обмороков.	
<i>Антигистаминные препараты</i>			<i>Противогрибковые препараты</i>		
Астемизол Терфенадин	При одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на СУРЗА.	Одновременное применение препарата Калетра® с астемизолом и терфенадином противопоказано из-за возможного увеличения риска развития тяжелых аритмий в результате приема этих препаратов (см. раздел «Противопоказания»).	Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: при одновременном применении с лопинавиром / ритонавиром может возрастать концентрация в сыворотке вследствие ингибирующего действия на изофермент СУРЗА.	Не рекомендуется применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг/сутки).
<i>Антибактериальные препараты</i>					
Фузидовая кислота	Фузидовая кислота: концентрации могут увеличиваться в связи с ингибированием СУРЗА лопинавиром/ ритонавиром.	Совместное применение препарата Калетра® и фузидовой кислоты противопоказано при инфекциях кожи и мягких тканей ввиду увеличения риска возникновения нежелательных явлений, связанных с применением фузидовой кислоты, в	Вориконазол	Вориконазол: концентрации могут снижаться.	Следует избегать применения вориконазола одновременно с низкими дозами ритонавира (100 мг 2 р/сут), содержащегося в препарате Калетра®, за исключением случаев,

Старая редакция			Новая редакция		
		<p>частности рабдомиолиза (см. раздел «Противопоказания»). При применении в случае инфекционных заболеваний костей и суставов, где совместное применение препаратов является неизбежным, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение на предмет развития нежелательных явлений со стороны мышечной системы (см. раздел «Особые указания»).</p>			<p>когда предполагаемая польза такого лечения превышает потенциальный риск для пациента.</p>
<i>Антимикробактериальные препараты</i>			<i>Противоподагрические препараты</i>		
<p>Бедаквлин (однократно)</p> <p>(лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки, многократно)</p>	<p>Бедаквлин: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔</p> <p>Более выраженное влияние на концентрацию бедаквилина в плазме может наблюдаться при длительном</p>	<p>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</p>	<p>Колхицин однократно</p> <p>(Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки)</p>	<p>Колхицин: AUC: ↑ в 3 раза C_{max}: ↑ в 1,8 раза</p> <p>Ввиду ингибирования Pgp и/или изофермента CYP3A4 ритонавиром.</p>	<p>Противопоказано совместное применение препарата Калетра® и колхицина пациентам с нарушением функции почек и (или) печени ввиду потенциального увеличения частоты развития связанных с колхицином серьезных нежелательных реакций, таких как нейромышечная токсичность (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Пациентам с сохраненной функцией почек и печени следует снизить дозировку колхицина или отменить препарат, если требуется терапия препаратом Калетра®.</p>