VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml mikstur

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml Kaletra mikstur inneholder 80 mg lopinavir i kombinasjon med 20 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml inneholder 356,3 mg alkohol (42,4 % v/v), 168,6 mg maissirup (høyt fruktoseinnhold), 152,7 mg propylenglykol (15,3 % w/v) (se pkt. 4.3), 10,2 mg polyoksyl-40-hydrogenert ricinusolje og 4,1 mg acesulfamkalium (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur

Miksturen har lys gul til gyllen i farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kaletra er indisert til behandling av av humant immunsviktvirus (HIV-1) infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler hos voksne, ungdommer og barn over 2 år.

Valget av Kaletra for behandling av proteasehemmererfarne HIV-1-smittede pasienter må baseres på individuell testing av viral resistens og tidligere behandling av pasientene (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kaletra må foreskrives av leger som har erfaring med behandling av HIV-infeksjoner.

<u>Dosering</u>

Voksne og ungdom
Den anbefalte dosen er 5 ml mikstur (400/100 mg) to ganger daglig som tas med mat.

Pediatrisk populasjon (fra 2 år og oppover)
Den anbefalte dosen Kaletra er 230/57,5 mg/m^2 to ganger daglig som tas med mat. Maksimumsdose er 400/100 mg to ganger daglig. Dosen på 230/57,5 mg/m^2 kan være utilstrekkelig for noen barn når den administreres sammen med nevirapin eller efavirenz. For disse pasientene kan det vurderes å øke dosen til 300/75 mg/m^2. Dersom dosering basert på vekt er å foretrekke, er dosen 10/2, 5 mg/kg to ganger daglig for pasienter større enn eller lik 15 kg til 40 kg når Kaletra ikke administreres sammen med nevirapin eller efavirenz. Dosen skal gis med en kalibrert doseringssprøyte.

Miksturen anbefales for mest nøyaktig dosering hos barn beregnet etter kroppsoverflaten. Hvis det vurderes som nødvendig å skifte til oral, fast legemiddelform hos barn som veier minder enn 40 kg eller med en BSA (kroppsoverflate) mellom 0,5 og 1,4 m^2, og som er i stand til å svelge tabletter, kan Kaletra 100 mg / 25 mg tabletter brukes. Voksen dosering av Kaletra tabletter (400/100 mg to ganger

daglig) kan brukes hos barn på 40 kg eller mer, eller med en BSA større enn 1,4 m^2. Kaletra tabletter administreres oralt og må svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses. Se fullstendig preparatomtale for Kaletra 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.

Følgende tabeller inneholder doseringsveiledninger for Kaletra mikstur basert på kroppsvekt og kroppsoverflate (BSA).

Doseringsveiledning for barn basert på kroppsvekt*	
Kroppsvekt (kg)	**Dosering to ganger daglig, mikstur (dose i mg/kg)**
≥ 15 til 40 kg	10/2,5 mg/kg

*doseanbefalinger basert på vekt er basert på begrensede data

Doseringsveiledning for barn for dosen 230/57,5 mg/m^2	
Kroppsoverflate* (m^2)	**Dosering to ganger daglig, mikstur (dose i mg)**
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

*Kroppsoverflate (Body surface area, BSA) kan regnes ut på følgende måte:

BSA (m^2) = √(Høyde (cm) x vekt (kg) / 3600)

Barn under 2 år
Sikkerhet og effekt av Kaletra hos barn under 2 år er ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Total mengde alkohol og propylenglykol fra alle medisiner som gis til barn, inkludert Kaletra mikstur, bør vurderes for å unngå toksisitet fra disse innholdsstoffene (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Hos HIV-infiserte pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, er en økning i lopinavirkonsentrasjonen på omtrent 30% observert, men dette er ikke forventet å ha klinisk betydning (se 5.2). Ingen data er tilgjengelige fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kaletra må ikke gis til disse pasientene (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Siden den renale utskillelsen av lopinavir og ritonavir er ubetydelig, forventes det ikke økte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nyresvikt. Siden lopinavir og ritonavir i høy grad er proteinbundet, er det usannsynlig at de vil kunne fjernes i noen vesentlig grad gjennom hemodialyse eller peritonealdialyse.

Administrasjonsmåte

Kaletra administreres oralt og bør alltid tas med måltid (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer P450 isoform CYP3A. Kaletra bør ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Dette gjelder blant annet følgende legemidler:

Legemiddelklasse	**Legemiddel i klassen**	**Forklaring**
Økt nivå av samtidig brukt legemiddel		
Alfa$_1$-adrenoreseptor-antagonister	Alfuzosin	Økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin som kan gi alvorlig hypotensjon. Samtidig bruk av alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron	Økt plasmakonsentrasjon av amiodaron, og dermed økt risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger.
Antibiotika	Fusidinsyre	Økt plasmakonsentrasjon av fusidinsyre. Samtidig bruk av fusidinsyre er kontraindisert ved dermatologiske infeksjoner (se pkt. 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Økte plasmakonsentrasjoner av astemizol og terfenadin, og dermed økt risiko for alvorlige arytmier forårsaket av disse legemidlene.
Antipsykotika / Nevroleptika	Pimozid	Økt plasmakonsentrasjon av pimozid, og dermed økt risiko for alvorlige hematologiske abnormaliteter eller andre andre alvorlige bivirkninger forårsaket av dette legemidlet.
	Kvetiapin	Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin som kan føre til koma. Samtidig bruk av kvetiapin er kontraindisert (se pkt. 4.5).
Ergotalkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Økte plasmakonsentrasjoner av ergotderivater som fører til akutt ergottoksisitet, inkludert vasospasmer og iskemi.
Motilitetsregulerende legemiddel	Cisaprid	Økt plasmakonsentrasjon av cisaprid, og dermed, økt risiko for alvorlige arytmier forårsaket av dette legemidlet.
HMG Co-A-reduktasehemmer	Lovastatin, simvastatin	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin and simvastatin, og dermed økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.5).
Fosfodiesterase-hemmere (PDE5-hemmere)	Avanafil	Økt plasmakonsentrasjon av avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
	Sildenafil	Bare kontraindisert når brukt til behandling av lungearteriehypertensjon (PAH). Økt plasmakonsentrasjon av sildenafil, og dermed økt potensiale for sildenafilrelaterte bivirkninger (som inkluderer hypotensjon og synkope). Se pkt. 4.4 og pkt. 4.5 for samtidig bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon.
	Vardenafil	Økt plasmakonsentrasjon av vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5)

Sedativa / hypnotika	Oralt midazolam, triazolam	Økte plasmakonsentrasjoner av oralt midazolam og triazolam., og dermed økt risiko for ekstrem sedasjon og respiratorisk depresjon forårsaket av disse legemidlene. Se pkt. 4.5 for forsiktighetsregler ved parenteralt administrert midazolam.
Redusert nivå av lopinavir / ritonavir		
Urtemidler / naturlegemidler	Johannesurt	Urtemidler/naturlegemidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*, prikkperikum) på grunn av risiko for reduserte plasmakonsentrasjoner og redusert klinisk effekt av lopinavir og ritonavir (se pkt. 4.5).

Kaletra mikstur er kontraindisert til barn under 2 år, gravide, pasienter med nyre- eller leversvikt og pasienter som behandles med disulfiram eller metronidazol på grunn av den potensielle faren for toksisitet av hjelpestoffet propylenglykol (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med andre sykdomstilstander

Nedsatt leverfunksjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av Kaletra hos pasienter med alvorlige underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Kaletra er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Pasienter med kronisk hepatitt B og C som får kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antiretrovirale midler for hepatitt B eller C, se relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk hepatitt, har en økt forekomst av leverfunksjonsforandringer ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Ved tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller seponering av behandlingen vurderes.

Forhøyede transaminaser med eller uten forhøyet bilirubinnivå har blitt rapportert i HIV-1 mono-infiserte og hos personer som har blitt behandlet for post-eksponeringsprofylakse så tidlig som 7 dager etter oppstart av lopinavir/ritonavir i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. I noen tilfeller var den nedsatte leverfunksjonen alvorlig.

Hensiktsmessige laboratorietester bør utføres før behandlingen med lopinavir/ritonavir settes i gang og tett overvåkning bør utføres under behandlingen.

Nedsatt nyrefunksjon
Siden den renale utskillelsen av lopinavir og ritonavir er ubetydelig, forventes det ikke økte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nyresvikt. Siden lopinavir og ritonavir i høy grad er proteinbundet, er det usannsynlig at de vil kunne fjernes i noen vesentlig grad gjennom hemodialyse eller peritonealdialyse.

Hemofili
Det har vært rapportert tilfeller av økt blødningstendens med spontane bloduttredelser på huden og leddblødninger hos pasienter med hemofili type A og B som blir behandlet med proteasehemmere. Til noen pasienter ble det gitt ytterligere faktor VIII. I mer enn halvparten av tilfellene fortsatte behandlingen med proteasehemmere eller den ble gjenopptatt hvis behandlingen var seponert. Det kan være en mulig årsakssammenheng selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Pasienter med hemofili må derfor gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningstendens.

Pankreatitt
Det har blitt rapportert om tilfeller av pankreatitt hos pasienter som får Kaletra, også hos dem som utviklet hypertriglyseridemi. I de fleste av disse tilfellene hadde pasientene hatt en forhistorie med pankreatitt og/eller sammenfallende behandling med andre legemidler som er forbundet med pankreatitt. Markert triglyseridstigning er en risikofaktor i forhold til å utvikle pankreatitt. Pasienter med fremskreden HIV-sykdom kan risikere stigning i triglyserider og pankreatitt.

Pankreatitt må vurderes hvis det oppstår kliniske symptomer (kvalme, oppkast, buksmerter) eller hvis det forekommer abnormiteter i laboratorieverdier (f.eks. økt serumlipase- eller amylaseverdier) som kan tyde på pankreatitt. Pasienter som viser slike tegn eller symptomer må vurderes, og behandling med Kaletra må stoppes hvis diagnosen pankreatitt stilles (se pkt. 4.8).

Immunt reaktiveringssyndrom
Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett innen de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jiroveci* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør evalueres og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, tyreotoksikose) har også blitt rapportert å forekomme ved immun reaktivering, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose
Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Forlengelse av PR-interval
Lopinavir/ritonavir har forårsaket beskjeden asymptomatisk forlengelse av PR-intervallet hos noen friske, voksne individer. Sjeldne tilfeller med 2. og 3. grads atrioventrikulært blokk hos pasienter med underliggende strukturelle hjertesykdommer og som allerede har overledningsproblemer eller hos pasienter som bruker legemidler som forlenger PR-intervallet (f.eks. verapamil eller atazenavir) har vært rapportert hos pasienter som bruker lopinavir/ritonavir. Kaletra bør brukes med forsiktighet hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

Vekt og metabolske parametre
Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Interaksjoner med legemidler
Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer P450 isoform CYP3A. Det er sannsynlig at Kaletra øker plasmakonsentrasjonene av legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A. Disse økningene i plasmakonsentrasjonene av legemidler som brukes samtidig kan øke eller forlenge deres terapeutiske virkninger og bivirkninger (se pkt.4.3 og 4.5).

Sterke CYP3A4-hemmere slik som proteasehemmere kan øke eksponeringen for bedakvilin, noe som potensielt kan øke risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. En kombinasjon av bedakvilin sammen med lopinavir/ritonavir bør derfor unngås. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig

administrering av bedakvilin og lopinavir/ritonavir utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser er anbefalt (se pkt. 4.5 og preparatomtalen for bedakvilin).

Samtidig administrering av delamanid sammen med en sterk CYP3A-hemmer (som lopinavir/ritonavir) kan gi en økning i eksponeringen av delamanidmetabolitt, som har blitt assosiert med forlenget QTc intervall. Dersom samtidig administrering av delamanid og lopinavir/ritonavir er ansett som nødvendig, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid (se pkt. 4.5 og det henvises til preparatomtalen for delamanid).

Samtidig bruk av kolkisin, spesielt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Kaletra med:
- tadalafil, indisert for behandling av lungearteriehypertensjon, er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- fusidinsyre ved osteoartikulære infeksjoner er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- salmeterol er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- rivaroksaban er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Kombinasjon av Kaletra og atorvastatin er ikke anbefalt. Hvis bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig overvåking. Det må også utvises forsiktighet og mindre doser må vurderes hvis Kaletra blir brukt samtidig med rosuvastatin. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

PDE5-hemmere
Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som får Kaletra. Samtidig bruk av Kaletra og disse legemidlene forventes å øke deres konsentrasjon betydelig, og kan medføre bivirkninger som hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av avanafil eller vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av Kaletra og sildenafil forskrevet til behandling av lungearteriehypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Spesiell forsiktighet må utvises når Kaletra og legemidler som er kjent for å indusere forlengelse av QT-intervallet foreskrives, f.eks. klorfeniramin, kinidin, erytromycin, klaritromycin. Kaletra kan medføre økte konsentrasjoner av de legemidlene som er gitt samtidig, og dette kan resultere i en økning av de relaterte kardiale bivirkningene. Det er rapportert om kardiale bivirkninger med Kaletra i prekliniske studier og de potensielle kardiale virkninger av Kaletra kan derfor ikke utelukkes (se pkt. 4.8 og 5.3).

Samtidig administrering av Kaletra med rifampicin anbefales ikke. Rifampicin i kombinasjon med Kaletra kan medføre store reduksjoner i konsentrasjonene av lopinavir, som igjen kan redusere den terapeutiske effekten av lopinavir i betydelig grad. Tilstrekkelige mengder av lopinavir/ritonavir kan oppnås ved å gi en høyere dose med Kaletra, men dette er assosiert med en høyere risiko for lever- og gastrointestinal toksisitet. Derfor bør denne kombinasjonen unngås med mindre det er høyst nødvendig (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Kaletra og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4, slik som budesonid, anbefales ikke, med mindre den potensielle nytten av behandlingen oppveier risikoen for systemiske kortikosteroide effekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

<u>Annet</u>
Pasienter som tar miksturen, spesielt de som har nyresvikt eller nedsatt evne til å metabolisere propylenglykol (f.eks. pasienter av asiatisk opprinnelse), må kontrolleres med tanke på bivirkninger som muligens er relatert til propylenglykoltoksisitet (det vil si krampeanfall, sløvhet, takykardi, hyperosmolaritet, melkesyreacidose, nyretoksisitet, hemolyse) (se pkt. 4.3).

Kaletra er ingen kur mot HIV-infeksjon eller AIDS. Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer. Pasienter som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med HIV og AIDS.

I tillegg til propylenglykol som beskrevet ovenfor, inneholder Kaletra mikstur alkohol (42% v/v) som er potensielt skadelig for pasienter som lider av leversykdom, alkoholisme, epilepsi, hjerneskade eller -sykdom samt for gravide og barn. Den kan modifisere eller øke effekten av andre medisiner. Kaletra mikstur inneholder opp til 0,8 g fruktose per dose når den tas i henhold til doseringsanbefalingen. Dette kan være uheldig for pasienter med arvelig fruktoseintoleranse. Kaletra mikstur inneholder opp til 0,3 g glyserol per dose. Bare ved utilsiktede høye doser kan den medføre hodepine og gastrointestinalt besvær. Videre kan innholdsstoffene polyoxyl 40 hydrogenert ricinusolje og kalium i Kaletra mikstur medføre gastrointestinalt besvær ved utilsiktede høye doser. Pasienter på lavkaliumdiett må utvise forsiktighet.

<u>Spesiell risiko for toksisitet i forhold til mengden alkohol og propylenglykol i Kaletra mikstur</u>
Helsepersonell bør være oppmerksom på at Kaletra mikstur er sterkt konsentrert og inneholder 42,4 % alkohol (v/v) og 15,3 % propylenglykol (w/v). Hver ml Kaletra mikstur inneholder 356,3 mg alkohol og 152,7 mg propylenglykol.

Ekstra varsomhet bør utvises for nøyaktig beregning av dosen av Kaletra, ved overføring av forskrivnings- og dispenseringsinformasjon samt doseringsinstruksjoner for å minimalisere risikoen for feilmedisinering og overdosering. Dette er spesielt viktig for spedbarn og små barn.

Total mengde alkohol og propylenglykol fra alle medisiner som gis til barn bør vurderes for å unngå toksisitet fra disse innholdsstoffene. Barn bør monitoreres tett med hensyn til toksisitet relatert til Kaletra mikstur, inkludert hyperosmolalitet, med eller uten melkesyreacidose, renal toksisitet, CNS-depresjon (inkludert stupor, koma og apné), kramper, hypotoni, hjertearytmi og EKG-forandringer, og hemolyse. Livstruende tilfeller avhjertetoksisitet (inkludert komplett atrioventrikulær (AV) blokade, bradykardi, og kardiomyopati), melkesyreacidose, akutt nyresvikt, CNS-depresjon og respiratoriske komplikasjoner med død til følge har blitt rapportert etter markedsføring, hovedsaklig hos premature nyfødte som får Kaletra mikstur (se pkt. 4.3 og 4.9).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer P450 isoform CYP3A *in vitro*. Samtidig bruk av Kaletra og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A, kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av det andre legemidlet og dermed øke eller forlenge dets effekt og bivirkninger. Kaletra hemmer ikke CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 ved klinisk relevante konsentrasjoner (se pkt. 4.3).

Kaletra har vist seg å indusere sin egen metabolisme *in vivo* og å øke biotransformasjonen av enkelte legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-enzymer (inklusive CYP2C9 og CYP2C19) og ved glukuronidering. Dette kan resultere i lavere plasmakonsentrasjoner og potensiell reduksjon i effekten av legemidler som administreres samtidig.

Legemidler som er kontraindisert spesielt på grunn av den forventede betydningen av interaksjon og potensiale for alvorlige bivirkninger, er nevnt under pkt. 4.3.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er presentert i tabellen nedenfor.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom Kaletra og samtidig administrerte legemidler er presentert i tabellen nedenfor (økning er vist som "↑", reduksjon som "↓", ingen endring som "↔", en gang daglig som "QD", to ganger daglig som "BID" og tre ganger daglig som "TID").

Hvis ikke annet er angitt, er studier beskrevet nedenfor utført med anbefalt dosering av lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg to ganger daglig).

Samtidig legemiddel etter terapeutisk område	**Effekt på legemiddelnivå** **Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C_{max}, C_{min}** **Interaksjonsmekanisme**	**Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Kaletra**
Antiretrovirale midler		
Nukleosid/Nukleotid reverstranskriptasehemmere (NRTI)		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: Konsentrasjon kan reduseres da Kaletra gir økt glukuronidering.	Klinisk betydning av redusert abakavir- eller zidovudinkonsentrasjon er ukjent.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig. Høyere tenofovirkonsentrasjon kan forsterke tenofovirrelaterte bivirkninger, inkludert nyreforstyrrelser.
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI)		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Dosering av Kaletra tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (I forhold til 400/100 mg BID gitt alene)	
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Dosering av Kaletra tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av nevirapin.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 45% C_{max}: ↓ 30% Lopinavir : AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20% C_{max}: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29%	Samtidig bruk av Kaletra med rilpivirin forårsaker en økning i plasmakonsentrasjon av rilpivirin, men dosejustering er ikke nødvendig.

	Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ (hemming av CYP3A enzymer)	
HIV CCR5 – antagonist		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Doseringen av maraviroc bør reduseres til 150 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av Kaletra 400/100 mg to ganger daglig.
Integrasehemmer		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Samtidig bruk av andre HIV-proteasehemmere (PI) I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling, anbefales vanligvis ikke kombinasjonsbehandling med to proteasehemmere.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavi konsentrasjon reduseres betydelig.	Samtidig bruk av økte doser av fosamprenavir (1400 mg BID) og lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) hos proteasehemmererfarne pasienter resulterte i høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger og økning i triglyserider med kombinasjonsregimet, uten økning i virologisk effekt, sammenlignet med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig bruk av disse legemidlene er derfor ikke anbefalt.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5 ganger C_{max}: ↓ (i forhold til indinavir 800 mg TID gitt alene) Lopinavir: ↔ (i forhold til historisk sammenligning)	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått.
Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Samtidig bruk av disse legemidlene anbefales ikke.

Syrereduserende midler		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkeltdose)	Ranitidin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Alfa$_1$-adrenoreseptorantagonister:		
Alfuzosin	Alfuzosin: Pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir, er det forventent at konsentrasjonen av alfuzosin øker.	Samtidig bruk av Kaletra og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3) ettersom risikoen for alfuzosinrelatert toksisitet, inkludert hypotension, kan øke.
Analgetika		
Fentanyl	Fentanyl: Fare for økte bivirkninger (respiratorisk depresjon, sedasjon) pga. høye plasmakonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåkning av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon men også sedasjon) er anbefalt når fentanyl er administrert samtidig med Kaletra.
Antiarytmika		
Digoksin	Digoksin: Plasmakonsentrasjonen kan øke da Kaletra hemmer P-glykoprotein. Det økte digoksinnivået kan avta over tid ved utvikling av Pgp-induksjon.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av digoksinkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt ved samtidig bruk av Kaletra og digoksin. Spesiell forsiktighet bør utvises når Kaletra forskrives til pasienter som bruker digoksin, fordi det forventes at ritonavirs akutte hemmende effekt på Pgp gir en signifikant økning i digoksinnivået. Behandlingsstart med digoksin hos pasienter som allerede bruker Kaletra, medfører sannsynligvis en lavere økning i digoksinkonsentrasjonen enn forventet.
Bepridil, systemisk lidokain og kinidin	Bepridil, systemisk lidokain, kinidin: Konsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk av Kaletra.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av legemiddelkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt.
Antibiotika		
Klaritromycin	Klaritromycin: Moderat økning i klaritromycin AUC forventes pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (KrCl <30 ml/minutt) bør dosereduksjon av klaritromycin vurderes (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises ved bruk av klaritromycin sammen med Kaletra hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
Cytostatika		
De fleste tyrosinkinase-hemmere som dasatinib og nilotinib, vinkristin, vinblastin	De fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, også vinkristin og vinblastin: Fare for økte bivirkninger pga. økte serumkonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-	Nøye overvåking av toleranse overfor disse cytostatika.

	hemming.	
Antikoagulantia		
Warfarin	Warfarin: Konsentrasjonen kan påvirkes ved samtidig bruk av Kaletra pga. CYP2C9-induksjon.	Det anbefales at INR (international normalised ratio) overvåkes.
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg to ganger daglig)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Pga CYP3A og P-gp-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av rivaroksaban og Kaletra kan øke eksponeringen av rivaroksaban som kan øke blødningsrisikoen. Bruk av rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter som allerede bruker Kaletra (se pkt 4.4).
Antiepileptika		
Fenytoin	Fenytoin: Steady-state-konsentrasjonen ble redusert moderat pga. Kaletras CYP2C9- og CYP2C19-induksjon. Lopinavir: Konsentrasjonen reduseres pga. fenytoins CYP3A-induksjon.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av fenytoin og Kaletra. Fenytoinnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Ved samtidig bruk av fenytoin kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis.
Karbamazepin og fenobarbital	Karbamazepin: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming. Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. karbamazepins og fenobarbitals CYP3A-induksjon.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital og Kaletra. Karbamazepin- og fenobarbitalnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis.
Lamotrigin og Valproat	Lamotrigin: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % Pga. induksjon av lamotrigin-glukuronidering. Valproat: ↓	Pasienter bør monitoreres nøye for en redusert VPA-effekt ved samtid bruk av Kaletra og valproinsyre eller valproat. Oppstart eller seponering av behandling med Kaletra hos pasienter som allerede tar vedlikeholdsdose av lamotrigin: lamotrigindosen må muligens økes ved samtidig bruk av Kaletra, eller reduseres dersom Kaletra seponeres. For å se om dosejustering av lamotrigin er nødvendig bør derfor monitorering av

		plasmakonsentrasjonen av lamotrigin utføres, spesielt før og i løpet av de 2 første ukene etter oppstart eller seponering av Kaletra. Hos pasienter som allerede bruker Kaletra og som skal starte på lamotrigin: Dosejustering er ikke nødvendig om man følger den anbefalte doseopptrappingen til lamotrigin.
Antidepressiva og anxiolytika		
Trazodon enkeltdose (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4 ganger Bivirkningene kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope ble sett etter samtidig bruk av trazodon og ritonavir.	Det er ukjent om kombinasjonen lopinavir/ritonavir gir en lignende økning i trazodoneksponering. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere trazodondose bør vurderes.
Antimykotika		
Ketokonazol og itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.
Vorikonazol	Vorikonazol: Konsentrasjonen kan reduseres.	Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg BID) som i Kaletra, bør unngås, med mindre en nytte/risikovurdering rettferdiggjør bruk av vorikonazol.
Giktmidler:		
Kolkisin, endose (Ritonavir 200 mg to ganger daglig)	Kolkisin: AUC: ↑ 3 ganger C_{maks}: ↑ 1,8 ganger Pga. P-gp- og/eller CYP3A4-hemming forårsaket av ritonavir.	Samtidig bruk av Kaletra og kolkisin er ikke anbefalt på grunn av en potensiell økning i kolkisinrelatert nevromuskulær toksisitet (inkludert rabdomyolyse), spesielt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4).
Antiinfektiva:		
Fusidinsyre	Fusidinsyre: Konsentrasjonen kan øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av Kaletra og fusidinsyre er kontraindisert ved dermatologiske indikasjoner på grunn av økt risiko for bivirkninger relatert til fusidinsyre, spesielt rabdomyolyse (se pkt. 4.3). Når brukt ved osteoartikulære infeksjoner der samtidig bruk er uunngåelig, er nøye klinisk monitorering med hensyn til muskulære bivirkninger sterkt anbefalt (se pkt. 4.4).
Antimykobakterielle midler		
Bedakvilin (enkeltdose)	Bedakvilin: AUC: ↑ 22 % C_{maks}: ↔	Kombinasjon av bedakvilin sammen med lopinavir/ritonavir bør unngås på grunn av risikoen

(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, gjentatt dose)	En mer uttalt effekt på bedakvilin plasmaeksponering kan observeres ved en langvarig samtidig administrering med lopinavir/ritonavir. CYP3A4-hemming sannsynligvis på grunn av lopinavir/ritonavir.	for bedakvilinrelaterte bivirkninger. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administrering av bedakvilin og lopinavir/ritonavir utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser er anbefalt (se pkt. 4.5 og preparatomtalen for bedakvilin).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (aktiv delamanidmetabolitt): AUC: ↑ 30 % En mer uttalt effekt på DM-6705 eksponering kan observeres ved en langvarig samtidig administrering med lopinavir/ritonavir.	På grunn av risikoen for forlenget QTc intervall assosiert med DM-6705, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid dersom samtidig administrering av delamanid og lopinavir/ritonavir ansees som nødvendig (se pkt. 4.4 og det henvises til preparatomtalen for delamanid).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (modersubstans og aktiv 25-O-desacetylmetabolitt): AUC: ↑ 5,7 ganger C_{max}: ↑ 3,5 ganger	Når gitt sammen med Kaletra, er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg tre ganger per uke på faste dager (f.eks. mandag-onsdag-fredag). Økt overvåkning for rifabutin assosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, bør utvises på grunn av forventet økning i eksponering av rifabutin. Ytterligere dosereduksjon av rifabutin til 150 mg to ganger per uke på faste dager er anbefalt for pasienter hvor 150 mg tre ganger per uke ikke blir tolerert. Det gjøres oppmerksom på at dosering med 150 mg to ganger per uke kanskje ikke gir en optimal ekponering for rifabutin, noe som fører til en risiko for rifamycin-resistens og behandlingssvikt. Ingen dosejustering er nødvendig for Kaletra.
Rifampicin	Lopinavir: Store reduksjoner i lopinavirkonsentrasjonen kan ses pga. rifampicins CYP3A-induksjon.	Samtidig bruk av Kaletra og rifampicin er ikke anbefalt da fall i lopinavirkonsentrasjonen kan gi en signifikant reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. En dosejustering av Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to ganger daglig har kompensert for rifampicins CYP3A4-induserende effekt. Imidlertid kan en slik dosejustering være

		forbundet med ALAT/ASAT-økning og økte gastrointestinale forstyrrelser. Derfor bør denne kombinasjonen unngås, med mindre den anses høyst nødvendig. Hvis kombinasjonen anses uunngåelig, kan økte doser av Kaletra på 400 mg/400 mg to ganger daglig gis sammen med rifampicin under nøye terapeutisk overvåking og sikkerhetsovervåkning. Kaletradosen bør ikke opptitreres før rifampicinbehandling er startet (se pkt. 4.4).
Antipsykotika		
Kvetiapin	Konsentrasjonen av kvetiapin er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir	Samtidig bruk av Kaletra og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet.
Benzodiazepiner		
Midazolam	Oralt midazolam: AUC: ↑ 13 ganger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming	Kaletra skal ikke gis samtidig med oralt midazolam (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av Kaletra og parenteralt midazolam. Dersom Kaletra gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som sikrer grundig klinisk overvåkning og hensiktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller langvarig sedasjon. Dosejustering av midazalom bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkeltdose med midazolam.
Beta$_2$-adrenoreseptoragonister (langtidsvirkende)		
Salmeterol	Salmeterol: Konsentrasjonen er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Kombinasjonen kan resultere i økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger relatert til salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi. Samtidig bruk av Kaletra og salmeterol er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Kalsiumantagonister		
Felodipin, nifedipin og nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.

Kortikosteroider		
Deksametason	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. deksametasons CYP3A-induksjon.	Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.
Flutikasonpropionat, 50 mikrog intranasalt 4 ganger daglig (100 mg ritonavir BID)	Flutikasonpropionat: Plasmakonsentrasjon ↑ Kortisolnivå ↓ 86 %	Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert om systemiske kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom og binyrehemming hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A-systemet, f.eks. budesonid. Samtidig bruk av Kaletra og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør vurderes å redusere glukokortikoiddosen sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til et annet glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid.
Fosfodiesterase (PDE5)-hemmere		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13 ganger pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	<u>Samtidig bruk av avanafil og Kaletra er kontraindisert (se pkt. 4.3).</u>
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 ganger pga. CYP3A4-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	<u>Ved behandling av lungearteriehypertensjon:</u> Samtidig bruk av Kaletra og sildenafil er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 ganger pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Kaletra og tadalafil er ikke anbefalt. <u>Ved erektil dysfunksjon:</u> Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til pasienter som får Kaletra. Bivirkninger må overvåkes ekstra nøye, inklusive hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.4). Ved samtidig bruk av Kaletra skal sildenafildosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafildosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Bruk av vardenafil sammen med Kaletra er kontraindisert (se pkt. 4.3).
HCV-proteasehemmere		
Boceprevir 800 mg tre ganger daglig	Boceprevir: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Lopinavir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Samtidig bruk av Kaletra og boceprevir er ikke anbefalt.
Simeprevir 200 mg daglig (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 ganger C_{max}: ↑ 4,7 ganger C_{min}: ↑ 14,4 ganger	Det er ikke anbefalt å bruke Kaletra samtidig med simeprevir.
Telaprevir 750 mg tre ganger daglig	Telaprevir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Lopinavir: ↔	Samtidig bruk av Kaletra og teleprevir er ikke anbefalt.
Naturlegemidler		
Prikkperikum/Johannes urt *(Hypericum perforatum)*	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. Naturlegemiddelet prikkperikums CYP3A-induksjon.	Naturlegemidler inneholdende prikkperikum skal ikke kombineres med lopinavir og ritonavir. Hvis en pasient allerede bruker prikkperikum, avsluttes bruken og virusnivå måles hvis mulig. Lopinavir- og ritonavirnivået kan øke når prikkperikum seponeres. Kaletradosen må eventuelt justeres. Den induserende effekten kan vare i minst 2 uker etter seponering av behandling med prikkperikum (se pkt. 4.3). Behandling med Kaletra kan derfor trygt startes 2 uker etter seponering av prikkperikum.

Immunsuppressiva		
Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåkning anbefales inntil plasmanivået av disse legemidlene har stabilisert seg.
Lipidsenkende midler		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Betydelig økt plasmakonsentrasjon pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Siden økt konsentrasjon av HMG-CoA-reduktasehemmere kan medføre myopati, inklusive rabdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene med Kaletra kontraindisert (se pkt. 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 ganger C_{max}: ↑ 4,7 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Kombinasjon av Kaletra og atorvastatin anbefales ikke. Hvis bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig sikkerhetsovervåking (se pkt. 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 ganger C_{max}: ↑ 5 ganger Selv om rosuvastatin i liten grad metaboliseres av CYP3A4, ble det observert økt plasmakonsentrasjon. Mekanismen til denne interaksjonen kan være en følge av hemming av transportproteiner.	Forsiktighet bør utvises og reduserte doser bør vurderes når Kaletra gis samtidig med rosuvastatin (se pkt. 4.4).
Fluvastatin og pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Det forventes ingen klinisk relevante interaksjoner. Pravastatin metaboliseres ikke av CYP450. Fluvastatin metaboliseres delvis av CYP2C9.	Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales fluvastatin eller pravastatin.
Opioider		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Metadon	Metadon: ↓	Det anfales å overvåke plasmakonsentrasjonen av metadon.
Orale antikonseptiva		
Etinyløstradiol	Etinyløstradiol: ↓	Ved samtidig bruk av Kaletra og antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol (uansett prevensjonsformulering, f.eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg.
Røykeavvenningsmidler		
Bupropion	Buproprion og dets aktive metabolitt, hydroksybupropion: AUC og C_{max} ↓ ~50% Denne effekten kan skyldes	Hvis samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og bupropion anses uunngåelig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av effekten til bupropion, uten å

	induksjon av bupropionmetabolisme.	overskride anbefalt dose, tross observert induksjon.
Vasodilaterende legemidler:		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Plasmakonsentrasjonen av lopinavir/ritonavir kan minke pga. CYP3A4-induksjon forårsaket av bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5 ganger C_{maks}: ↑ 6 ganger Initialt, bosentan C_{min} : ↑ omtrent 48 ganger. Pga. CYP3A4-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av Kaletra og bosentan. Når Kaletra brukes sammen med bosentan, bør effekt av HIV-behandlingen monitoreres og pasientene bør observeres nøye mht. bosentantoksisitet, spesielt i løpet av den første uken med samtidig bruk.
Andre legemidler		
Basert på kjente metabolismeprofiler, forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner mellom Kaletra og dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromycin eller flukonazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Når det er bestemt å bruke antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-infeksjon hos gravide kvinner, for å redusere risikoen for HIV overføring til den nyfødte, bør dyrestudier samt kliniske erfaringer hos gravide kvinner tas med i betraktning for å karakterisere sikkerheten for fosteret.

Lopinavir/ritonavir har blitt evaluert hos mer enn 3000 kvinner under graviditet, av disse over 1000 i løpet av første trimester.

Ved overvåkning etter markedsføring gjennom "*Antiretroviral Pregnancy Registry*", etablert siden januar 1989, var det ikke rapportert en økt risiko for fosterskade ved Kaletra eksponering blant over 1000 kvinner under første trimester. Forekomsten av fødselsdefekter etter eksponering for lopinavir i hvilket som helst trimester er sammenlignbar med forekomsten observert i den generelle befolkningen. Det var ikke sett noen mønster av fødselsdefekter som tyder på en felles etiologi. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Basert på data nevnt, er misdannelsesrisikoen lite sannsynlig hos mennesker. Lopinavir kan brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig.

Amming
Forsøk på rotter viste at lopinavir utskilles i morsmelk. Det er ukjent om legemiddelet utskilles i morsmelk hos mennesker. For å unngå overføring av HIV er det anbefalt at HIV-infiserte mødre ikke under noen omstendighet ammer sine barn.

Fertilitet
Dyrestudier har ikke vist noen effekter på fertilitet. Ingen humane data på effekt av lopinavir/ritonavir på fertilitet er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at kvalme er rapportert under behandling med Kaletra (se pkt. 4.8).

Kaletra mikstur inneholder ca. 42% v/v alkohol.

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Kaletra har blitt undersøkt hos over 2600 pasienter i kliniske studier i fase II-IV, hvorav mer enn 700 har fått en dose på 800/200 mg (6 kapsler eller 4 tabletter) en gang daglig. I tillegg til nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTIer) ble Kaletra i noen studier brukt i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin.

De vanligste bivirkningene relatert til behandling med Kaletra i kliniske studier var diaré, kvalme, oppkast, hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi. Diaré, kvalme og oppkast kan forekomme i begynnelsen av behandlingen mens hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi kan forekomme senere. Bivirkninger førte til avbrutt studiedeltagelse for 7 % av forsøkspersonene i fase II-IV.

Det er viktig å merke seg at det er rapportert om pankreatitt hos pasienter som får Kaletra, inklusive de som utviklet hypertriglyseridemi. Videre er det rapportert om sjeldne økninger i PR-intervall i løpet av behandling med Kaletra (se pkt. 4.4).

b. Tabell over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring hos voksne og pediatriske pasienter:

Følgende hendelser er identifisert som bivirkninger. Frekvenskategoriene inkluderer alle rapporterte hendelser av moderat til sterk grad, uavhengig av individuell vurdering av sammenheng med behandlingen. Bivirkningene er oppført etter organklassesystemet. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100) og ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data).

Hendelser med frekvens ”Ikke kjent” er identifisert ved overvåking etter markedsføring.

Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring hos voksne		
Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkning**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige Vanlige	Infeksjon i øvre luftveier Infeksjon i nedre luftveier, hudinfeksjoner inkludert cellulitt, betennelse i hårfollikler (follikulitt) og furunkler
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige Mindre vanlige	Overfølsomhet inkludert urtikaria og angioødem Immun reaktiveringssyndrom
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Hypogonadisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Blodsukkerforstyrrelser inkludert diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, vekttap, redusert appetitt Vektøkning, økt appetitt

Psykiatriske lidelser	Vanlige Mindre vanlige	Angst Uvanlige drømmer, nedsatt libido
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hodepine (inkludert migrene), nevropati (inkludert perifer nevropati), svimmelhet, søvnløshet Cerebrovaskulære hendelser, kramper, tap av smaksfølelse, smaksforstyrrelser, skjelvinger
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresus, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Aterosklerose så som hjerteinfarkt, atrioventrikulærblokk, trikuspidal klaffefeil
Karsykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hypertensjon Dyp venetrombose
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige	Diaré, kvalme Pankreatitt[1], oppkast, gastroøsofageal reflukssykdom,gastroenteritt og kolitt, abdominalsmerter (øvre og nedre), oppblåst mage, dyspepsi, hemoroider, flatulens Gastrointestinal blødning inkludert gastrointestinalt ulcus, duodenitt, gastritt og rektalblødning, stomatitt og oralt ulcus, fekal inkontinens, forstoppelse, munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Hepatitt inkludert forhøyet ASAT, ALAT og GGT Hepatisk steatose, hepatomegali, cholangitt, hyperbilirubinemi Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Utslett inkludert makulopapler, dermatitt/utslett inkludert eksem og seborreisk dermatitt, nattesvette, kløe Hårtap, kapillaritt, vaskulitt Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige Mindre vanlige	Myalgi, muskel- og skjelettsmerter inkludert artralgi og ryggsmerter, muskelsykdommer som muskelsvakhet og spasmer Rabdomyolyse, osteonekrose
Sykdommer i nyre- og urinveier	Mindre vanlige	Redusert kreatinin-clearence, nefritt, hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Erektil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet (fatigue) inkludert asteni

[1] Se pkt. 4.4: pankreatitt og lipider.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cushings syndrom er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir i kombinasjon med flutikasonpropionat, administrert ved inhalasjon eller intranasalt; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøyet kreatinfosfokinase (CPK), myalgi, myositt og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse, er rapportert med proteasehemmere, spesielt i kombinasjon med nukleoside reverstranskriptasehemmere.

Metabolske parametre
Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, tyreotoksikose) har også blitt rapportert, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, spesielt hos pasienter med kjente, generelle risikofaktorer, fremskreden HIV sykdom eller langvarig behandling med antiretroviral kombinasjonsterapi (CART). Forekomsten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

d. Pediatrisk populasjon

Hos barn på 2 år og eldre er bivirkningsmønsteret som hos voksne (se tabellen under avsnitt b).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Per i dag er det begrenset erfaring med akutt overdosering av Kaletra hos mennesker.

Det er rapportert overdoser ved bruk av Kaletra mikstur (inkludert fatale). Følgende hendelser er rapportert i tilknytning til utilsiktede overdoser hos premature nyfødte: komplett atrioventrikulær blokade, kardiomyopati, melkesyreacidose og akutt nyresvikt.

Kliniske bivirkninger som ble observert hos hunder inkluderte spyttavsondring, emesis og diaré/ unormal avføring. Tegnene til toksisitet som ble observert hos mus, rotter og hunder omfattet nedsatt aktivitet, ataksi, avmagring, dehydrering og tremor.

Det finnes ingen bestemt motgift for overdosering av Kaletra. Behandling av overdosering må bestå av generelle tiltak inkludert overvåkning av vitale funksjoner og observasjon av pasientens kliniske status. Ved behov elimineres uabsorberte virkestoffer ved å indusere brekninger eller utføre tarmskylling. Administrering av medisinsk kull kan også bli brukt som hjelp til å fjerne uabsorberte virkestoffer. Siden Kaletra i høy grad er proteinbundet, er dialyse sannsynligvis ikke fordelaktig med tanke på effektivt å fjerne virkestoffene.

Dialyse kan fjerne både alkohol og propylenglykol ved overdose av Kaletra mikstur.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler for behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR10

Virkningsmekanisme
Lopinavir gir Kaletra den antivirale effekten. Lopinavir hemmer HIV-1- og HIV-2-proteasen. Denne hemmingen av HIV-proteasen hindrer at *gag-pol* polyproteinet splittes, noe som resulterer i dannelse av umodent, ikke-infeksiøst virus.

Effekter på elektrokardiogram
QTcF-intervall er undersøkt i en randomisert, placebo og aktiv (moksifloksacin 400 mg engang daglig) krysskontrollert studie hos 39 friske voksne med 10 målinger over 12 timer ved dag 3. De maksimale gjennomsnittsforskjellene (95% øvre konfidensgrense) i QTcF fra placebo var 3,6 (6,3) og 13,1 (15,8) for henholdsvis 400/100 mg to ganger daglig og supraterapeutiske 800/200 mg to ganger daglig LPV/r. Den induserte forlengelsen av QRS-intervallet fra 6 msek til 9,5 msek med høy dose lopinavir/ritonavir (800/200 mg to ganger daglig) bidrar til QT-forlengelsen. De to regimene resulterte i eksponeringer ved dag 3 som var ca. 1,5 og 3 ganger høyere enn de som er observert med anbefalte LPV/r-doser på en eller to ganger daglig ved steady state. Ingen av individene opplevde økning i QTcF ≥ 60 msek fra baseline eller et QTcF-intervall som overskred den potensielle klinisk relenante terskelen på 500 msek.

Beskjeden forlengelse av PR-intervallet var også sett hos individer som fikk lopinar/ritonavir i samme studie ved dag 3. De gjennomsnittlige forandringene i PR-intervall fra baseline var fra 11,6 msek til 24,4 msek i 12-timersintervallet etter dosering. Maksimum PR-intervall var 286 msek og ingen 2. eller 3. grads hjerteblokk var observert (se pkt. 4.4).

Antiviral aktivitet in vitro
Den antivirale aktiviteten til liponavir mot laboratorie- og kliniske HIV-stammer *in vitro* ble evaluert i henholdsvis akutt infiserte lymfoblastcellelinjer og i perifere lymfocytter i blodet. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC_{50} for lopinavir mot fem forskjellige HIV-1-laboratoriestammer 19 nM. I fravær og tilstedeværelse av 50% humant serum, var gjennomsnittlig IC_{50} for lopinavir mot HIV-1_{IIIB} i MT4-celler henholdsvis 17 nM og 102 nM. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC_{50} for lopinavir 6,5 nM mot flere kliniske HIV-1-kulturer.

Resistens

In vitro resistensseleksjon
HIV-1-kulturer med redusert følsomhet overfor lopinavir har blitt selektert *in vitro*. HIV-1 har blitt dyrket *in vitro* med lopinavir alene og med lopinavir pluss ritonavir i konsentrasjonsforhold som representerer plasmakonsentrasjonsintervallene som observeres ved Kaletrabehandling. Genotype- og

fenotypeanalyser av selekterte virus i disse kulturene tyder på at tilstedeværelsen av ritonavir, i disse konsentrasjonsforholdene, ikke influerer målbart på seleksjonen av lopinavirresistente virus. Generelt tyder *in vitro*-karakteriseringen av fenotypisk kryssresistens mellom lopinavir og andre proteasehemmere på at redusert følsomhet for lopinavir samsvarte i høy grad med redusert følsomhet for ritonavir og indinavir, men ikke i høy grad med redusert følsomhet for amprenavir, sakinavir og nelfinavir.

Resistensanalyse i ARV-naive pasienter
I kliniske studier med begrenset antall analyserte kulturer er seleksjonen av resistens mot lopinavir ikke observert hos naiive pasienter uten signifikant resistens mot proteasehemmere ved behandlingsstart. Se under for ytterligere beskrivelse av de kliniske studiene.

Resistensanalyse i pasienter behandlet med PI
Seleksjonen av resistens mot lopinavir hosi pasienter som ikke hadde lyktes med proteasehemmerbehandling ble karakterisert ved analyse av longitudinalkulturer fra 19 pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer i to fase II og en fase III studie. Disse pasientene opplevde enten ufullstendig virushemming eller virustilbakefall etter initial respons på Kaletra. Pasientene viste også økende *in vitro*-resistens mellom baseline og tilbakefall (definert som fremkomst av nye mutasjoner eller 2 ganger endring i fenotypisk følsomhet for lopinavir). Økende resistens var mest vanlig hos pasienter med baselinekulturer med flere proteasehemmererelaterte mutasjoner men < 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. Mutasjonene V82A, I54V og M46I fremkom oftest. Mutasjonene L33F, I50V og V32I kombinert med I47V/A var også observert. De 19 isolatene viste 4,3 ganger økning i IC_{50} sammenlignet med baselinekulturer (fra 6,2 til 43 ganger, sammenlignet med villtype virus).

Genotypiske korrelater med redusert fenotypisk følsomhet overfor lopinavir i virus selektert av andre proteasehemmere. Den antivirale aktiviteten til lopinavir *in vitro* mot 112 kliniske kulturer, som ble tatt fra pasienter med mislykket behandling med én eller flere proteasehemmere, ble målt. I materialet ble følgende mutasjoner i HIV-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Median EC_{50} for lopinavir mot kulturer med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 mutasjoner ved aminosyreposisjonene ovenfor var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 ganger høyere enn EC_{50} mot HIV-villtypen. De 16 viruskulturene som viste > 20 ganger endring i følsomhet inneholdt alle mutasjoner i posisjonene 10, 54, 63 pluss 82 og/eller 84. I tillegg inneholdt de en median på 3 mutasjoner ved aminosyreposisjonene 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillegg til de mutasjonene som ble beskrevet over er mutasjonene V32I og I47A observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer som får behandling med Kaletra og mutasjonene I47A og L76V har blitt observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter som behandles med Kaletra.

Konklusjoner om betydningen av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre vil forandre seg med ytterligere data, og det anbefales alltid å sjekke gjeldende fortolkningssystemer for analyse av resultater fra resistensundersøkelser.

Antiviral aktivitet hos pasienter med mislykket proteasehemmerbehandling
Den kliniske relevansen av redusert følsomhet *in vitro* overfor lopinavir har blitt undersøkt ved å vurdere den virologiske responsen på behandling med Kaletra, med hensyn til baseline viral genotype og fenotype, hos 56 pasienter som hadde tidligere mislykket behandling med flere proteasehemmere. EC_{50} for lopinavir mot 56 baseline viruskulturer varierte fra 0,6 til 96 ganger høyere i forhold til EC_{50} mot HIV-villtypen. Etter 48 ukers behandling med Kaletra, efavirenz og nukleosid reverstranskriptasehemmere ble plasma HIV-RNA ≤ 400 kopier/ml observert i 93% (25/27), 73% (11/15), og 25% (2/8) av pasientene med henholdsvis < 10 ganger, 10 til 40 ganger, og >40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. I tillegg ble det observert virologisk respons hos 91% (21/23), 71% (15/21) og 33% (2/6) av pasientene med 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 av mutasjonene nevnt ovenfor i HIV-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir. Siden disse pasientene ikke tidligere hadde fått Kaletra eller efavirenz, kan responsen delvis tilskrives den

antivirale aktiviteten til efavirenz, spesielt hos pasienter som hadde kraftig lopinavirresistent virus. Studien omfattet ingen kontrollgruppe med pasienter som ikke fikk Kaletra.

Kryssresistens
Aktiviteten til andre proteasehemmere mot kulturer som har utviklet økende resistens mot lopinavir etter behandling med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter: nærvær av kryssresistens mot andre proteasehemmere ble analysert i 18 tilbakefallkulturer som hadde vist resistensutvikling mot lopinavir i løpet av 3 fase II og en fase III studie med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter. Median økning i IC_{50} for lopinavir for disse 18 kulturene ved baseline og tilbakefall var henholdsvis 6,9 og 63 ganger, sammenlignet med villtype virus. Vanligvis hadde tilbakefallskulturene beholdt (hvis kryssresistens ved baseline) eller utviklet signifikant kryssresistens mot indinavir, sakinavir og atazanavir. Beskjedne reduksjoner i amprenaviraktivitet ble observert med en median økning i IC_{50} fra 3,7 til 8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene. Kulturene beholdt følsomhet mot tipranavir med en median økning i IC_{50} fra 1,9 til 1,8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene, sammenlignet med villtype virus. Se preparatomtalen for Aptivus for ytterligere informasjon om bruken av tipranavir, inkludert genotypiske responsindikatorer, ved behandling av lopinavirresistent HIV-1-infeksjon.

Kliniske resultater
Effekten av Kaletra (i kombinasjon med andre antiretrovirale midler) på biologiske markører (plasma HIV-RNA-nivåer og CD4+ T-celle tall) har blitt undersøkt i kontrollerte studier av Kaletra med 48 til 360 ukers varighet.

Til voksne

Pasienter uten tidligere antiretroviral behandling

M98-863var en randomisert dobbeltblindet studie av 653 antiretroviral-naive pasienter som ble behandlet med Kaletra (400/100 mg to ganger daglig) sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre ganger daglig) pluss stavudin og lamivudin. Gjennomsnittlig CD_4 baselinecelletall var 259 celler/mm^3 (fra 2 til 949 celler/mm^3) og gjennomsnittet for baseline plasma HIV-1-RNA var 4,9 log_{10} kopier/ml (fra 2,6 til 6,8 log_{10} kopier/ml).

Tabell 1

Resultat ved uke 48: Studie M98-863		
	Kaletra (N=326)	**Nelfinavir (N=327)**
HIV RNA < 400 kopier/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kopier /ml*†	67 %	52 %
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	207	195

* intent-to-treat analysen hvor pasienter med manglende verdier betraktes som virologisk svikt
† p<0,001

113 pasienter behandlet med nelfinavir og 74 pasienter behandlet med lopinavir/ritonavir hadde HIV RNA høyere enn 400 kopier/ml under behandling, fra uke 24 til og med uke 96. Av disse kunne isolater fra 96 nelfinavirbehandlede og 51 lopinavir/ritonavir-behandlede pasienter tas ut til resistenstesting. Nelfinavirresistens, definert som nærvær av D30N eller L90M mutasjon i protease, ble observert hos 41 av 96 (43 %) pasienter. Lopinavirresistens, definert som nærvær av primære eller aktive sete-mutasjoner i protease (se over) ble ikke observert hos noen av de 51 pasientene. Manglende resistens mot lopinavir ble bekreftet av fenotypisk bestemmelse.

Opprettholdt virologisk respons på Kaletra (kombinert med nukleosid/nukleotid revers-transkriptasehemmere) er også observert i en mindre fase II-studie (M97-720) i løpet av 360 ukers behandling. Fra begynnelsen av var det 100 pasienter som ble behandlet med Kaletra i studien

(inkludert 51 pasienter som fikk 400/100 mg to ganger daglig og 49 pasienter som enten fikk 200/100 mg to ganger daglig eller 400/200 mg to ganger daglig). Alle pasientene ble satt på åpen behandling med Kaletra 400/100 mg to ganger daglig mellom uke 48 og uke 72. 39 pasienter (39 %) avbrøt studien, inkludert 16 (16 %) som avbrøt på grunn av bivirkninger, hvorav ett tilfelle var relatert til dødsfall. 61 pasienter fullførte studien (35 pasienter fikk den anbefalte dosen på 400/100 mg to ganger daglig gjennom hele studien).

Tabell 2

Resultater ved uke 360: Studie M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kopier/ml	61 %
HIV RNA < 50 kopier /ml	59 %
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	501

I løpet av 360 ukers behandling ble genotypisk analyse av virale isolater vellykket gjennomført hos 19 av 28 pasienter med bekreftet HIV RNA høyere enn 44 kopier/ml og viste ingen primære eller aktive sete-mutasjoner i protease (aminosyrer i posisjonene 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eller fenotypisk resistens mot proteasehemmer.

Pasienter med tidligere antiretroviral behandling

M97-765 er en randomisert, dobbeltblindet studie som evaluerer Kaletra på to dosenivåer (400/100 mg og 400/200 mg, begge to ganger daglig) pluss nevirapin (200 mg to ganger daglig) og to nukleosid reverstranskriptasehemmere hos 70 enkelproteasehemmererfarne og ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive pasienter. Median CD_4 baselinecelletall var 349 celler/mm^3 (fra 72 til 807 celler/mm^3) og median baseline plasma HIV-1-RNA var 4,0 log_{10} kopier/ml (fra 2,9 til 5,8 log_{10} kopier/ml).

Tabell 3

Resultater ved uke 24: Studie M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
HIV RNA < 400 kopier/ml (ITT)*	75 %
HIV RNA < 50 kopier /ml (ITT)*	58 %
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	174

* intent-to-treat analysen hvor pasienter med manglende verdier ansees for å ha virologisk svikt

M98-957-studien er en randomisert, åpen studie som evaluerer Kaletrabehandling på to dosenivåer (400/100 mg og 533/133 mg, begge to ganger daglig) pluss efavirenz (600 mg én gang daglig) og nukleosid reverstranskriptasehemmere hos 57 multiproteasehemmererfarne og ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive pasienter. Mellom uke 24 og 48 ble pasienter som var randomisert til dosen 400/100 mg satt over på en dose på 533/133 mg. Median CD_4 baselinecelletall var 220 celler/mm^3 (fra 13 til 1030 celler/mm^3).

Tabell 4

Resultater ved uke 48: Study M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
HIV RNA < 400 kopier/ml*	65 %
Gjenomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	94

* intent-to-treat analysen hvor pasienter med manglende verdier ansees for å ha virologisk svikt

Pediatrisk anvendelse

M98-940 var en åpen studie av en flytende oppløsning Kaletra til 100 antiretroviral-naive (44 %) og -erfarne (56 %) pediatriske pasienter. Alle pasientene var ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive. Pasientene ble randomisert til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m^2 eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m^2. Naive pasienter fikk også nukleosid reverstranskriptasehemmere. Erfarne pasienter fikk nevirapin pluss opp til to nukleosid reverstranskriptasehemmere. Sikkerhet, effekt og farmakokinetiske profiler for de to regimene med ulike doser ble evaluert etter 3 ukers behandling for hver pasient. Deretter fortsatte alle pasientene med dosen 300/75 mg per m^2. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 5 år (fra 6 måneder til 12 år). 14 pasienter var under 2 år og 6 pasienter var ett år eller yngre. Gjennomsnittlig CD4+ T_4 celletall ved baseline var 838 celler/mm^3, og gjennomsnittet for baseline plasma HIV-1-RNA var 4,7 log_{10} kopier/ml.

Tabell 5

Resultater ved uke 48: Studie M98-940		
	Antiretroviral naive (N=44)	**Antiretroviral erfarne (N=56)**
HIV RNA < 400 kopier/ml	84 %	75 %
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	404	284

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lopinavir sammen med ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne frivillige og hos HIV-infiserte pasienter. Det ble ikke observert noen betydelige forskjeller mellom de to gruppene. Lopinavir blir i all vesentlighet fullstendig metabolisert av CYP3A. Ritonavir hemmer metabolismen av lopinavir, og øker dermed plasmanivåene til lopinavir. I alle studier gir administrering av 400/100 mg Kaletra to ganger daglig en gjennomsnittlig steady-state lopinavirplasmakonsentrasjon 15 til 20 ganger høyere enn for ritonavir hos HIV-infiserte pasienter. Ritonavirplasmanivåene er mindre enn 7 % av de som ble oppnådd etter en ritonavirdose på 600 mg to ganger daglig. Lopinavirs *in vitro* antiviral EC_{50} er ca. 10 ganger lavere enn for ritonavir. Kaletras antivirale aktivitet skyldes derfor lopinavir.

Absorpsjon
Gjentatt dosering med 400/100 mg Kaletra to ganger daglig i 2 uker uten måltidsrestriksjoner ga en gjennomsnittlig ± SD maksimal lopinavirplasmakonsentrasjon (C_{max}) på 12,3 ± 5,4 mikrog/ml som inntraff ca. 4 timer etter administrering. Gjennomsnittlig steady-state-konsentrasjon før morgendosen var 8,1 ± 5,7 mikrog/ml. Lopinavir AUC lå i gjennomsnitt på 113,2 ± 60,5 mikrog•time/ml med et doseringsintervall på 12 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten for lopinavir sammen med ritonavir hos mennesker er ikke fastlagt.

Effektene av mat på oral absorpsjon
Kaletra myke kapsler og mikstur har vist seg å være bioekvivalente under ikke-fastende forhold (moderat fettnivå). Inntak av en enkel 400/100 mg dose av Kaletra myke kapsler sammen med et måltid med en moderat fettprosent (500 - 682 kcal, 22,7 - 25,1 % fra fett) , ble assosiert med en gjennomsnittlig økning på henholdsvis 48 % og 23 % i lopinavir AUC og C_{max}, i forhold til fastende. Den tilsvarende økningen i lopinavir AUC og C_{max} for mikstur var henholdsvis 80 % og 54 %. Inntak av Kaletra sammen med et måltid med en høy fettprosent (872 kcal, 55,8 % fra fett), økte lopinavir AUC og C_{max} med henholdsvis 96 % og 43 % for myke kapsler, og henholdsvis 130 % og 56 % for mikstur. For å øke biotilgjengeligheten og begrense variabiliteten, skal Kaletra tas sammen med et måltid.

Fordeling
Ved steady state er lopinavir ca. 98 - 99 % bundet til serumproteiner. Lopinavir bindes både til surt alfa-1-glykoprotein (AAG) og albumin, men det har høyere affinitet for AAG. Ved steady state forblir lopinavir-proteinbindingen konstant for de observerte konsentrasjonene etter en dose på 400/100 mg Kaletra to ganger daglig, og er lik for friske frivillige og HIV-positive pasienter.

Biotransformasjon
Eksperimenter *in vitro* med humane levermikrosomer indikerer at lopinavir først og fremst gjennomgår oksideringsmetabolisme. Lopinavir blir i høy grad metabolisert av levercytokrom P450-systemet, nesten utelukkende av isozymet CYP3A. Ritonavir er en potent CYP3A-hemmer som hemmer metabolismen av lopinavir og dermed øker lopinavirs plasmanivåer. En ^{14}C-lopinavirstudie på mennesker viste at 89 % av plasmaradioaktiviteten etter en enkel dose Kaletra på 400/100 mg skyldtes den aktive modersubstansen. Minst 13 oksidative lopinavirmetabolitter er identifisert hos mennesker. Det epimere 4-okso og 4-hydroksymetabolittparet er de viktigste metabolittene med antiviral aktivitet, men utgjør bare små mengder av den totale plasmaradioaktiviteten. Ritonavir har vist seg å indusere metabolske enzymer, som resulterer i induksjon av dets egen metabolisme og sannsynligvis induksjon av lopinavirmetabolisme. Konsentrasjoner av lopinavir før dosering avtar over tid ved gjentatt dosering og stabiliseres etter ca. 10 dager til 2 uker.

Eliminasjon
Etter en dose på 400/100 mg ^{14}C-lopinavir/ritonavir gjenfinnes ca. 10,4 ± 2,3 % og 82,6 ± 2,5 % av en administrert dose av ^{14}C-lopinavir i henholdsvis urin og feces. Av uendret lopinavir gjenfinnes henholdsvis 2,2 % og 19,8 % av den administrerte dosen i urin og feces. Etter gjentatt dosering blir mindre enn 3 % av lopinavirdosen utskilt uendret i urinen. Lopinavirs effektive (topp til bunn) halveringstid over et doseringsintervall på 12 timer var i gjennomsnitt 5 - 6 timer, og lopinavirstilsynelatende orale clearance (CL/F) er 6 til 7 l/time.

Spesielle pasientgrupper

Pediatriske pasienter
Det er begrensede farmakokinetiske data på barn under 2 år. 53 pediatriske pasienter, fra 6 måneder til 12 år, som fikk 300/75 mg/m^2 Kaletra to ganger daglig og 230/57,5 mg/m^2 to ganger daglig har blitt undersøkt farmakokinetisk. Gjennomsnittlig lopinavir steady state AUC, C_{max} og C_{min} var henholdsvis 72,6 ± 31,1 mikrog•time/ml, 8,2 ± 2,9 mikrog/ml og 3,4 ± 2,1 mikrog/ml etter 230/57,5 mg/m^2 Kaletra to ganger daglig uten nevirapin (n=12), og henholdsvis 85,8 ± 36,9 mikrog•time/ml, 10,0 ± 3,3 og 3,6 ± 3,5 mikrog/ml etter 300/75 mg/m^2 to ganger daglig med nevirapin (n=12). Regimet på 230/57,5 mg/m^2 to ganger daglig uten nevirapin og 300/75 mg/m^2 to ganger daglig med nevirapin ga lopinavir-plasmakonsentrasjoner som hos voksne pasienter som fikk regimet 400/100 mg to ganger daglig uten nevirapin.

Kjønn, rase og alder
Kaletras farmakokinetikk har ikke blitt undersøkt hos eldre. Ingen alders- eller kjønnsrelaterte farmakokinetiske forskjeller har blitt observert hos voksne pasienter. Farmakokinetiske forskjeller i forhold til rase er ikke fastlagt.

Nyresvikt
Farmakokinetikken har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nyresvikt, men siden den renale utskillelsen av lopinavir er ubetydelig, forventes ikke noen reduksjon i kroppens total utskillelse hos pasienter med nyresvikt.

Leversvikt
Steady state farmakokinetiske parametere for lopinavir hos HIV-infiserte pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ble sammenlignet med parametrene hos HIV-infiserte pasienter med normal leverfunksjon i en studie med gjentatt dosering med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig. En begrenset økning i total lopinavirkonsentrasjon på omtrent 30 % ble sett, og er ikke forventet å ha klinisk betydning (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tokisitetstester ved gjentatt dosering til gnagere og hunder identifiserte de viktigste målorganene som lever, nyre, skjoldbruskkjertel, milt og røde blodceller i sirkulasjon. Leverforandringer omfattet cellulær hevelse med fokal degenerasjon. Eksponeringen som fremkalte disse endringene var sammenlignbar, eller lå under, eksponeringen pasienter ble utsatt for, men dosene til dyr var mer enn 6 ganger høyere enn anbefalt klinisk dose. Mild nyretubulær degenerasjon var begrenset til mus som ble utsatt for minst to ganger anbefalt dose til mennesker. Hos rotter og hunder ble ikke nyrene påvirket. Redusert serumtyroksin førte til økt frigjøring av TSH (tyrotropin) med påfølgende follikulær cellehypertrofi i skjoldbruskkjertelen hos rotter. Disse endringene var reversible ved seponering av virkestoff og var fraværende hos mus og hunder. Coombs-negativ anisocytose og poikilocytose ble observert hos rotter, men ikke hos mus og hunder. Forstørret milt med histiocytose ble sett hos rotter, men ikke hos andre arter. Serumkolesterol ble høyere hos gnagere, men ikke hos hunder. Triglyserider ble høyere bare hos mus.

I *in vitro* undersøkelser ble klonede humane kardiale kaliumkanaler (HERG) hemmet med 30 % ved de høyeste testede konsentrasjonene av lopinavir/ritonavir svarende til lopinavireksponering på 7 ganger totale og 15 ganger frie maksimale plasmanivåer oppnådd hos mennesker ved maksimal anbefalt terapeutisk dose. I motsetning til dette viste tilsvarende konsentrasjoner av lopinavir/ritonavir ingen repolariseringsforsinkelse i kaninhjerte-Purkinjefibre. Lavere konsentrasjoner av lopinavir/ritonavir ga ikke signifikant kalium(HERG)-strømblokade. Vevsdistribusjonsstudier utført med lopinavir hos rotter indikerer ikke signifikant hjerteretensjon av virkestoff. 72 timers AUC i hjerte var ca. 50 % av målt plasma AUC. Det er derfor rimelig å anta at lopinavirnivåer i hjertet ikke vil være signifikant høyere enn plasmanivåer.

Hos hunder har det blitt observert iøyenfallende U-bølger på elektrokardiogram i forbindelse med forlenget PR-intervall og bradykardi. Det antas at dette skyldes elektrolyttforstyrrelse.

Den kliniske relevans av disse data er ukjent, men potentielle kardiale virkninger av legemiddelet hos mennesker kan ikke utelukkes (se også pkt. 4.4 og 4.8).

Hos rotter ble det observert embryoføtotoksisitet (abort, redusert føtal levedyktighet, redusert føtal kroppsvekt, økt hyppighet av misdannelser i skjelettet) og postnatal utviklingstoksisitet (færre overlevende unger) ved toksiske doser hos moren. Den systemiske eksponeringen for lopinavir/ritonavir ved doser toksiske for mordyr og fosterutvikling var lavere enn den beregnede terapeutiske eksponering hos mennesker.

Langtidsstudier av karsinogenisitet av lopinavir/ritonavir i mus viste en ikke-gentoksisk, mitogen induksjon av levertumorer, som generelt menes å ha liten relevans for mennesker.

Karsinogenisitetsstudier i rotter viste ingen funn av tumor. Lopinavir/ritonavir var ikke mutagent eller klastogent i en rekke forsøk *in vitro* og *in vivo*, inklusive Ames bakterielle reversmutasjonstest, muselymfomtest, musemikronukleustest og kromosomavvikstest i lymfocytter fra mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Miksturen inneholder:
alkohol (42,4 % v/v)
maissirup (høyt fruktoseinnhold)
propylenglykol (15,3 % w/v)
renset vann
glyserol
povidon
magnasweet-110 smakstilsetning (blanding av monoammonium-glycyrrhizinat og glyserol)
vaniljesmakstilsetning (inneholder p-hydroksybenzosyre, p-hydroksybenzaldehyd, vanillinsyre, vanillin, heliotrop, etylvanillin)
polyoksyl-40-hydrogenert ricinusolje,
sukkerspinnsmakstilsetning (inneholder etylmaltol, etylvanillin, acetoin, dihydrokumarin, proylenglykol)
acesulfamkalium
sakkarinnatrium
natriumklorid
peppermynteolje
natriumsitrat
sitronsyre
mentol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Oppbevaring ved bruk: Hvis miksturen ikke oppbevares i kjøleskap, må den oppbevares ved høyst 25°C. Ubrukt innhold må kastes etter 42 dager (6 uker). Det anbefales å skrive ned datoen miksturen ble tatt ut av kjøleskapet på pakken.
Må ikke utsettes for ekstrem varme.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gulfargede flerdoseflasker i polyetylentereftalat (PET) som inneholder 60 ml. Multipakninger som inneholder 300 ml (5 flasker à 60 ml) mikstur. Pakningen inneholder også 5 x 5 ml sprøyter med 0,1 ml inndelinger fra 0 til 5 ml (400/100 mg).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2001
Dato for siste fornyelse: 20. mars 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Kaletra filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lopinavir i kombinasjon med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul stemplet med [Abbott logo] og "KA".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kaletra er indisert til behandling av humant immunsviktvirus (HIV-1) infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler hos voksne, ungdommer og barn over 2 år.
Valget av Kaletra for behandling av proteasehemmererfarne HIV-1-smittede pasienter må baseres på individuell testing av viral resistens og tidligere behandling av pasientene (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kaletra må foreskrives av leger som har erfaring med behandling av HIV-infeksjoner.

Kaletra tabletter skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Dosering

Voksne og ungdom
Anbefalt standarddosering av Kaletra tabletter er 400/100 mg (to 200/50 mg) tabletter to ganger daglig som kan tas sammen med eller utenom måltid. I tilfeller hvor dosering én gang daglig blir vurdert som nødvendig ved oppfølging av pasienten, kan Kaletra tabletter gis som 800/200 mg (fire 200/50 mg tabletter) 1 gang daglig med eller utenom måltid til voksne pasienter. Doseringen én gang daglig bør begrenses til voksne pasienter som kun har meget få proteasehemmerrelaterte mutasjoner (dvs. færre enn 3 proteasehemmermutasjoner på linje med resultater fra kliniske studier, se pkt 5.1 for full beskrivelse av populasjonen), og man bør ta høyde for risikoen for svakere vedvarende virushemming (se pkt. 5.1) og høyere risiko for diaré (se pkt. 4.8) i forhold til anbefalt standardosering to ganger daglig. En mikstur er tilgjengelig for pasienter som har problemer med å svelge. Det henvises til preparatomtalen for Kaletra mikstur for doseringsveiledning.

Pediatrisk populasjon (fra 2 år og oppover)
Voksendose med Kaletra tabletter (400/100 mg to ganger daglig) kan brukes til barn over 40 kg eller som har kroppsoverflate (BSA)* større enn 1,4 m^2. For barn som veier mindre enn 40 kg eller har kroppsoverflate (BSA) mellom 0,5 og 1,4 m^2 og er i stand til å svelge tabletter, se preparatomtalen for Kaletra 100 mg/25 mg tabletter. For barn som ikke er i stand til å svelge tablett, se preparatomtalen for Kaletra mikstur. Basert på begrensede data som er tilgjengelige, skal ikke Kaletra administreres én gang daglig hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.1).

* Kroppsoverflate (Body surface area, BSA) kan regnes ut på følgende måte:

BSA (m^2) = √(Høyde (cm) x vekt (kg) / 3600)

Barn under 2 år
Sikkerhet og effekt av Kaletra hos barn under 2 år er ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapine

Følgende tabell inneholder doseringsveiledning for Kaletra tabletter basert på BSA brukt i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin hos barn.

Doseringsveiledning til barn med samtidig efavirenz eller nevirapin	
Kroppsoverflate (m^2)	Anbefalt dosering (mg) med lopinavir/ritonavir to ganger daglig. Adekvat dosering kan oppnås med to tilgjengelige styrker av Kaletra tabletter: 100/25 mg og 200/50 mg.*
≥ 0,5 til < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 til < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 til < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Kaletra tabletter må ikke tygges, deles eller knuses.

Nedsatt leverfunksjon
Hos HIV-infiserte pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, er det observert en økning i lopinavirkonsentrasjonen på omtrent 30 %, men dette er ikke forventet å ha klinisk betydning (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelige fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kaletra må ikke gis til disse pasientene (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Siden den renale utskillelsen av lopinavir og ritonavir er ubetydelig, forventes det ikke økte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nyresvikt. Siden lopinavir og ritonavir i høy grad er proteinbundet, er det usannsynlig at de vil kunne fjernes i noen vesentlig grad gjennom hemodialyse eller peritonealdialyse.

Graviditet og etter fødsel (postpartum)

- Ingen dosejustering er nødvendig for lopinavir/ritonavir under graviditet eller etter fødsel.
- Administrasjon en gang daglig av lopinavir/ritonavir anbefales ikke for gravide kvinner på grunn av mangel på farmakokinetiske og kliniske data.

Administrasjonsmåte

Kaletra tabletter administreres oralt og må svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses. Kaletra tabletter kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer cytokrom P450 isoform CYP3A. Kaletra må ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Dette gjelder blant annet følgende legemidler:

Legemiddelklasse	**Legemiddel i klassen**	**Forklaring**
Økt nivå av samtidig brukt legemiddel		
Alfa$_1$-adrenoreseptor-antagonister	Alfuzosin	Økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin som kan gi alvorlig hypotensjon. Samtidig bruk av alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron	Økt plasmakonsentrasjon av amiodaron, og dermed økt risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger.
Antibiotika	Fusidinsyre	Økt plasmakonsentrasjon av fusidinsyre. Samtidig bruk av fusidinsyre er kontraindisert ved dermatologiske infeksjoner (se pkt. 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Økte plasmakonsentrasjoner av astemizol og terfenadin, og dermed økt risiko for alvorlige arytmier fra disse legemidlene.
Antipsykotika / Nevroleptika	Pimozid	Økt plasmakonsentrasjon av pimozid, og dermed økt risiko for alvorlige hematologiske abnormaliteter eller andre andre alvorlige bivirkninger forårsaket av dette legemidlet.
	Kvetiapin	Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin som kan føre til koma. Samtidig bruk av kvetiapin er kontraindisert (se pkt. 4.5).
Ergotalkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Økte plasmakonsentrasjoner av ergotderivater som fører til akutt ergottoksisitet, inkludert vasospasmer og iskemi.
Motilitetsregulerende legemiddel	Cisaprid	Økt plasmakonsentrasjon av cisaprid, og dermed, økt risiko for alvorlige arytmier forårsaket av dette legemidlet.
HMG Co-A-reduktasehemmer	Lovastatin, simvastatin	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin and simvastatin, og dermed økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.5).
Fosfodiesterase-hemmere (PDE5-hemmere)	Avanafil	Økt plasmakonsentrasjon av avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
	Sildenafil	Bare kontraindisert når brukt til behandling av lungearteriehypertensjon (PAH). Økt plasmakonsentrasjon av sildenafil, og dermed økt potensiale for sildenafilrelaterte bivirkninger (som inkluderer hypotensjon og synkope). Se pkt. 4.4 og pkt. 4.5 for samtidig bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon.
	Vardenafil	Økt plasmakonsentrasjon av vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sedativa / hypnotika	Oralt midazolam, triazolam	Økte plasmakonsentrasjoner av oralt midazolam og triazolam, og dermed økt risiko for ekstrem sedasjon og respiratorisk depresjon forårsaket av disse legemidlene. Se pkt. 4.5 for forsiktighetsregler ved parenteralt administrert midazolam.

Redusert nivå av lopinavir / ritonavir		
Urtemidler / naturlegemidler	Johannesurt	Urtemidler/naturlegemidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*, prikkperikum) på grunn av risiko for reduserte plasmakonsentrasjoner og redusert klinisk effekt av lopinavir og ritonavir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med andre sykdomstilstander

Nedsatt leverfunksjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av Kaletra hos pasienter med alvorlige underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Kaletra er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Pasienter med kronisk hepatitt B, C som får kombinasjonbehandling med antiretrovirale midler, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk hepatitt, har en økt forekomst av leverfunksjonsforandringer ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp deretter i henhold til vanlig praksis. Ved tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller seponering av behandlingen vurderes.

Forhøyede transaminaser med eller uten forhøyet bilirubinnivå har blitt rapportert i HIV-1 mono-infiserte og hos personer som har blitt behandlet for post-eksponeringsprofylakse så tidlig som 7 dager etter oppstart av lopinavir/ritonavir i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. I noen tilfeller var den nedsatte leverfunksjonen alvorlig.

Hensiktsmessige laboratorietester bør utføres før behandlingen med lopinavir/ritonavir settes i gang og tett overvåkning bør utføres under behandlingen.

Nedsatt nyrefunksjon
Siden den renale utskillelsen av lopinavir og ritonavir er ubetydelig, forventes det ikke økte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nyresvikt. Siden lopinavir og ritonavir i høy grad er proteinbundet, er det usannsynlig at de vil kunne fjernes i noen vesentlig grad under hemodialyse eller peritonealdialyse.

Hemofili
Det har vært rapportert tilfeller av økt blødningstendens med spontane bloduttredelser på huden og leddblødninger hos pasienter med hemofili type A og B som blir behandlet med proteasehemmere. Til noen pasienter ble det gitt ytterligere faktor VIII. I mer enn halvparten av tilfellene fortsatte behandlingen med proteasehemmere eller den ble gjenopptatt hvis behandlingen var seponert. Det kan være en mulig årsakssammenheng selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Pasienter med hemofili må derfor gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningstendens.

Pankreatitt
Det har blitt rapportert om tilfeller av pankreatitt hos pasienter som får Kaletra, også hos dem som utviklet hypertriglyseridemi. I de fleste av disse tilfellene hadde pasientene hatt en forhistorie med pankreatitt og/eller sammenfallende behandling med andre legemidler som er forbundet med pankreatitt. Markert triglyseridstigning er en risikofaktor i forhold til å utvikle pankreatitt. Pasienter med fremskreden HIV-sykdom kan risikere stigning i triglyserider og pankreatitt.

Pankreatitt må vurderes hvis det oppstår kliniske symptomer (kvalme, oppkast, buksmerter) eller hvis det forekommer abnormiteter i laboratorieverdier (f.eks. økt serumlipase- eller –amylaseverdier) som kan tyde på pankreatitt. Pasienter som viser slike tegn eller symptomer må vurderes, og behandling med Kaletra må stoppes hvis diagnosen pankreatitt stilles (se pkt. 4.8).

Immunt reaktiveringssyndrom
Hos HIV-infiserte pasienter, som har alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon oppstå for pasientens tidligere asymptomatiske infeksjoner, inkludert opportunistiske patogener og medføre alvorlige kliniske komplikasjoner eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har oftest vært sett innen de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og pneumocystis jiroveci pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør evalueres og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, tyreotoksikose) har også blitt rapportert å forekomme ved immun reaktivering, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose
Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Forlengelse av PR-interval
Lopinavir/ritonavir har forårsaket beskjeden asymptomatisk forlengelse av PR-intervallet hos noen friske, voksne individer. Sjeldne tilfeller med 2. og 3. grads atrioventrikulært blokk hos pasienter med underliggende strukturelle hjertesykdommer og som allerede har overledningsproblemer eller hos pasienter som bruker legemidler som forlenger PR-intervallet (f.eks. verapamil eller atazenavir) har vært rapportert hos pasienter som bruker lopinavir/ritonavir. Kaletra bør brukes med forsiktighet hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

Vekt og metabolske parametre
Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Interaksjoner med legemidler
Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer cytokrom P450 isoform CYP3A. Det er sannsynlig at Kaletra oftest vil øke plasmakonsentrasjonene av legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A. Slike økninger i plasmakonsentrasjonene av legemidler som brukes samtidig med Kaletra kan endre deres terapeutiske virkninger og bivirkninger (se pkt.4.3 og 4.5).

Sterke CYP3A4-hemmere slik som proteasehemmere kan øke eksponeringen for bedakvilin, noe som potensielt kan øke risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. En kombinasjon av bedakvilin sammen med lopinavir/ritonavir bør derfor unngås. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administrering av bedakvilin og lopinavir/ritonavir utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser er anbefalt (se pkt. 4.5 og preparatomtalen for bedakvilin).

Samtidig administrering av delamanid sammen med en sterk CYP3A-hemmer (som lopinavir/ritonavir) kan gi en økning i eksponeringen av delamanidmetabolitt, som har blitt assosiert med forlenget QTc intervall. Dersom samtidig administrering av delamanid og lopinavir/ritonavir er ansett som nødvendig, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid (se pkt. 4.5 og det henvises til preparatomtalen for delamanid).

Samtidig bruk av kolkisin, spesielt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Kaletra med:
- tadalafil, indisert for behandling av lungearteriehypertensjon, er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- fusidinsyre ved osteoartikulære infeksjoner er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- salmeterol er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- rivaroksaban er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Kombinasjon av Kaletra og atorvastatin er ikke anbefalt. Hvis bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig overvåking. Det må også utvises forsiktighet og mindre doser må vurderes hvis Kaletra blir brukt samtidig med rosuvastatin. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

PDE5-hemmere
Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som får Kaletra. Samtidig bruk av Kaletra og disse legemidlene forventes å øke deres konsentrasjon betydelig, og kan medføre bivirkninger som hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av avanafil eller vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av Kaletra og sildenafil forskrevet til behandling av lungearteriehypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Spesiell forsiktighet må utvises når Kaletra og legemidler som er kjent for å indusere forlengelse av QT-intervallet foreskrives, f.eks. klorfeniramin, kinidin, erytromycin og klaritromycin. Kaletra kan medføre økte konsentrasjoner av de legemidlene som er gitt samtidig med Kaletra og derved øke deres kardiale bivirkninger. Det er rapportert om kardiale bivirkninger med Kaletra i prekliniske studier og de potensielle kardiale virkninger av Kaletra kan derfor ikke utelukkes (se pkt. 4.8 og 5.3).

Samtidig administrering av Kaletra med rifampicin anbefales ikke. Rifampicin i kombinasjon med Kaletra kan medføre store reduksjoner i konsentrasjonene av lopinavir og derved redusere den terapeutiske effekten av lopinavir i betydelig grad. Tilstrekkelige mengder av lopinavir/ritonavir kan oppnås ved å gi en høyere dose med Kaletra, men dette er assosiert med en høyere risiko for lever- og gastrointestinal toksisitet. Derfor bør denne kombinasjonen unngås med mindre det er høyst nødvendig (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Kaletra og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4, slik som budesonid, anbefales ikke, med mindre den potensielle nytten av behandlingen oppveier risikoen for systemiske kortikosteroide effekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

Annet
Kaletra er ingen kur mot HIV-infeksjon eller AIDS. Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer. Nødvendige forholdsregler må tas. Pasienter som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med HIV og AIDS.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer P450 isoform CYP3A *in vitro*. Samtidig bruk av Kaletra og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A, kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av det andre legemidlet og dermed øke eller forlenge dets effekt og bivirkninger. Kaletra hemmer ikke CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 ved klinisk relevante konsentrasjoner (se pkt. 4.3).

Kaletra har vist seg å indusere sin egen metabolisme *in vivo* og å øke biotransformasjonen av enkelte legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-enzymer (inklusive CYP2C9 og CYP2C19) og ved glukuronidering. Dette kan resultere i lavere plasmakonsentrasjoner og potensiell reduksjon i effekten av legemidler som brukes samtidig.

Legemidler som er kontraindisert spesielt på grunn av den forventede betydningen av interaksjon og potensiale for alvorlige bivirkninger, er nevnt under pkt. 4.3.

Hvis ikke noe annet er oppgitt, er alle interaksjonsstudier utført med Kaletra kapsler som gir ca. 20 % lavere eksponering med lopinavir enn 200/50 mg tabletter.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er presentert i tabellen nedenfor.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom Kaletra og samtidig administrerte legemidler er presentert i tabellen nedenfor (økning er vist som "↑", reduksjon som "↓", ingen endring som "↔", en gang daglig som "QD", to ganger daglig som "BID" og tre ganger daglig som "TID").

Hvis ikke annet er angitt, er studier beskrevet nedenfor utført med anbefalt dosering av lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg to ganger daglig).

Samtidig legemiddel etter terapeutisk område	**Effekt på legemiddelnivå** **Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C_{max}, C_{min}** **Interaksjonsmekanisme**	**Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Kaletra**
Antiretrovirale midler		
Nukleosid/Nukleotid reverstranskriptasehemmere (NRTI)		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: Konsentrasjon kan reduseres da Kaletra gir økt glukuronidering.	Klinisk betydning av redusert abakavir- eller zidovudinkonsentrasjon er ukjent.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig. Høyere tenofovirkonsentrasjon kan forsterke tenofovirrelaterte bivirkninger, inkludert nyreforstyrrelser.
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI)		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Dosering av Kaletra tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av efavirenz. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (I forhold til 400/100 mg BID gitt alene)	

Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Dosering av Kaletra tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av nevirapin. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med nevirapin.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 45% C_{max}: ↓ 30% Lopinavir : AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20% C_{max}: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ (hemming av CYP3A enzymer)	Samtidig bruk av Kaletra med rilpivirin forårsaker en økning i plasmakonsentrasjon av rilpivirin, men dosejustering er ikke nødvendig.
HIV CCR5 – antagonist		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Doseringen av maraviroc bør reduseres til 150 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av Kaletra 400/100 mg to ganger daglig.
Integrasehemmer		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Samtidig bruk av andre HIV-proteasehemmere (PI) I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling, anbefales vanligvis ikke kombinasjonsbehandling med to proteasehemmere.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavi konsentrasjon reduseres betydelig.	Samtidig bruk av økte doser av fosamprenavir (1400 mg BID) og lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) hos proteasehermmererfarne pasienter resulterte i høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger og økning i triglyserider med kombinasjonsregimet, uten økning i virologisk effekt, sammenlignet med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig bruk av disse legemidlene er derfor ikke

		anbefalt. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5 ganger C_{max}: ↓ (i forhold til indinavir 800 mg TID gitt alene) Lopinavir: ↔ (i forhold til historisk sammenligning)	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått.
Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Samtidig bruk av disse legemidlene anbefales ikke.
Syrereduserende midler		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkeltdose)	Ranitidin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Alfa$_1$-adrenoreseptorantagonister:		
Alfuzosin	Alfuzosin: Pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir, er det forventent at konsentrasjonen av alfuzosin øker.	Samtidig bruk av Kaletra og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3) ettersom risikoen for alfuzosinrelatert toksisitet, inkludert hypotension, kan øke.
Analgetika		
Fentanyl	Fentanyl: Fare for økte bivirkninger (respiratorisk depresjon, sedasjon) pga. høye plasmakonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåkning av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon men også sedasjon) er anbefalt når fentanyl er administrert samtidig med Kaletra.
Antiarytmika		
Digoksin	Digoksin: Plasmakonsentrasjonen kan øke da Kaletra hemmer P-glykoprotein. Det økte digoksinnivået kan avta over tid ved utvikling av Pgp-induksjon.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av digoksinkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt ved samtidig bruk av Kaletra og digoksin. Spesiell forsiktighet bør utvises når Kaletra forskrives til pasienter som bruker digoksin, fordi det forventes at ritonavirs akutte hemmende effekt på Pgp gir en signifikant økning i digoksinnivået. Behandlingsstart med digoksin hos pasienter som allerede bruker Kaletra, medfører sannsynligvis en lavere økning i digoksinkonsentrasjonen enn forventet.

Bepridil, systemisk lidokain og kinidin	Bepridil, systemisk lidokain, kinidin: Konsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk av Kaletra.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av legemiddelkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt.
Antibiotika		
Klaritromycin	Klaritromycin: Moderat økning i klaritromycin AUC forventes pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (KrCl <30 ml/minutt) bør dosereduksjon av klaritromycin vurderes (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises ved bruk av klaritromycin sammen med Kaletra hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
Cytostatika		
De fleste tyrosinkinase-hemmere som dasatinib og nilotinib, vinkristin, vinblastin	De fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, også vinkristin og vinblastin: Fare for økte bivirkninger pga. økte serumkonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåking av toleranse overfor disse cytostatika.
Antikoagulantia		
Warfarin	Warfarin: Konsentrasjonen kan påvirkes ved samtidig bruk av Kaletra pga. CYP2C9-induksjon.	Det anbefales at INR (international normalised ratio) overvåkes.
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg to ganger daglig)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Pga CYP3A og P-gp-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av rivaroksaban og Kaletra kan øke eksponeringen av rivaroksaban som kan øke blødningsrisikoen. Bruk av rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter som allerede bruker Kaletra (se pkt. 4.4).
Antiepileptika		
Fenytoin	Fenytoin: Steady-state-konsentrasjonen ble redusert moderat pga. Kaletras CYP2C9- og CYP2C19-induksjon. Lopinavir: Konsentrasjonen reduseres pga. fenytoins CYP3A-induksjon.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av fenytoin og Kaletra. Fenytoinnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Ved samtidig bruk av fenytoin kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med fenytoin.
Karbamazepin og fenobarbital	Karbamazepin: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming. Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. karbamazepins og fenobarbitals CYP3A-induksjon.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital og Kaletra. Karbamazepin- og fenobarbitalnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital

		kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med karbamazepin og fenobarbital.
Lamotrigin og Valproat	Lamotrigin: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % Pga. induksjon av lamotrigin-glukuronidering. Valproat: ↓	Pasienter bør monitoreres nøye for en redusert VPA-effekt ved samtid bruk av Kaletra og valproinsyre eller valproat. Oppstart eller seponering av behandling med Kaletra hos pasienter som allerede tar vedlikeholdsdose av lamotrigin: lamotrigindosen må muligens økes ved samtidig bruk av Kaletra, eller reduseres dersom Kaletra seponeres. For å se om dosejustering av lamotrigin er nødvendig bør derfor monitorering av plasmakonsentrasjonen av lamotrigin utføres, spesielt før og i løpet av de 2 første ukene etter oppstart eller seponering av Kaletra. Hos pasienter som allerede bruker Kaletra og som skal starte på lamotrigin: Dosejustering er ikke nødvendig om man følger den anbefalte doseopptrappingen til lamotrigin.
Antidepressiva og anxiolytika		
Trazodon enkeltdose (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4 ganger Bivirkningene kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope ble sett etter samtidig bruk av trazodon og ritonavir.	Det er ukjent om kombinasjonen lopinavir/ritonavir gir en lignende økning i trazodoneksponering. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere trazodondose bør vurderes.
Antimykotika		
Ketokonazol og itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.
Vorikonazol	Vorikonazol: Konsentrasjonen kan reduseres.	Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg BID) som i Kaletra, bør unngås, med mindre en nytte/risikovurdering rettferdiggjør bruk av vorikonazol.
Giktmidler:		
Kolkisin, endose (Ritonavir 200 mg to ganger daglig)	Kolkisin: AUC : ↑ 3 ganger C_{maks} : ↑ 1,8 ganger Pga. P-gp- og/eller CYP3A4-	Samtidig bruk av Kaletra og kolkisin er ikke anbefalt på grunn av en potensiell økning i kolkisinrelatert nevromuskulær

	hemming forårsaket av ritonavir.	toksisitet (inkludert rabdomyolyse), spesielt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4).
Antiinfektiva:		
Fusidinsyre	Fusidinsyre: Konsentrasjonen kan øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av Kaletra og fusidinsyre er kontraindisert ved dermatologiske indikasjoner på grunn av økt risiko for bivirkninger relatert til fusidinsyre, spesielt rabdomyolyse (se pkt. 4.3). Når brukt ved osteoartikulære infeksjoner der samtidig bruk er uunngåelig, er nøye klinisk monitorering med hensyn til muskulære bivirkninger sterkt anbefalt (se pkt. 4.4).
Antimykobakterielle midler		
Bedakvilin (enkeltdose) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, gjentatt dose)	Bedakvilin: AUC: ↑ 22 % C_{maks}: ↔ En mer uttalt effekt på bedakvilin plasmaeksponering kan observeres ved en langvarig samtidig administrering med lopinavir/ritonavir. CYP3A4-hemming sannsynligvis på grunn av lopinavir/ritonavir.	Kombinasjon av bedakvilin sammen med lopinavir/ritonavir bør unngås på grunn av risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administrering av bedakvilin og lopinavir/ritonavir utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser er anbefalt (se pkt. 4.5 og preparatomtalen for bedakvilin).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (aktiv delamanidmetabolitt): AUC: ↑ 30 % En mer uttalt effekt på DM-6705 eksponering kan observeres ved en langvarig samtidig administrering med lopinavir/ritonavir.	På grunn av risikoen for forlenget QTc intervall assosiert med DM-6705, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid dersom samtidig administrering av delamanid og lopinavir/ritonavir ansees som nødvendig (se pkt. 4.4 og det henvises til preparatomtalen for delamanid).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (modersubstans og aktiv 25-O-desacetylmetabolitt): AUC: ↑ 5,7 ganger C_{max}: ↑ 3,5 ganger	Når gitt sammen med Kaletra, er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg tre ganger per uke på faste dager (f.eks. mandag-onsdag-fredag). Økt overvåkning for rifabutin assosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, bør utvises på grunn av forventet økning i eksponering av rifabutin. Ytterligere dosereduksjon av rifabutin til 150 mg to ganger per uke på faste

		dager er anbefalt for pasienter hvor 150 mg tre ganger per uke ikke blir tolerert. Det gjøres oppmerksom på at dosering med 150 mg to ganger per uke kanskje ikke gir en optimal ekponering for rifabutin, noe som fører til en risiko for rifamycin-resistens og behandlingssvikt. Ingen dosejustering er nødvendig for Kaletra.
Rifampicin	Lopinavir: Store reduksjoner i lopinavirkonsentrasjonen kan ses pga. rifampicins CYP3A-induksjon.	Samtidig bruk av Kaletra og rifampicin er ikke anbefalt da fall i lopinavirkonsentrasjonen kan gi en signifikant reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. En dosejustering av Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to ganger daglig har kompensert for rifampicins CYP3A4-induserende effekt. Imildertid kan en slik dosejustering være forbundet med ALAT/ASAT-økning og økte gastrointestinale forstyrrelser. Derfor bør denne kombinasjonen unngås, med mindre den anses høyst nødvendig. Hvis kombinasjonen anses uunngåelig, kan økte doser av Kaletra på 400 mg/400 mg to ganger daglig gis sammen med rifampicin under nøye terapeutisk overvåking og sikkerhetsovervåkning. Kaletradosen bør ikke opptitreres før rifampicinbehandling er startet (se pkt. 4.4).
Antipsykotika		
Kvetiapin	Konsentrasjonen av kvetiapin er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir	Samtidig bruk av Kaletra og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet.
Benzodiazepiner		
Midazolam	Oralt midazolam: AUC: ↑ 13 ganger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming	Kaletra skal ikke gis samtidig med oralt midazolam (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av Kaletra og parenteralt midazolam. Dersom Kaletra gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som sikrer grundig klinisk overvåkning og hensiktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller

		langvarig sedasjon. Dosejustering av midazalom bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkeltdose med midazolam.
Beta$_2$-adrenoreseptoragonister (langtidsvirkende)		
Salmeterol	Salmeterol: Konsentrasjonen er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Kombinasjonen kan resultere i økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger relatert til salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi. Samtidig bruk av Kaletra og salmeterol er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Kalsiumantagonister		
Felodipin, nifedipin og nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.
Kortikosteroider		
Deksametason	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. deksametasons CYP3A-induksjon.	Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.
Flutikasonpropionat, 50 mikrog intranasalt 4 ganger daglig (100 mg ritonavir BID)	Flutikasonpropionat: Plasmakonsentrasjon ↑ Kortisolnivå ↓ 86 %	Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert om systemiske kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom og binyrehemming hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A-systemet, f.eks. budesonid. Samtidig bruk av Kaletra og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør vurderes å redusere glukokortikoiddosen sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til et annet glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid.

Fosfodiesterase (PDE5)-hemmere		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13 ganger pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	<u>Samtidig bruk av avanafil og Kaletra er kontraindisert (se pkt. 4.3).</u>
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 ganger pga. CYP3A4-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	<u>Ved behandling av lungearteriehypertensjon:</u> Samtidig bruk av Kaletra og sildenafil er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av Kaletra og tadalafil er ikke anbefalt. <u>Ved erektil dysfunksjon:</u> Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til pasienter som får Kaletra. Bivirkninger må overvåkes ekstra nøye, inklusive hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.4). Ved samtidig bruk av Kaletra skal sildenafildosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafildosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 ganger pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Bruk av vardenafil sammen med Kaletra er kontraindisert (se pkt. 4.3).
HCV-proteasehemmere		
Boceprevir 800 mg tre ganger daglig	Boceprevir: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Lopinavir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Samtidig bruk av Kaletra og boceprevir er ikke anbefalt.
Simeprevir 200 mg daglig (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 ganger C_{max}: ↑ 4,7 ganger C_{min}: ↑ 14,4 ganger	Det er ikke anbefalt å bruke Kaletra samtidig med simeprevir.
Telaprevir 750 mg tre ganger daglig	Telaprevir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Lopinavir: ↔	Samtidig bruk av Kaletra og teleprevir er ikke anbefalt.

Naturlegemidler		
Prikkperikum/Johannes urt *(Hypericum perforatum)*	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. naturlegemiddelet prikkperikums CYP3A-induksjon.	Naturlegemidler inneholdende prikkperikum skal ikke kombineres med lopinavir og ritonavir. Hvis en pasient allerede bruker prikkperikum, avsluttes bruken og virusnivå måles hvis mulig. Lopinavir- og ritonavirnivået kan øke når prikkperikum seponeres. Kaletradosen må eventuelt justeres. Den induserende effekten kan vare i minst 2 uker etter seponering av behandling med prikkperikum (se pkt. 4.3). Behandling med Kaletra kan derfor trygt startes 2 uker etter seponering av prikkperikum.
Immunsuppressiva		
Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåkning anbefales inntil plasmanivået av disse legemidlene har stabilisert seg.
Lipidsenkende midler		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Betydelig økt plasmakonsentrasjon pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Siden økt konsentrasjon av HMG-CoA-reduktasehemmere kan medføre myopati, inklusive rabdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene med Kaletra kontraindisert (se pkt. 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 ganger C_{max}: ↑ 4,7 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Kombinasjon av Kaletra og atorvastatin anbefales ikke. Hvis bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig sikkerhetsovervåking (se pkt. 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 ganger C_{max}: ↑ 5 ganger Selv om rosuvastatin i liten grad metaboliseres av CYP3A4, ble det observert økt plasmakonsentrasjon. Mekanismen til denne interaksjonen kan være en følge av hemming av transportproteiner.	Forsiktighet bør utvises og reduserte doser bør vurderes når Kaletra gis samtidig med rosuvastatin (se pkt. 4.4).
Fluvastatin og pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Det forventes ingen klinisk relevante interaksjoner. Pravastatin metaboliseres ikke av CYP450. Fluvastatin metaboliseres delvis av CYP2C9.	Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales fluvastatin eller pravastatin.

Opioider		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Metadon	Metadon: ↓	Det anfales å overvåke plasmakonsentrasjonen av metadon.
Orale antikonseptiva		
Etinyløstradiol	Etinyløstradiol: ↓	Ved samtidig bruk av Kaletra og antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol (uansett prevensjonsformulering, f.eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg.
Røykeavvenningsmidler		
Bupropion	Buproprion og dets aktive metabolitt, hydroksybupropion: AUC og C_{max} ↓ ~50 % Denne effekten kan skyldes induksjon av bupropionmetabolisme.	Hvis samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og bupropion anses uunngåelig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av effekten til bupropion, uten å overskride anbefalt dose, tross observert induksjon.
Vasodilaterende legemidler:		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Plasmakonsentrasjonen av lopinavir/ritonavir kan minke pga. CYP3A4-induksjon forårsaket av bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5 ganger C_{maks}: ↑ 6 ganger Initialt, bosentan C_{min} : ↑ omtrent 48 ganger. Pga. CYP3A4-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av Kaletra og bosentan. Når Kaletra brukes sammen med bosentan, bør effekt av HIV-behandlingen monitoreres og pasientene bør observeres nøye mht. bosentantoksisitet, spesielt i løpet av den første uken med samtidig bruk.
Andre legemidler		
Basert på kjente metabolismeprofiler, forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner mellom Kaletra og dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromycin eller flukonazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Når det er bestemt å bruke antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-infeksjon hos gravide kvinner, for å redusere risikoen for HIV overføring til den nyfødte, bør dyrestudier samt kliniske erfaringer hos gravide kvinner tas med i betraktning for å karakterisere sikkerheten for fosteret.

Lopinavir/ritonavir har blitt evaluert hos mer enn 3000 kvinner under graviditet, av disse over 1000 i løpet av første trimester.

Ved overvåkning etter markedsføring gjennom "*Antiretroviral Pregnancy Registry*", etablert siden januar 1989, var det ikke rapportert en økt risiko for fosterskade ved Kaletra eksponering blant over 1000 kvinner under første trimester. Forekomsten av fødselsdefekter etter eksponering for lopinavir i hvilket som helst trimester er sammenlignbar med forekomsten observert i den generelle befolkningen. Det var ikke sett noen mønster av fødselsdefekter som tyder på en felles etiologi. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Basert på data nevnt, er misdannelsesrisikoen lite sannsynlig hos mennesker. Lopinavir kan brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig.

Amming
Forsøk på rotter viste at lopinavir utskilles i morsmelk. Det er ukjent om legemiddelet utskilles i morsmelk hos mennesker. For å unngå overføring av HIV er det anbefalt at HIV-infiserte mødre ikke under noen omstendighet ammer sine barn.

Fertilitet
Dyrestudier har ikke vist noen effekter på fertilitet. Ingen humane data på effekt av lopinavir/ritonavir på fertilitet er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at kvalme er rapportert under behandling med Kaletra (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Kaletra har blitt undersøkt hos over 2600 pasienter i kliniske studier i fase II-IV, hvorav mer enn 700 har fått en dose på 800/200 mg (6 kapsler eller 4 tabletter) en gang daglig. I tillegg til nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTIer) ble Kaletra i noen studier brukt i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin.

De vanligste bivirkningene relatert til behandling med Kaletra i kliniske studier var diaré, kvalme, oppkast, hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi. Diaré, kvalme og oppkast kan forekomme i begynnelsen av behandlingen mens hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi kan forekomme senere. Bivirkninger førte til avbrutt studiedeltagelse for 7 % av forsøkspersonene i fase II-IV.

Det er viktig å merke seg at det er rapportert om pankreatitt hos pasienter som får Kaletra, inklusive de som utviklet hypertriglyseridemi. Videre er det rapportert om sjeldne økninger i PR-intervall i løpet av behandling med Kaletra (se pkt. 4.4).

b. Tabell over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring hos voksne og pediatriske pasienter:

Følgende hendelser er identifisert som bivirkninger. Frekvenskategoriene inkluderer alle rapporterte hendelser av moderat til sterk grad, uavhengig av individuell vurdering av sammenheng med behandlingen. Bivirkningene er oppført etter organklassesystemet. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100) og ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data).

Hendelser med frekvens ”Ikke kjent” er identifisert ved overvåking etter markedsføring.

Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring hos voksne		
Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkning**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjon i øvre luftveier
	Vanlige	Infeksjon i nedre luftveier, hudinfeksjoner inkludert cellulitt, betennelse i hårfollikler (follikulitt) og furunkler
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfadenopati

Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige Mindre vanlige	Overfølsomhet inkludert urtikaria og angioødem Immun reaktiveringssyndrom
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Hypogonadisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Blodsukkerforstyrrelser inkludert diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, vekttap, redusert appetitt Vektøkning, økt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige Mindre vanlige	Angst Uvanlige drømmer, nedsatt libido
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hodepine (inkludert migrene), nevropati (inkludert perifer nevropati), svimmelhet, søvnløshet Cerebrovaskulære hendelser, kramper, tap av smaksfølelse, smaksforstyrrelser, skjelvinger
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresus, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Aterosklerose så som hjerteinfarkt, atrioventrikulærblokk, trikuspidal klaffefeil
Karsykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hypertensjon Dyp venetrombose
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige	Diaré, kvalme Pankreatitt[1], oppkast, gastroøsofageal reflukssykdom,gastroenteritt og kolitt, abdominalsmerter (øvre og nedre), oppblåst mage, dyspepsi, hemoroider, flatulens Gastrointestinal blødning inkludert gastrointestinalt ulcus, duodenitt, gastritt og rektalblødning, stomatitt og oralt ulcus, fekal inkontinens, forstoppelse, munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Hepatitt inkludert forhøyet ASAT, ALAT og GGT Hepatisk steatose, hepatomegali, cholangitt, hyperbilirubinemi Gulsott

Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Utslett inkludert makulopapler, dermatitt/utslett inkludert eksem og seborreisk dermatitt, nattesvette, kløe Hårtap, kapillaritt, vaskulitt Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige Mindre vanlige	Myalgi, muskel- og skjelettsmerter inkludert artralgi og ryggsmerter, muskelsykdommer som muskelsvakhet og spasmer Rabdomyolyse, osteonekrose
Sykdommer i nyre- og urinveier	Mindre vanlige	Redusert kreatinin-clearence, nefritt, hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Erektil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet (fatigue) inkludert asteni

[1] Se pkt. 4.4: pankreatitt og lipider.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cushings syndrom er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir i kombinasjon med flutikasonpropionat administrert ved inhalasjon eller intranasalt; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøyet kreatinfosfokinase (CPK), myalgi, myositt og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse, er rapportert med proteasehemmere, spesielt i kombinasjon med nukleoside reverstranskriptasehemmere.

Metabolske parametre
Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, tyreotoksikose) har også blitt rapportert, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, spesielt hos pasienter med kjente, generelle risikofaktorer, fremskreden HIV sykdom eller langvarig behandling med antiretroviral kombinasjonsterapi (CART). Forekomsten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

d. Pediatrisk populasjon

Hos barn på 2 år og eldre er bivirkningsmønsteret som hos voksne (se tabellen under avsnitt b).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Per i dag er det begrenset erfaring med akutt overdosering av Kaletra hos mennesker.

Kliniske bivirkninger som ble observert hos hunder inkluderte spyttavsondring, emesis og diaré/ unormal avføring. Tegnene til toksisitet som ble observert hos mus, rotter og hunder omfattet nedsatt aktivitet, ataksi, avmagring, dehydrering og tremor.

Det finnes ingen bestemt motgift for overdosering av Kaletra. Behandling av overdosering må bestå av generelle tiltak inkludert overvåkning av vitale funksjoner og observasjon av pasientens kliniske status. Ved behov elimineres uabsorberte virkestoffer ved å indusere brekninger eller utføre tarmskylling. Administrering av medisinsk kull kan også bli brukt som hjelp til å fjerne uabsorberte virkestoffer. Siden Kaletra i høy grad er proteinbundet, er dialyse sannsynligvis ikke fordelaktig med tanke på effektivt å fjerne virkestoffene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler for behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR10

Virkningsmekanisme
Lopinavir gir Kaletra den antivirale effekten. Lopinavir hemmer HIV-1- og HIV-2-proteasen. Denne hemmingen av HIV-proteasen hindrer at *gag-pol* polyproteinet splittes, noe som resulterer i dannelse av umodent, ikke-infeksiøst virus.

Effekter på elektrokardiogram
QTcF-intervall er undersøkt i en randomisert, placebo og aktiv (moksifloksacin 400 mg engang daglig) krysskontrollert studie hos 39 friske forsøkspersoner med 10 målinger over 12 timer ved dag 3. De maksimale gjennomsnittsforskjellene (95 % øvre konfidensgrense) i QTcF fra placebo var 3,6 (6,3) og 13,1 (15,8) for henholdsvis 400/100 mg to ganger daglig og supraterapeutiske 800/200 mg to ganger daglig LPV/r. Den induserte forlengelsen av QRS-intervallet fra 6 msek til 9,5 msek med høy dose lopinavir/ritonavir (800/200 mg to ganger daglig) bidrar til QT-forlengelsen. De to regimene resulterte i eksponeringer ved dag 3 som var ca. 1,5 og 3 ganger høyere enn de som er observert med anbefalte LPV/r-doser på en eller to ganger daglig ved steady state. Ingen av individene opplevde økning i QTcF ≥ 60 msek fra baseline eller et QTcF-intervall som overskred den potensielle klinisk relevante terskelen på 500 msek.

Beskjeden forlengelse av PR-intervallet var også sett hos individer som fikk lopinar/ritonavir i samme studie ved dag 3. De gjennomsnittlige forandringene i PR-intervall fra baseline var fra 11,6 msek til 24,4 msek i 12-timersintervallet etter dosering. Maksimum PR-intervall var 286 msek og ingen 2. eller 3. grads hjerteblokk var observert (se pkt. 4.4).

Antiviral aktivitet in vitro
Den antivirale aktiviteten til liponavir mot laboratorie- og kliniske HIV-stammer *in vitro* ble evaluert i henholdsvis akutt infiserte lymfoblastcellelinjer og i perifere lymfocytter i blodet. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC_{50} for lopinavir mot fem forskjellige HIV-1-laboratoriestammer 19 nM. I fravær og tilstedeværelse av 50 % humant serum, var gjennomsnittlig IC_{50} for lopinavir mot HIV-1_{IIIB} i MT4-celler henholdsvis 17 nM og 102 nM. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC_{50} for lopinavir 6,5 nM mot flere kliniske HIV-1-kulturer.

Resistens

In vitro resistensseleksjon
HIV-1-kulturer med redusert følsomhet overfor lopinavir har blitt selektert *in vitro.* HIV-1 har blitt

dyrket i *in vitro* med lopinavir alene og med lopinavir pluss ritonavir i konsentrasjonsforhold som representerer plasmakonsentrasjonsintervallene som observeres ved Kaletrabehandling. Genotype- og fenotypeanalyser av selekterte virus i disse kulturene tyder på at tilstedeværelsen av ritonavir, i disse konsentrasjonsforholdene, ikke influerer målbart på seleksjonen av lopinavirresistente virus. Generelt tyder *in vitro*-karakteriseringen av fenotypisk kryssresistens mellom lopinavir og andre proteasehemmere på at redusert følsomhet for lopinavir samsvarte i høy grad med redusert følsomhet for ritonavir og indinavir, men ikke i høy grad med redusert følsomhet for amprenavir, sakinavir og nelfinavir.

Resistensanalyse i ARV-naive pasienter
I kliniske studier med begrenset antall analyserte kulturer er seleksjonen av resistens mot lopinavir ikke observert hos naiive pasienter uten signifikant resistens mot proteasehemmere ved behandlingsstart. Se under for ytterligere beskrivelse av de kliniske studiene.

Resistensanalyse i pasienter behandlet med PI
Seleksjonen av resistens mot lopinavir hos pasienter som ikke hadde lyktes med proteasehemmerbehandling ble karakterisert ved analyse av longitudinalkulturer fra 19 pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer i to fase II og en fase III studie. Disse pasientene opplevde enten ufullstendig virushemming eller virustilbakefall etter initial respons på Kaletra. Pasientene viste også økende *in vitro*-resistens mellom baseline og tilbakefall (definert som fremkomst av nye mutasjoner eller 2 ganger endring i fenotypisk følsomhet for lopinavir). Økende resistens var mest vanlig hos pasienter med baselinekulturer med flere proteasehemmerrelaterte mutasjoner men < 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. Mutasjonene V82A, I54V og M46I fremkom oftest. Mutasjonene L33F, I50V og V32I kombinert med I47V/A var også observert. De 19 isolatene viste 4,3 ganger økning i IC_{50} sammenlignet med baseline kulturer (fra 6,2 til 43 ganger, sammenlignet med villtype virus).

Genotypiske korrelater med redusert fenotypisk følsomhet overfor lopinavir i virus selektert av andre proteasehemmere. Den antivirale aktiviteten til lopinavir *in vitro* mot 112 kliniske kulturer, som ble tatt fra pasienter etter mislykket behandling med én eller flere proteasehemmere, ble målt. I materialet ble følgende mutasjoner i HIV-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir påvist: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Median EC_{50} for lopinavir mot kulturer med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 mutasjoner ved aminosyreposisjonene ovenfor var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 ganger høyere enn EC_{50} mot HIV-villtypen. De 16 viruskulturene som viste > 20 ganger endring i følsomhet inneholdt alle mutasjoner i posisjonene 10, 54, 63 pluss 82 og/eller 84. I tillegg inneholdt de en median på 3 mutasjoner ved aminosyreposisjonene 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillegg til de mutasjonene som ble beskrevet over er mutasjonene V32I og I47A observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer som får behandling med Kaletra og mutasjonene I47A og L76V har blitt observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter som behandles med Kaletra.

Konklusjoner om betydningen av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre vil forandre seg med ytterligere data, og det anbefales alltid å sjekke gjeldende fortolkningssystemer for analyse av resultater fra resistensundersøkelser.

Antiviral aktivitet hos pasienter med mislykket proteasehemmerbehandling
Den kliniske relevansen av redusert følsomhet *in vitro* overfor lopinavir har blitt undersøkt ved å vurdere den virologiske responsen på behandling med Kaletra, med hensyn til baseline viral genotype og fenotype, hos 56 pasienter som hadde tidligere mislykket behandling med flere proteasehemmere. EC_{50} for lopinavir mot 56 baseline viruskulturer varierte fra 0,6 til 96 ganger høyere i forhold til EC_{50} mot HIV-villtype. Etter 48 ukers behandling med Kaletra, efavirenz og nukleosid reverstranskriptasehemmere ble plasma HIV-RNA ≤ 400 kopier/ml observert i 93 % (25/27) 73 % (11/15) og 25 % (2/8) av pasientene med henholdsvis < 10 ganger, 10 til 40 ganger og > 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. I tillegg ble det observert virologisk respons hos 91 % (21/23), 71 % (15/21) og 33 % (2/6) av pasientene som hadde hhv 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 av mutasjonene i HIV-proteasen nevnt ovenfor i HIV-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for

lopinavir. Siden disse pasientene ikke tidligere hadde fått Kaletra eller efavirenz, kan responsen delvis tilskrives den antivirale aktiviteten til efavirenz, spesielt hos pasienter som hadde kraftig lopinavirresistent virus. Studien omfattet ingen kontrollgruppe med pasienter som ikke fikk Kaletra.

Kryssresistens

Aktiviteten til andre proteasehemmer mot kulturer som har utviklet økende resistens mot lopinavir etter behandling med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter: nærvær av kryssresistens mot andre proteasehemmere ble analysert i 18 tilbakefallskulturer som hadde vist resistensutvikling mot lopinavir i løpet av 3 fase II og en fase III studie med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter. Median økning i IC_{50} for lopinavir for disse 18 kulturene ved baseline og tilbakefall var henholdsvis 6,9 og 63 ganger, sammenlignet med villtype virus. Vanligvis hadde tilbakefallskulturene beholdt (hvis kryssresistens ved baseline) eller utviklet signifikant kryssresistens mot indinavir, sakinavir og atazanavir. Beskjedne reduksjoner i amprenaviraktivitet ble observert med en gjennomsnittlig økning i IC_{50} fra 3,7 til 8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene. Kulturene beholdt følsomhet mot tipranavir med en median økning i IC_{50} fra 1,9 til 1,8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene, sammenlignet med villtype virus. Se preparatomtalen for Aptivus for ytterligere informasjon om bruken av tipranavir, inkludert genotypiske responsindikatorer, ved behandling av lopinavirresistent HIV-1-infeksjon.

Kliniske resultater

Effekten av Kaletra (i kombinasjon med andre antiretrovirale midler) på biologiske markører (plasma HIV-RNA-nivåer og CD4+ T-celle$_4$ tall) har blitt undersøkt i kontrollerte studier av Kaletra med 48 ti 360 ukers varighet.

Til voksne

Pasienter uten tidligere antiretroviral behandling

M98-863 var en randomisert dobbeltblindet studie av 653 antiretroviral-naive pasienter som ble behandlet med Kaletra (400/100 mg to ganger daglig) sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre ganger daglig) pluss stavudin og lamivudin. Gjennomsnittlig CD_4 baselinecelletall var 259 celler/mm^3 (fra 2 til 949 celler/mm^3) og gjennomsnittet for baseline plasma HIV-1-RNA var 4,9 log_{10} kopier/ml (fra 2,6 til 6,8 log_{10} kopier/ml).

Tabell 1

Resultat ved uke 48: Studie M98-863		
	Kaletra (N=326)	**Nelfinavir (N=327)**
HIV RNA < 400 kopier/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kopier /ml*†	67 %	52 %
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	207	195

* intent-to-treat analysen hvor pasienter med manglende verdier betraktes som virologisk svikt
† p<0.001

113 pasienter behandlet med nelfinavir og 74 pasienter behandlet med lopinavir/ritonavir hadde HIV RNA høyere enn 400 kopier/ml under behandling, fra uke 24 til og med uke 96. Av disse kunne isolater fra 96 nelfinavirbehandlede og 51 lopinavir/ritonavir-behandlede pasienter tas ut til resistenstesting. Nelfinavirresistens, definert som nærvær av D30N eller L90M mutasjon i protease, ble observert hos 41 av 96 (43 %) pasienter. Lopinavirresistens, definert som nærvær av primære eller aktive sete-mutasjoner i protease (se over) ble ikke observert hos noen av de 51 pasientene. Manglende resistens mot lopinavir ble bekreftet av fenotypisk bestemmelse.

M05-730-studien var en randomisert, åpen, multisenterstudie som sammenlignet behandling med

Kaletra 800/200 mg en gang daglig pluss tenofovir DF og emtricitabin mot Kaletra 400/100 mg to ganger daglig pluss tenofovir DF og emtricitabin hos 664 antiretroviral behandlingsnaive pasienter. Resultatene fra denne studien er kanskje ikke helt ekstrapolerbare når andre legemiddelregimer brukes i bunn sammen med Kaletra, med tanke på farmakokinetisk interaksjon mellom Kaletra og tenofovir (se pkt. 4.5). Pasientene ble randomiserte i en 1:1 ratio til enten Kaletra 800/200 mg en gang daglig (n = 333) eller Kaletra 400/100 mg to ganger daglig (n = 331). Ytterligere fordeling i hver gruppe var 1:1 (tablett mot myk kapsel). Pasientene fikk enten tablett- eller myk kapselformulering i 8 uker. Deretter fikk alle pasientene tablett en gang daglig eller to ganger daglig i resten av studien. Pasientene fikk emtricitabin 200 mg en gang daglig og tenofovir DF 300 mg en gang daglig. Det ble vist at dosering én gang daglig ikke var dårligere, etter protokollens definisjon, sammenlignet med dosering to ganger daglig hvis den nedre grensen av 95 % konfidensintervallet for forskjellen i andel responderende pasienter (én gang daglig minus to ganger daglig) utelukket -12 % i uke 48. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 39 år (fra 19 til 71 år), 75 % var kaukasiske og 78 % var menn. Gjennomsnittlig baseline til CD4+ T-celletall var 216 celler/mm^3 (fra 20 til 775 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline til plasma HIV-1-RNA var 5,0 $\log_{10}$ kopier/ml (fra 1,7 til 7,0 $\log_{10}$ kopier/ml).

Tabell 2

Virologisk respons hos studiepasienter i uke 48 og uke 96						
	Uke 48			**Uke 96**		
	QD	**BID**	**Forskjell [95 % CI]**	**QD**	**BID**	**Forskjell [95 % CI]**
NC= Svikt	257/333 (77,2 %)	251/331 (75,8 %)	1,3 % [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9 %)	229/331 (69,2 %)	-4,3 % [-11,5, 2,8]
Observerte data	257/295 (87,1 %)	250/280 (89,3 %)	-2,2 % [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4 %)	229/248 (92,3 %)	-4,9 % [-10,2, 0,4]
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	186	198		238	254	

Til og med uke 96 var resultater fra genotypisk resistenstesting tilgjengelig fra 25 pasienter i QD gruppen og 26 pasienter i BID gruppen som hadde ufullstendig virologisk respons. Ingen pasienter i QD gruppen utviklet lopinavirresistens, og 1 pasient i BID gruppen som hadde signifikant proteasehemmerresistens ved baseline utviklet i tillegg lopinavirresistens i løpet av studien.

Opprettholdt virologisk respons på Kaletra (kombinert med nukleosid/nukleotid revers-transkriptasehemmere) er også observert i en mindre fase II-studie (M97-720) i løpet av 360 ukers behandling. Fra begynnelsen av var det 100 pasienter som ble behandlet med Kaletra i studien (inkludert 51 pasienter som fikk 400/100 mg to ganger daglig og 49 pasienter som enten fikk 200/100 mg to ganger daglig eller 400/200 mg to ganger daglig). Alle pasientene ble satt på åpen behandling med Kaletra 400/100 mg to ganger daglig mellom uke 48 og uke 72. 39 pasienter (39 %) avbrøt studien, inkludert 16 (16 %) som avbrøt på grunn av bivirkninger, hvorav ett tilfelle var relatert til dødsfall. 61 pasienter fullførte studien (35 pasienter fikk den anbefalte dosen på 400/100 mg to ganger daglig gjennom hele studien).

Tabell 3

Resultater ved uke 360: Studie M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kopier/ml	61 %
HIV RNA < 50 kopier /ml	59 %
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	501

I løpet av 360 ukers behandling ble genotypisk analyse av virale isolater vellykket gjennomført hos 19 av 28 pasienter med bekreftet HIV RNA høyere enn 44 kopier/ml og viste ingen primære eller aktive sete-mutasjoner i protease (aminosyrer i posisjonene 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eller fenotypisk resistens mot proteasehemmer.

Pasienter med tidligere antiretroviral behandling

M06-802 var en randomisert, åpen studie som sammenliknet sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet mellom dosering én gang daglig og to ganger daglig med lopinavir/ritonavir tabletter hos 599 pasienter med målbar viral belastning mens de mottok vanlig antiviral behandling. Pasientene hadde ikke stått på tidligere behandling med lopinavir/ritonavir. De ble randomisert i en 1:1-ratio til å motta enten lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang daglig (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig (n = 299). Pasientene fikk minst to nukleosid/nukleotid reverstranskriptasehemmere selektert av utprøveren. Den utvalgte populasjonen var moderat erfaren når det gjelder tidligere bruk av proteinasehemmere, hvor mer enn halvparten av pasientene ikke hadde brukt proteinasehemmere tidligere, og omtrent 80 % av pasientene hadde en virusstamme med færre enn 3 proteasehemmermutasjoner. Gjennomsnittsalderen på utvalgte pasienter var 41 år (spenn: 21 til 73); 51 % var kaukaiske og 66 % var menn. Gjennomsnittlig baseline CD4+ T-celletall var 254 celler/mm^3 (spenn: 4 til 952 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline plasma HIV-1-RNA var 4,3 log_{10} kopier/ml (spenn: 1,7 til 6,6 log_{10} kopier/ml). Rundt 85 % av pasientene hadde en viral belastning på <100.000 kopier/ml.

Tabell 4

Virologisk respons hos studiepasienter i uke 48 i studie 802			
	QD	**BID**	**Forskjell [95 % CI]**
NC= Svikt	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %, 11,1 %]
Observerte data	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %, 11,9 %]
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	135	122	

Til og med uke 48 var genotypisk resistenstesting tilgjengelig fra 75 pasienter i QD gruppen og 75 pasienter i BID gruppen som hadde ufullstendig virologisk respons. I QD gruppen viste 6 av 75 (8 %) pasienter nye primære proteasehemmermutasjoner (kodon 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), det viste også 12 av 77 (16 %) av pasientene i BID gruppen).

Pediatrisk anvendelse

M98-940 var en åpen studie av en flytende oppløsning Kaletra til 100 antiretroviral-naive (44 %) og -erfarne (56 %) pediatriske pasienter. Alle pasientene var ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive. Pasientene ble randomisert til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m^2 eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m^2. Naive pasienter fikk også nukleosid reverstranskriptasehemmere. Erfarne pasienter fikk nevirapin pluss opp til to nukleosid reverstranskriptasehemmere. Sikkerhet, effekt og farmakokinetiske profiler for de to regimene med ulike doser ble evaluert etter 3 ukers behandling for hver pasient. Deretter fortsatte alle pasientene med dosen 300/75 mg per m^2. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 5 år (fra 6 måneder til 12 år). 14 pasienter var under 2 år og 6 pasienter var ett år eller yngre. Gjennomsnittlig CD4+ T_4 celletall ved baseline var 838 celler/mm^3 og baseline plasma HIV-1-RNA 4,7 log_{10} kopier/ml.

Tabell 5

Resultater ved uke 48: Studie M98-940		
	Antiretroviral naive (N=44)	**Antiretroviral erfarne (N=56)**
HIV RNA < 400 kopier/ml	84 %	75 %
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	404	284

KONCERT/PENTA 18 er en prospektiv multisenter, randomisert, åpen studie som undersøkte farmakokinetisk profil, effekt og sikkerhet ved dosering to ganger daglig versus én gang daglig med lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter dosert basert på vekt som del av antiretroviral kombinasjonsbehandling (cART) hos virologisk undertrykte HIV-1 infiserte barn (n=173). Barna var kvalifiserte da de var i alderen < 18 år, ≥ 15 kg i vekt som fikk cART som inkluderte lopinavir/ritonavir, HIV-1 ribonukleinsyre (RNA) < 50 kopier/ml i minst 24 uker og i stand til å svelge tabletter. Ved uke 24 var effekt og sikkerhet med dosering to ganger daglig (n=87) hos den pediatriske populasjonen gitt lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter konsistent med effekt og sikkerhetsfunnene i tidligere studier hos voksne og barn gitt lopinavir/ritonavir to ganger daglig. Prosentandelen av pasienter som oppnådde HIV-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 24 var lavere hos de pediatriske pasientene som fikk lopinavir/ritonavir tabletter én gang daglig (88,2 %) enn hos pasientene som fikk dosering to ganger daglig (96,6 %, p = 0,040), hovedsakelig på grunn av lavere etterlevelse i gruppen som fikk dosering én gang daglig. Data på effekt som favoriserer behandlingsregime to ganger daglig forsterkes ved en differensial i farmakokinetiske parametre som signifikant favoriserer to ganger daglig behandlingsregime (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lopinavir sammen med ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne frivillige og hos HIV-infiserte pasienter. Det ble ikke observert noen betydelige forskjeller mellom de to gruppene. Lopinavir blir i all vesentlighet fullstendig metabolisert av CYP3A. Ritonavir hemmer metabolismen av lopinavir, og øker dermed plasmanivåene til lopinavir. I alle studier gir administrering av 400/100 mg Kaletra to ganger daglig en gjennomsnittlig steady-state lopinavirplasmakonsentrasjon 15 til 20 ganger høyere enn for ritonavir hos HIV-infiserte pasienter. Ritonavirplasmanivåene er mindre enn 7 % av de som ble oppnådd etter en ritonavirdose på 600 mg to ganger daglig. Lopinavirs *in vitro* antiviral EC_{50} er ca. 10 ganger lavere enn for ritonavir. Kaletras antivirale aktivitet skyldes derfor lopinavir.

Absorpsjon
Gjentatt dosering med 400/100 mg Kaletra to ganger daglig i 2 uker uten måltidsrestriksjoner ga en gjennomsnittlig ± SD maksimal lopinavirplasmakonsentrasjon (C_{max}) på 12,3 ± 5,4 mikrog/ml som inntraff ca. 4 timer etter inntak. Gjennomsnittlig steady-state-konsentrasjon før morgendosen var 8,1 ± 5,7 mikrog/ml. Lopinavir AUC lå i gjennomsnitt på 113,2 ± 60,5 mikrog•time/ml med et doseringsintervall på 12 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten for lopinavir sammen med ritonavir hos mennesker er ikke fastlagt.

Effektene av mat på oral absorpsjon
Administrasjon av en enkeldose Kaletra tabletter på 400/100 mg under ikke-fastende forhold (høyt fettinnhold, 872 kcal, 56 % fra fett) sammenlignet med fastende tilstand var ikke assosiert med noen signifikante endringer i C_{max} og AUC_{inf}. Derfor kan Kaletra tabletter tas med eller uten mat. Kaletra tabletter har også vist mindre farmakokinetiske forandringer under all slags måltider sammenlignet med Kaletra myke kapsler.

Fordeling
Ved steady state er lopinavir ca. 98 - 99 % bundet til serumproteiner. Lopinavir bindes både til surt alfa-1-glykoprotein (AAG) og albumin, men det har høyere affinitet for AAG. Ved steady state forblir lopinavir-proteinbindingen konstant for de observerte konsentrasjonene etter en dose på 400/100 mg to ganger daglig, og er lik for friske frivillige og HIV-positive pasienter.

Biotransformasjon
Eksperimenter *in vitro* med humane levermikrosomer indikerer at lopinavir først og fremst gjennomgår oksideringsmetabolisme. Lopinavir blir i høy grad metabolisert av levercytokrom P450-systemet, nesten utelukkende av isozymet CYP3A. Ritonavir er en potent CYP3A-hemmer som hemmer metabolismen av lopinavir og dermed øker lopinavirs plasmanivåer. En ^{14}C-lopinavirstudie på mennesker viste at 89 % av plasmaradioaktiviteten etter en enkel dose Kaletra på 400/100 mg skyldtes den aktive modersubstansen. Minst 13 oksidative lopinavirmetabolitter er identifisert hos mennesker. Det epimere 4-okso- og 4-hydroksymetabolittparet omfatter de viktigste metabolittene med antiviral aktivitet, men utgjør bare små mengder av den totale radioaktiviteten i plasma. Ritonavir har vist seg å indusere metabolske enzymer, som resulterer i induksjon av dets egen metabolisme og sannsynligvis induksjon av lopinavirmetabolisme. Konsentrasjoner av lopinavir før dosering avtar over tid ved gjentatt dosering og stabiliseres etter ca. 10 dager til 2 uker.

Eliminasjon
Etter en dose på 400/100 mg ^{14}C-lopinavir/ritonavir gjenfinnes ca. 10,4 ± 2,3 % og 82,6 ± 2,5 % av en administrert dose av ^{14}C-lopinavir i henholdsvis urin og feces. Av uendret lopinavir gjenfinnes henholdsvis 2,2 % og 19,8 % av den administrerte dosen i urin og feces. Etter gjentatt dosering blir mindre enn 3 % av lopinavirdosen utskilt uendret i urinen. Lopinavirs effektive (topp til bunn) halveringstid over et doseringsintervall på 12 timer var i gjennomsnitt 5 - 6 timer, og lopinavirs tilsynelatende orale clearance (CL/F) er 6 til 7 l/time.

Dosering en gang daglig: farmakokinetikken til Kaletra en gang daglig ble vurdert hos HIV-infiserte antiretroviral behandlingsnaive pasienter. Kaletra 800/200 mg ble administrert sammen med emtricitabin 200 mg og tenofovir DF 300 mg som del av et regime med dosering en gang daglig. Gjentatt dosering med 800/200 mg Kaletra en gang daglig i 2 uker uten måltidsrestriksjoner (n = 16) ga en gjennomsnittlig ± SD maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av lopinavir på 14,8 ± 3,5 mikrog/ml, ca. 6 timer etter inntak. Gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon før morgendose (trough-konsentrasjon) var 5,5 ± 5,4 mikrog/ml. Gjennomsnittlig lopinavir AUC over en 24 timers doseintervall var i gjennomsnitt 206,5 ± 89,7 mikrog•time/ml.

Sammenlignet med BID-regimet var dosering en gang daglig forbundet med en reduksjon i C_{min}/C_{trough}-verdier på ca. 50 %.

Spesielle pasientgrupper

Pediatriske pasienter
Det er begrensede farmakokinetiske data på barn under 2 år. 53 pediatriske pasienter, fra 6 måneder til 12 år, som fikk 300/75 mg/m^2 Kaletra mikstur to ganger daglig og 230/57,5 mg/m^2 to ganger daglig har blitt undersøkt farmakokinetisk. Gjennomsnittlig lopinavir steady state AUC, C_{max} og C_{min} var henholdsvis 72,6 ± 31,1 mikrog•time/ml, 8,2 ± 2,9 mikrog/ml og 3,4 ± 2,1 mikrog/ml etter 230/57,5 mg/m^2 Kaletra mikstur to ganger daglig uten nevirapin (n=12), og henholdsvis 85,8 ± 36,9 mikrog•time/ml, 10,0 ± 3,3 og 3,6 ± 3,5 mikrog/ml etter 300/75 mg/m^2 to ganger daglig med nevirapin (n=12). Regimet på 230/57,5 mg/m^2 to ganger daglig uten nevirapin og 300/75 mg/m^2 to ganger daglig med nevirapin ga lopinavir-plasmakonsentrasjoner som hos voksne pasienter som fikk regimet 400/100 mg to ganger daglig uten nevirapin.

Kjønn, rase og alder
Kaletras farmakokinetikk har ikke blitt undersøkt hos eldre. Ingen alders- eller kjønnsrelaterte farmakokinetiske forskjeller har blitt observert hos voksne pasienter. Farmakokinetiske forskjeller i forhold til rase er ikke fastlagt.

Graviditet og etter fødsel (postpartum)
I en åpen farmakokinetisk studie fikk12 HIV-infiserte gravide kvinner, som var mindre enn 20 uker i svangerskapet og på antiretroviral kombinasjonsterapi i utgangspunktet, lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (to 200/50 mg tabletter) to ganger daglig opp til svangerskapsuke 30. Ved svangerskapsuke 30 ble dosen økt til 500/125 mg (to 200/50 mg tabletter pluss en 100/25 mg tablett) to ganger daglig inntil to uker etter fødsel. Plasmakonsentrasjoner av lopinavir ble målt over fire 12-timers perioder i løpet av andre trimester (svangerskapsuke 20-24), tredje trimester før doseøkning (svangerskapsuke 30), tredje trimester etter doseøkning (svangerskapsuke 32) og ved 8 uker etter fødsel. Doseøkningen resulterte ikke i en signifikant økning av lopinavir plasmakonsentrasjon.

I en annen åpen farmakokinetisk studie fikk 19 HIV-infiserte gravide kvinner lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig som antiretroviral kombinasjonsterapi under graviditeten fra før unnfangelsen. En rekke blodprøver ble samlet inn før dosering (pre-dose) og ved intervaller som gikk over 12 timer i andre trimester og tredje trimester, ved fødsel og ved 4-6 uker etter fødsel (hos kvinnene som fortsatte behandlingen etter fødsel) for farmakokinetiske analyser av total og ubundet nivåer av lopinavir plasmakonsentrasjon.

Farmakokinetiske data fra HIV-1 infiserte gravide kvinner som fikk lopinavir/ritonavir 400/100 mg tabletter to ganger daglig er vist i tabell 6 (se pkt. 4.2).

Tabell 6

Gjennomsnittlig (% CV) steady-state farmakokinetiske parametere av lopinavir hos HIV-infiserte gravide kvinner			
Farmakokinetisk parameter	**Andre trimester n = 17***	**Tredje trimester n = 23**	**Postpartum n = 17****
AUC_{0-12} mikrog•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C_{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
$C_{pre-dose}$ mikrog /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C_{max} ** n = 16 for $C_{pre-dose}$			

Nyresvikt
Farmakokinetikken har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nyresvikt, men siden den renale utskillelsen av lopinavir er ubetydelig, forventes ikke noen reduksjon i kroppens totale utskillelse hos pasienter med nyresvikt.

Leversvikt
Steady state farmakokinetiske parametere for lopinavir hos HIV-infiserte pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ble sammenlignet med parametrene hos HIV-infiserte pasienter med

normal leverfunksjon i en studie med gjentatt dosering med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig. En begrenset økning i total lopinavirkonsentrasjon på omtrent 30 % ble sett, men er ikke forventet å ha klinisk betydning (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering til gnagere og hunder identifiserte de viktigste målorganer som lever, nyre, skjoldbruskkjertel, milt og røde blodceller i sirkulasjon. Leverforandringer omfattet cellulær hevelse med fokal degenerasjon. Eksponeringen som fremkalte disse endringene var sammenlignbar, eller lå under, eksponeringen pasienter ble utsatt for, men dosene til dyr var mer enn 6 ganger høyere enn anbefalt klinisk dose. Mild nyretubulær degenerasjon var begrenset til mus som ble utsatt for minst to ganger anbefalt dose til mennesker. Hos rotter og hunder ble ikke nyrene påvirket. Redusert serumtyroksin førte til økt frigjøring av TSH (tyrotropin) med påfølgende follikulær cellehypertrofi i skjoldbruskkjertelen hos rotter. Disse endringene var reversible ved seponering av virkestoff og var fraværende hos mus og hunder. Coombs-negativ anisocytose og poikilocytose ble observert hos rotter, men ikke hos mus og hunder. Forstørret milt med histiocytose ble sett hos rotter, men ikke hos andre arter. Serumkolesterol ble høyere hos gnagere, men ikke hos hunder. Triglyserider ble høyere bare hos mus.

I *in vitro* undersøkelser ble klonede humane kardiale kaliumkanaler (HERG) hemmet med 30 % ved de høyeste testede konsentrasjonene av lopinavir/ritonavir svarende til lopinavireksponering på 7 ganger totale og 15 ganger frie maksimale plasmanivåer oppnådd hos mennesker ved maksimal anbefalt terapeutisk dose. I motsetning til dette viste tilsvarende konsentrasjoner av lopinavir/ritonavir ingen repolariseringsforsinkelse i kaninhjerte-Purkinjefibre. Lavere konsentrasjoner av lopinavir/ritonavir ga ikke signifikant kalium (HERG) strømblokade. Vevsdistribusjonsstudier utført med lopinavir hos rotter indikerer ikke signifikant retensjon av virkestoff i hjertevev. 72 timers AUC i hjerte var ca. 50 % av målt plasma AUC. Det er derfor rimelig å anta at lopinavirnivåer i hjertet ikke vil være signifikant høyere enn i plasma.

Hos hunder har det blitt observert iøyenfallende U-bølger på elektrokardiogram i forbindelse med forlenget PR-intervall og bradykardi. Det antas at dette skyldes elektrolyttforstyrrelse.

Den kliniske relevans av disse data er ukjent, men potentielle kardiale virkninger av legemiddelet hos mennesker kan ikke utelukkes (se også pkt. 4.4 og 4.8).

Hos rotter ble det observert embryoføtotoksisitet (abort, redusert føtal levedyktighet, redusert føtal kroppsvekt, økt hyppighet av misdannelser i skjelettet) og postnatal utviklingstoksisitet (færre overlevende unger) ved toksiske doser hos moren. Den systemiske eksponeringen for lopinavir/ritonavir ved doser toksiske for mordyr og fosterutvikling var lavere enn ved den beregnede terapeutiske eksponering hos mennesker.

Langtidsstudier av karsinogenisitet av lopinavir/ritonavir i mus viste en ikke-gentoksisk, mitogen induksjon av levertumorer, som generelt antas å ha liten relevans for mennesker.

Karsinogenisitetsstudier i rotter viste ingen funn av tumorer. Lopinavir/ritonavir var ikke mutagent eller klastogent i en rekke forsøk *in vitro* og *in vivo*, inklusive Ames bakterielle reversmutasjonstest, muselymfomtest, musemikronukleustest og kromosomavvikstest i lymfocytter fra mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

<u>Tablettinnhold:</u>
kopovidon
sorbitanlaurat
silika, kolloidal vannfri

natriumstearylfumarat

Filmdrasjering:
hypromellose
titandioksid
makrogoler type 400 (polyetylenglykol 400)
hydroksypropylcellulose
talkum
silika, kolloidal vannfri
makrogoler type 3350 (polyetylenglykol 3350)
gult jernoksid (E172)
polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høytettehetspolyetylen (HDPE)-bokser med propylenkork. Hver boks inneholder 120 tabletter.
To pakningsstørrelser er tilgjengelige:
– 1 boks à 120 tabletter
– Multipakning som inneholder 360 (3 bokser à 120) filmdrasjerte tabletter

Blisterpakninger – blistere av polyvinylklorid (PVC) med bakside av fluorpolymerfolie
To pakningsstørrelser er tilgjengelige:
– Eske med 120 filmdrasjerte tabletter
– Multipakning som inneholder 120 (3 esker à 40) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/004
EU/1/01/172/005
EU/1/01/172/007
EU/1/01/172/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2001
Dato for siste fornyelse: 20. mars 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Kaletra filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lopinavir i kombinasjon med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Svak gul stemplet med [Abbott logo] og "KC".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kaletra er indisert til behandling av humant immunsviktvirus (HIV-1) infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler hos voksne, ungdommer og barn over 2 år.

Valget av Kaletra for behandling av proteasehemmererfarne HIV-1-smittede pasienter må baseres på individuell testing av viral resistens og tidligere behandling av pasientene (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kaletra må foreskrives av leger som har erfaring med behandling av HIV-infeksjoner.

Kaletra tabletter må svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Dosering

Voksne og ungdom
Anbefalt standarddosering av Kaletra tabletter er 400/100 mg (to 200/50 mg) tabletter to ganger daglig som kan tas sammen med eller utenom måltid. I tilfeller hvor dosering én gang daglig blir vurdert som nødvendig ved oppfølging av pasienten, kan Kaletra tabletter gis som 800/200 mg (fire 200/50 mg tabletter) 1 gang daglig med eller utenom måltid til voksne pasienter. Doseringen én gang daglig bør begrenses til voksne pasienter som kun har meget få proteasehemmerrelaterte mutasjoner (dvs. færre enn 3 proteasehemmermutasjoner på linje med resultater fra kliniske studier, se pkt 5.1 for full beskrivelse av populasjonen), og man bør ta høyde for risikoen for svakere vedvarende virushemming (se pkt. 5.1) og høyere risiko for diaré (se pkt. 4.8) i forhold til anbefalt standardosering to ganger daglig. En mikstur er tilgjengelig for pasienter som ikke kan svelge. Det henvises til preparatomtalen for Kaletra mikstur for doseringsveiledning.

Pediatrisk populasjon (fra 2 år og oppover)
Voksendose med Kaletra tabletter (400/100 mg to ganger daglig) kan brukes til barn over 40 kg eller som har kroppsoverflate (BSA)* større enn 1,4 m^2. For barn som veier mindre enn 40 kg eller har kroppsoverflate (BSA) mellom 0,5 og 1,4 m^2 og er i stand til å svelge tabletter vises til veiledende doseringstabell under. For barn som ikke kan svelge tabletter, se preparatomtalen for Kaletra mikstur. Basert på begrensede data som er tilgjengelige, skal ikke Kaletra administreres én gang daglig hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.1).

Før forskriving av Kaletra 100/25 mg tabletter bør det vurderes om spedbarn og små barn kan svelge hele tabletter. Hvis barn ikke kan, på pålitelig vis, svelge Kaletra tabletter bør Kaletra mikstur forskrives.

Følgende tabell inneholder doseringsveiledning for Kaletra 100/25 mg tabletter basert på kroppsvekt og kroppsoverflate (BSA).

Doseringsveiledning for barn uten samtidig bruk av efavirenz eller nevirapin*		
Vekt (kg)	Kroppsoverflate (m^2)	Anbefalt antall 100/25 mg tabletter to ganger daglig
15 til 25	≥ 0,5 til < 0,9	2 tabletter (200/50 mg)
> 25 til 35	≥ 0,9 til < 1,4	3 tabletter (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletter (400/100 mg)

*doseanbefalinger basert på vekt er basert på begrensede data

Hvis det passer bedre for pasienten kan Kaletra 200/50 mg tabletter gis alene eller i kombinasjon med Kaletra 100/25 tabletter for å oppnå anbefalte doser.

* Kroppsoverflate (Body surface area, BSA) kan regnes ut på følgende måte:

BSA (m^2) = √(Høyde (cm) x vekt (kg) / 3600)

Barn under 2 år
Sikkerhet og effekt av Kaletra hos barn under 2 år er ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefaliger kan gis.

Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapin

Følgende tabell inneholder doseringsveiledning for Kaletra 100/25 mg tabletter basert på BSA brukt i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin hos barn.

Doseringsveiledning for barn med samtidig bruk av efavirenz eller nevirapin	
Kroppsoverflate (m^2)	Anbefalt antall 100/25 mg tabletter to ganger daglig
≥ 0,5 til < 0,8	2 tabletter (200/50 mg)
≥ 0,8 til < 1,2	3 tabletter (300/75 mg)
≥ 1,2 til < 1,4	4 tabletter (400/100 mg)
≥ 1,4	5 tabletter (500/125 mg)

Hvis det passer bedre for pasienten kan Kaletra 200/50 mg tabletter gis alene eller i kombinasjon med Kaletra 100/25 tabletter for å oppnå anbefalte doser.

Nedsatt leverfunksjon
Hos HIV-infiserte pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, er det observert en økning i lopinavirkonsentrasjonen på omtrent 30 %, men dette er ikke forventet å ha klinisk betydning (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelige fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kaletra må ikke gis til disse pasientene (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Siden den renale utskillelsen av lopinavir og ritonavir er ubetydelig, forventes det ikke økte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nyresvikt. Siden lopinavir og ritonavir i høy grad er

proteinbundet, er det usannsynlig at de vil kunne fjernes i noen vesentlig grad gjennom hemodialyse eller peritonealdialyse.

Graviditet og etter fødsel (postpartum)

- Ingen dosejustering er nødvendig for lopinavir/ritonavir under graviditet eller etter fødsel.
- Administrasjon en gang daglig av lopinavir/ritonavir anbefales ikke for gravide kvinner på grunn av mangel på farmakokinetiske og kliniske data.

Administrasjonsmåte

Kaletra tabletter administreres oralt og må svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses. Kaletra tabletter kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer cytokrom P450 isoform CYP3A. Kaletra må ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Dette gjelder blant annet følgende legemidler:

Legemiddelklasse	**Legemiddel i klassen**	**Forklaring**
Økt nivå av samtidig brukt legemiddel		
Alfa$_1$-adrenoreseptor-antagonister	Alfuzosin	Økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin som kan gi alvorlig hypotensjon. Samtidig bruk av alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron	Økt plasmakonsentrasjon av amiodaron, og dermed økt risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger.
Antibiotika	Fusidinsyre	Økt plasmakonsentrasjon av fusidinsyre. Samtidig bruk av fusidinsyre er kontraindisert ved dermatologiske infeksjoner (se pkt. 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Økte plasmakonsentrasjoner av astemizol og terfenadin, og dermed økt risiko for alvorlige arytmier fra disse legemidlene.
Antipsykotika / Nevroleptika	Pimozid	Økt plasmakonsentrasjon av pimozid, og dermed økt risiko for alvorlige hematologiske abnormaliteter eller andre andre alvorlige bivirkninger forårsaket av dette legemidlet.
	Kvetiapin	Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin som kan føre til koma. Samtidig bruk av kvetiapin er kontraindisert (se pkt. 4.5).
Ergotalkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Økte plasmakonsentrasjoner av ergotderivater som fører til akutt ergottoksisitet, inkludert vasospasmer og iskemi.
Motilitetsregulerende legemiddel	Cisaprid	Økt plasmakonsentrasjon av cisaprid, og dermed, økt risiko for alvorlige arytmier forårsaket av dette legemidlet.
HMG Co-A-reduktasehemmer	Lovastatin, simvastatin	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin and simvastatin, og dermed økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Fosfodiesterase-hemmere (PDE5-hemmere)	Avanafil	Økt plasmakonsentrasjon av avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
	Sildenafil	Bare kontraindisert når brukt til behandling av lungearteriehypertensjon (PAH). Økt plasmakonsentrasjon av sildenafil, og dermed økt potensiale for sildenafilrelaterte bivirkninger (som inkluderer hypotensjon og synkope). Se pkt. 4.4 og pkt. 4.5 for samtidig bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon.
	Vardenafil	Økt plasmakonsentrasjon av vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sedativa / hypnotika	Oralt midazolam, triazolam	Økte plasmakonsentrasjoner av oralt midazolam og triazolam, og dermed økt risiko for ekstrem sedasjon og respiratorisk depresjon forårsaket av disse legemidlene. Se pkt. 4.5 for forsiktighetsregler ved parenteralt administrert midazolam.
Redusert nivå av lopinavir / ritonavir		
Urtemidler / naturlegemidler	Johannesurt	Urtemidler/naturlegemidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*, prikkperikum) på grunn av risiko for reduserte plasmakonsentrasjoner og redusert klinisk effekt av lopinavir og ritonavir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med andre sykdomstilstander

Nedsatt leverfunksjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av Kaletra hos pasienter med alvorlige underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Kaletra er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Pasienter med kronisk hepatitt B, C som får kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk hepatitt, har en økt forekomst av leverfunksjonsforandringer ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp deretter i henhold til vanlig praksis. Ved tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller seponering av behandlingen vurderes.

Forhøyede transaminaser med eller uten forhøyet bilirubinnivå har blitt rapportert i HIV-1 mono-infiserte og hos personer som har blitt behandlet for post-eksponeringsprofylakse så tidlig som 7 dager etter oppstart av lopinavir/ritonavir i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. I noen tilfeller var den nedsatte leverfunksjonen alvorlig.

Hensiktsmessige laboratorietester bør utføres før behandlingen med lopinavir/ritonavir settes i gang og tett overvåkning bør utføres under behandlingen.

Nedsatt nyrefunksjon
Siden den renale utskillelsen av lopinavir og ritonavir er ubetydelig, forventes det ikke økte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nyresvikt. Siden lopinavir og ritonavir i høy grad er proteinbundet, er det usannsynlig at de vil kunne fjernes i noen vesentlig grad under hemodialyse eller peritonealdialyse.

Hemofili
Det har vært rapportert tilfeller av økt blødningstendens med spontane bloduttredelser på huden og leddblødninger hos pasienter med hemofili type A og B som blir behandlet med proteasehemmere. Til noen pasienter ble det gitt ytterligere faktor VIII. I mer enn halvparten av tilfellene fortsatte behandlingen med proteasehemmere eller den ble gjenopptatt hvis behandlingen var seponert. Det kan være en mulig årsakssammenheng selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Pasienter med hemofili må derfor gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningstendens.

Pankreatitt
Det har blitt rapportert om tilfeller av pankreatitt hos pasienter som får Kaletra, også hos dem som utviklet hypertriglyseridemi. I de fleste av disse tilfellene hadde pasientene hatt en forhistorie med pankreatitt og/eller sammenfallende behandling med andre legemidler som er forbundet med pankreatitt. Markert triglyseridstigning er en risikofaktor i forhold til å utvikle pankreatitt. Pasienter med fremskreden HIV-sykdom kan risikere stigning i triglyserider og pankreatitt.

Pankreatitt må vurderes hvis det oppstår kliniske symptomer (kvalme, oppkast, buksmerter) eller hvis det forekommer abnormiteter i laboratorieverdier (f.eks. økt serumlipase- eller –amylaseverdier) som kan tyde på pankreatitt. Pasienter som viser slike tegn eller symptomer må vurderes, og behandling med Kaletra må stoppes hvis diagnosen pankreatitt stilles (se pkt. 4.8).

Immunt reaktiveringssyndrom
Hos HIV-infiserte pasienter, som har alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon oppstå for pasientens tidligere asymptomatiske infeksjoner, inkludert opportunistiske patogener og medføre alvorlige kliniske komplikasjoner eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har oftest vært sett innen de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og pneumocystis jiroveci pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør evalueres og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, tyreotoksikose) har også blitt rapportert å forekomme ved immun reaktivering, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose
Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Forlengelse av PR-interval
Lopinavir/ritonavir har forårsaket beskjeden asymptomatisk forlengelse av PR-intervallet hos noen friske, voksne individer. Sjeldne tilfeller med 2. og 3. grads atrioventrikulært blokk hos pasienter med underliggende strukturelle hjertesykdommer og som allerede har overledningsproblemer eller hos pasienter som bruker legemidler som forlenger PR-intervallet (f.eks. verapamil eller atazenavir) har vært rapportert hos pasienter som bruker lopinavir/ritonavir. Kaletra bør brukes med forsiktighet hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

Vekt og metabolske parametre
Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Interaksjoner med legemidler
Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer cytokrom P450 isoform CYP3A. Det er sannsynlig at Kaletra oftest vil øke plasmakonsentrasjonene av legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A. Slike økninger i plasmakonsentrasjonene av legemidler som brukes samtidig med Kaletra kan endre deres terapeutiske virkninger og bivirkninger (se pkt.4.3 og 4.5).

Sterke CYP3A4-hemmere slik som proteasehemmere kan øke eksponeringen for bedakvilin, noe som potensielt kan øke risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. En kombinasjon av bedakvilin sammen med lopinavir/ritonavir bør derfor unngås. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administrering av bedakvilin og lopinavir/ritonavir utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser er anbefalt (se pkt. 4.5 og preparatomtalen for bedakvilin).

Samtidig administrering av delamanid sammen med en sterk CYP3A-hemmer (som lopinavir/ritonavir) kan gi en økning i eksponeringen av delamanidmetabolitt, som har blitt assosiert med forlenget QTc intervall. Dersom samtidig administrering av delamanid og lopinavir/ritonavir er ansett som nødvendig, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid (se pkt. 4.5 og det henvises til preparatomtalen for delamanid).

Samtidig bruk av kolkisin, spesielt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Kaletra med:
- tadalafil, indisert for behandling av lungearteriehypertensjon, er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- fusidinsyre ved osteoartikulære infeksjoner er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- salmeterol er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- rivaroksaban er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Kombinasjon av Kaletra og atorvastatin er ikke anbefalt. Hvis bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig overvåking. Det må også utvises forsiktighet og mindre doser må vurderes hvis Kaletra blir brukt samtidig med rosuvastatin. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

PDE5-hemmere
Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som får Kaletra. Samtidig bruk av Kaletra og disse legemidlene forventes å øke deres konsentrasjon betydelig, og kan medføre bivirkninger som hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av avanafil eller vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av Kaletra og sildenafil forskrevet til behandling av lungearteriehypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Spesiell forsiktighet må utvises når Kaletra og legemidler som er kjent for å indusere forlengelse av QT-intervallet foreskrives, f.eks. klorfeniramin, kinidin, erytromycin og klaritromycin. Kaletra kan medføre økte konsentrasjoner av de legemidlene som er gitt samtidig med Kaletra og derved øke deres kardiale bivirkninger. Det er rapportert om kardiale bivirkninger med Kaletra i prekliniske studier og de potensielle kardiale virkninger av Kaletra kan derfor ikke utelukkes (se pkt. 4.8 og 5.3).

Samtidig administrering av Kaletra med rifampicin anbefales ikke. Rifampicin i kombinasjon med Kaletra kan medføre store reduksjoner i konsentrasjonene av lopinavir og derved redusere den terapeutiske effekten av lopinavir i betydelig grad. Tilstrekkelige mengder av lopinavir/ritonavir kan oppnås ved å gi en høyere dose med Kaletra, men dette er assosiert med en høyere risiko for lever- og gastrointestinal toksisitet. Derfor bør denne kombinasjonen unngås med mindre det er høyst nødvendig (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Kaletra og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4, slik som budesonid, anbefales ikke, med mindre den potensielle nytten av behandlingen oppveier

risikoen for systemiske kortikosteroide effekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

Annet
Kaletra er ingen kur mot HIV-infeksjon eller AIDS. Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer. Nødvendige forholdsregler må tas. Pasienter som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med HIV og AIDS.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer P450 isoform CYP3A *in vitro*. Samtidig bruk av Kaletra og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A, kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av det andre legemidlet og dermed øke eller forlenge dets effekt og bivirkninger. Kaletra hemmer ikke CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 ved klinisk relevante konsentrasjoner (se pkt. 4.3).

Kaletra har vist seg å indusere sin egen metabolisme *in vivo* og å øke biotransformasjonen av enkelte legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-enzymer (inklusive CYP2C9 og CYP2C19) og ved glukuronidering. Dette kan resultere i lavere plasmakonsentrasjoner og potensiell reduksjon i effekten av legemidler som brukes samtidig.

Legemidler som er kontraindisert spesielt på grunn av den forventede betydningen av interaksjon og potensiale for alvorlige bivirkninger, er nevnt under pkt. 4.3.

Hvis ikke noe annet er oppgitt, er alle interaksjonsstudier utført med Kaletra kapsler som gir ca. 20 % lavere eksponering med lopinavir enn 200/50 mg tabletter.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er presentert i tabellen nedenfor.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom Kaletra og samtidig administrerte legemidler er presentert i tabellen nedenfor (økning er vist som "↑", reduksjon som "↓", ingen endring som "↔", en gang daglig som "QD", to ganger daglig som "BID" og tre ganger daglig som "TID").

Hvis ikke annet er angitt, er studier beskrevet nedenfor utført med anbefalt dosering av lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg to ganger daglig).

Samtidig legemiddel etter terapeutisk område	**Effekt på legemiddelnivå** **Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C_{max}, C_{min}** **Interaksjonsmekanisme**	**Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Kaletra**
Antiretrovirale midler		
Nukleosid/Nukleotid reverstranskriptasehemmere (NRTI)		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: Konsentrasjon kan reduseres da Kaletra gir økt glukuronidering.	Klinisk betydning av redusert abakavir- eller zidovudinkonsentrasjon er ukjent.

Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig. Høyere tenofovirkonsentrasjon kan forsterke tenofovirrelaterte bivirkninger, inkludert nyreforstyrrelser.
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI)		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Dosering av Kaletra tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av efavirenz. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (I forhold til 400/100 mg BID gitt alene)	
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Dosering av Kaletra tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av nevirapin. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med nevirapin.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 45% C_{max}: ↓ 30% Lopinavir : AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20% C_{max}: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ (hemming av CYP3A enzymer)	Samtidig bruk av Kaletra med rilpivirin forårsaker en økning i plasmakonsentrasjon av rilpivirin, men dosejustering er ikke nødvendig.
HIV CCR5 – antagonist		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Doseringen av maraviroc bør reduseres til 150 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av Kaletra 400/100 mg to ganger daglig.
Integrasehemmer		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.

Samtidig bruk av andre HIV-proteasehemmere (PI) I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling, anbefales vanligvis ikke kombinasjonsbehandling med to proteasehemmere.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavi konsentrasjon reduseres betydelig.	Samtidig bruk av økte doser av fosamprenavir (1400 mg BID) og lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) hos proteasehermmererfarne pasienter resulterte i høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger og økning i triglyserider med kombinasjonsregimet, uten økning i virologisk effekt, sammenlignet med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig bruk av disse legemidlene er derfor ikke anbefalt. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5 ganger C_{max}: ↓ (i forhold til indinavir 800 mg TID gitt alene) Lopinavir: ↔ (i forhold til historisk sammenligning)	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått.
Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Samtidig bruk av disse legemidlene anbefales ikke.
Syrereduserende midler		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkeltdose)	Ranitidin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
$Alfa_1$-adrenoreseptorantagonister:		
Alfuzosin	Alfuzosin: Pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir, er det forventent at konsentrasjonen av alfuzosin øker.	Samtidig bruk av Kaletra og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3) ettersom risikoen for alfuzosinrelatert toksisitet, inkludert hypotension, kan øke.
Analgetika		
Fentanyl	Fentanyl: Fare for økte bivirkninger (respiratorisk depresjon, sedasjon) pga. høye plasmakonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåkning av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon men også sedasjon) er anbefalt når fentanyl er administrert samtidig med Kaletra.

Antiarytmika		
Digoksin	Digoksin: Plasmakonsentrasjonen kan øke da Kaletra hemmer P-glykoprotein. Det økte digoksinnivået kan avta over tid ved utvikling av Pgp-induksjon.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av digoksinkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt ved samtidig bruk av Kaletra og digoksin. Spesiell forsiktighet bør utvises når Kaletra forskrives til pasienter som bruker digoksin, fordi det forventes at ritonavirs akutte hemmende effekt på Pgp gir en signifikant økning i digoksinnivået. Behandlingsstart med digoksin hos pasienter som allerede bruker Kaletra, medfører sannsynligvis en lavere økning i digoksinkonsentrasjonen enn forventet.
Bepridil, systemisk lidokain og kinidin	Bepridil, systemisk lidokain, kinidin: Konsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk av Kaletra.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av legemiddelkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt.
Antibiotika		
Klaritromycin	Klaritromycin: Moderat økning i klaritromycin AUC forventes pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (KrCl <30 ml/minutt) bør dosereduksjon av klaritromycin vurderes (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises ved bruk av klaritromycin sammen med Kaletra hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
Cytostatika		
De fleste tyrosinkinase-hemmere som dasatinib og nilotinib, vinkristin, vinblastin	De fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, også vinkristin og vinblastin: Fare for økte bivirkninger pga. økte serumkonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåking av toleranse overfor disse cytostatika.
Antikoagulantia		
Warfarin	Warfarin: Konsentrasjonen kan påvirkes ved samtidig bruk av Kaletra pga. CYP2C9-induksjon.	Det anbefales at INR (international normalised ratio) overvåkes.
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg to ganger daglig)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Pga CYP3A og P-gp-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av rivaroksaban og Kaletra kan øke eksponeringen av rivaroksaban som kan øke blødningsrisikoen. Bruk av rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter som allerede bruker Kaletra (se pkt. 4.4).

Antiepileptika		
Fenytoin	Fenytoin: Steady-state-konsentrasjonen ble redusert moderat pga. Kaletras CYP2C9- og CYP2C19-induksjon. Lopinavir: Konsentrasjonen reduseres pga. fenytoins CYP3A-induksjon.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av fenytoin og Kaletra. Fenytoinnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Ved samtidig bruk av fenytoin kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med fenytoin.
Karbamazepin og fenobarbital	Karbamazepin: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming. Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. karbamazepins og fenobarbitals CYP3A-induksjon.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital og Kaletra. Karbamazepin- og fenobarbitalnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med karbamazepin og fenobarbital.
Lamotrigin og Valproat	Lamotrigin: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % Pga. induksjon av lamotrigin-glukuronidering. Valproat: ↓	Pasienter bør monitoreres nøye for en redusert VPA-effekt ved samtid bruk av Kaletra og valproinsyre eller valproat. Oppstart eller seponering av behandling med Kaletra hos pasienter som allerede tar vedlikeholdsdose av lamotrigin: lamotrigindosen må muligens økes ved samtidig bruk av Kaletra, eller reduseres dersom Kaletra seponeres. For å se om dosejustering av lamotrigin er nødvendig bør derfor monitorering av plasmakonsentrasjonen av lamotrigin utføres, spesielt før og i løpet av de 2 første ukene etter oppstart eller seponering av Kaletra. Hos pasienter som allerede bruker Kaletra og som skal starte på lamotrigin: Dosejustering er ikke

		nødvendig om man følger den anbefalte doseopptrappingen til lamotrigin.
Antidepressiva og anxiolytika		
Trazodon enkeltdose (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4 ganger Bivirkningene kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope ble sett etter samtidig bruk av trazodon og ritonavir.	Det er ukjent om kombinasjonen lopinavir/ritonavir gir en lignende økning i trazodoneksponering. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere trazodondose bør vurderes.
Antimykotika		
Ketokonazol og itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.
Vorikonazol	Vorikonazol: Konsentrasjonen kan reduseres.	Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg BID) som i Kaletra, bør unngås, med mindre en nytte/risikovurdering rettferdiggjør bruk av vorikonazol.
Giktmidler:		
Kolkisin, endose (Ritonavir 200 mg to ganger daglig)	Kolkisin: AUC: ↑ 3 ganger C_{maks}: ↑ 1,8 ganger Pga. P-gp- og/eller CYP3A4-hemming forårsaket av ritonavir.	Samtidig bruk av Kaletra og kolkisin er ikke anbefalt på grunn av en potensiell økning i kolkisinrelatert nevromuskulær toksisitet (inkludert rabdomyolyse), spesielt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4).
Antiinfektiva:		
Fusidinsyre	Fusidinsyre: Konsentrasjonen kan øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av Kaletra og fusidinsyre er kontraindisert ved dermatologiske indikasjoner på grunn av økt risiko for bivirkninger relatert til fusidinsyre, spesielt rabdomyolyse (se pkt. 4.3). Når brukt ved osteoartikulære infeksjoner der samtidig bruk er uunngåelig, er nøye klinisk monitorering med hensyn til muskulære bivirkninger sterkt anbefalt (se pkt. 4.4).
Antimykobakterielle midler		
Bedakvilin (enkeltdose) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, gjentatt dose)	Bedakvilin: AUC: ↑ 22 % C_{maks}: ↔ En mer uttalt effekt på bedakvilin plasmaeksponering kan observeres ved en langvarig samtidig administrering med lopinavir/ritonavir. CYP3A4-hemming sannsynligvis	Kombinasjon av bedakvilin sammen med lopinavir/ritonavir bør unngås på grunn av risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administrering av bedakvilin og lopinavir/ritonavir utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser er anbefalt (se

	på grunn av lopinavir/ritonavir.	pkt. 4.5 og preparatomtalen for bedakvilin).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (aktiv delamanidmetabolitt): AUC: ↑ 30 % En mer uttalt effekt på DM-6705 eksponering kan observeres ved en langvarig samtidig administrering med lopinavir/ritonavir.	På grunn av risikoen for forlenget QTc intervall assosiert med DM-6705, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid dersom samtidig administrering av delamanid og lopinavir/ritonavir ansees som nødvendig (se pkt. 4.4 og det henvises til preparatomtalen for delamanid).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (modersubstans og aktiv 25-O-desacetylmetabolitt): AUC: ↑ 5,7 ganger C_{max}: ↑ 3,5 ganger	Når gitt sammen med Kaletra, er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg tre ganger per uke på faste dager (f.eks. mandag-onsdag-fredag). Økt overvåkning for rifabutin assosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, bør utvises på grunn av forventet økning i eksponering av rifabutin. Ytterligere dosereduksjon av rifabutin til 150 mg to ganger per uke på faste dager er anbefalt for pasienter hvor 150 mg tre ganger per uke ikke blir tolerert. Det gjøres oppmerksom på at dosering med 150 mg to ganger per uke kanskje ikke gir en optimal ekponering for rifabutin, noe som fører til en risiko for rifamycin-resistens og behandlingssvikt. Ingen dosejustering er nødvendig for Kaletra.
Rifampicin	Lopinavir: Store reduksjoner i lopinavirkonsentrasjonen kan ses pga. rifampicins CYP3A-induksjon.	Samtidig bruk av Kaletra og rifampicin er ikke anbefalt da fall i lopinavirkonsentrasjonen kan gi en signifikant reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. En dosejustering av Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to ganger daglig har kompensert for rifampicins CYP3A4-induserende effekt. Imildertid kan en slik dosejustering være forbundet med ALAT/ASAT-økning og økte gastrointestinale forstyrrelser. Derfor bør denne kombinasjonen unngås, med mindre den anses høyst nødvendig. Hvis kombinasjonen anses uunngåelig, kan økte doser

		av Kaletra på 400 mg/400 mg to ganger daglig gis sammen med rifampicin under nøye terapeutisk overvåking og sikkerhetsovervåkning. Kaletradosen bør ikke opptitreres før rifampicinbehandling er startet (se pkt. 4.4).
Antipsykotika		
Kvetiapin	Konsentrasjonen av kvetiapin er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir	Samtidig bruk av Kaletra og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet.
Benzodiazepiner		
Midazolam	Oralt midazolam: AUC: ↑ 13 ganger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming	Kaletra skal ikke gis samtidig med oralt midazolam (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av Kaletra og parenteralt midazolam. Dersom Kaletra gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som sikrer grundig klinisk overvåkning og hensiktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller langvarig sedasjon. Dosejustering av midazalom bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkeltdose med midazolam.
Beta$_2$-adrenoreseptoragonister (langtidsvirkende)		
Salmeterol	Salmeterol: Konsentrasjonen er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Kombinasjonen kan resultere i økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger relatert til salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi. Samtidig bruk av Kaletra og salmeterol er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Kalsiumantagonister		
Felodipin, nifedipin og nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.
Kortikosteroider		
Deksametason	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. deksametasons CYP3A-induksjon.	Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.
Flutikasonpropionat, 50 mikrog intranasalt 4 ganger daglig	Flutikasonpropionat: Plasmakonsentrasjon ↑ Kortisolnivå ↓ 86 %	Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert om systemiske kortikosteroideffekter, inklusive

(100 mg ritonavir BID)		Cushings syndrom og binyrehemming hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A-systemet, f.eks. budesonid. Samtidig bruk av Kaletra og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør vurderes å redusere glukokortikoiddosen sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til et annet glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid.
Fosfodiesterase(PDE5)-hemmere		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13 ganger pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	<u>Samtidig bruk av avanafil og Kaletra er kontraindisert (se pkt. 4.3).</u>
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 ganger pga. CYP3A4-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	<u>Ved behandling av lungearteriehypertensjon:</u> Samtidig bruk av Kaletra og sildenafil er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av Kaletra og tadalafil er ikke anbefalt. <u>Ved erektil dysfunksjon:</u> Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til pasienter som får Kaletra. Bivirkninger må overvåkes ekstra nøye, inklusive hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.4). Ved samtidig bruk av Kaletra skal sildenafildosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafildosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 ganger pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Bruk av vardenafil sammen med Kaletra er kontraindisert (se pkt. 4.3).

HCV-proteasehemmere		
Boceprevir 800 mg tre ganger daglig	Boceprevir: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 % Lopinavir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %	Samtidig bruk av Kaletra og boceprevir er ikke anbefalt.
Simeprevir 200 mg daglig (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 ganger C_{max}: ↑ 4,7 ganger C_{min}: ↑ 14,4 ganger	Det er ikke anbefalt å bruke Kaletra samtidig med simeprevir.
Telaprevir 750 mg tre ganger daglig	Telaprevir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 53 % C_{min}: ↓ 52 % Lopinavir: ↔	Samtidig bruk av Kaletra og teleprevir er ikke anbefalt.
Naturlegemidler		
Prikkperikum Prikkperikum/Johannes urt *(Hypericum perforatum)*	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. naturlegemiddeletprikkperikums CYP3A-induksjon.	Naturlegemidler inneholdende prikkperikum skal ikke kombineres med lopinavir og ritonavir. Hvis en pasient allerede bruker prikkperikum, avsluttes bruken og virusnivå måles hvis mulig. Lopinavir- og ritonavirnivået kan øke når prikkperikum seponeres. Kaletradosen må eventuelt justeres. Den induserende effekten kan vare i minst 2 uker etter seponering av behandling med prikkperikum (se pkt. 4.3). Behandling med Kaletra kan derfor trygt startes 2 uker etter seponering av prikkperikum.
Immunsuppressiva		
Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåkning anbefales inntil plasmanivået av disse legemidlene har stabilisert seg.
Lipidsenkende midler		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Betydelig økt plasmakonsentrasjon pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Siden økt konsentrasjon av HMG-CoA-reduktasehemmere kan medføre myopati, inklusive rabdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene med Kaletra kontraindisert (se pkt. 4.3).

Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 ganger C_{max}: ↑ 4,7 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Kombinasjon av Kaletra og atorvastatin anbefales ikke. Hvis bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig sikkerhetsovervåking (se pkt. 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 ganger C_{max}: ↑ 5 ganger Selv om rosuvastatin i liten grad metaboliseres av CYP3A4, ble det observert økt plasmakonsentrasjon. Mekanismen til denne interaksjonen kan være en følge av hemming av transportproteiner.	Forsiktighet bør utvises og reduserte doser bør vurderes når Kaletra gis samtidig med rosuvastatin (se pkt. 4.4).
Fluvastatin og pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Det forventes ingen klinisk relevante interaksjoner. Pravastatin metaboliseres ikke av CYP450. Fluvastatin metaboliseres delvis av CYP2C9.	Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales fluvastatin eller pravastatin.
Opioider		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Metadon	Metadon: ↓	Det anfales å overvåke plasmakonsentrasjonen av metadon.
Orale antikonseptiva		
Etinyløstradiol	Etinyløstradiol: ↓	Ved samtidig bruk av Kaletra og antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol (uansett prevensjonsformulering, f.eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg.
Røykeavvenningsmidler		
Bupropion	Buproprion og dets aktive metabolitt, hydroksybupropion: AUC og C_{max} ↓ ~50 % Denne effekten kan skyldes induksjon av bupropionmetabolisme.	Hvis samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og bupropion anses uunngåelig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av effekten til bupropion, uten å overskride anbefalt dose, tross observert induksjon.
Vasodilaterende legemidler:		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Plasmakonsentrasjonen av lopinavir/ritonavir kan minke pga. CYP3A4-induksjon forårsaket av bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5 ganger C_{maks}: ↑ 6 ganger	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av Kaletra og bosentan. Når Kaletra brukes sammen med bosentan, bør effekt av HIV-behandlingen monitoreres og pasientene bør observeres nøye mht. bosentantoksisitet, spesielt i løpet av den første uken med

	Initialt, bosentan C_{min} : ↑ omtrent 48 ganger. Pga. CYP3A4-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	samtidig bruk.
Andre legemidler		
Basert på kjente metabolismeprofiler, forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner mellom Kaletra og dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromycin eller flukonazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Når det er bestemt å bruke antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-infeksjon hos gravide kvinner, for å redusere risikoen for HIV overføring til den nyfødte, bør dyrestudier samt kliniske erfaringer hos gravide kvinner tas med i betraktning for å karakterisere sikkerheten for fosteret.

Lopinavir/ritonavir har blitt evaluert hos mer enn 3000 kvinner under graviditet, av disse over 1000 i løpet av første trimester.

Ved overvåkning etter markedsføring gjennom "*Antiretroviral Pregnancy Registry*", etablert siden januar 1989, var det ikke rapportert en økt risiko for fosterskade ved Kaletra eksponering blant over 1000 kvinner under første trimester. Forekomsten av fødselsdefekter etter eksponering for lopinavir i hvilket som helst trimester er sammenlignbar med forekomsten observert i den generelle befolkningen. Det var ikke sett noen mønster av fødselsdefekter som tyder på en felles etiologi. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Basert på data nevnt, er misdannelsesrisikoen lite sannsynlig hos mennesker. Lopinavir kan brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig.

Amming
Forsøk på rotter viste at lopinavir utskilles i morsmelk. Det er ukjent om legemiddelet utskilles i morsmelk hos mennesker. For å unngå overføring av HIV er det anbefalt at HIV-infiserte mødre ikke under noen omstendighet ammer sine barn.

Fertilitet
Dyrestudier har ikke vist noen effekter på fertilitet. Ingen humane data på effekt av lopinavir/ritonavir på fertilitet er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at kvalme er rapportert under behandling med Kaletra (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Kaletra har blitt undersøkt hos over 2600 pasienter i kliniske studier i fase II-IV, hvorav mer enn 700 har fått en dose på 800/200 mg (6 kapsler eller 4 tabletter) en gang daglig. I tillegg til nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTIer) ble Kaletra i noen studier brukt i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin.

De vanligste bivirkningene relatert til behandling med Kaletra i kliniske studier var diaré, kvalme, oppkast, hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi. Diaré, kvalme og oppkast kan forekomme i begynnelsen av behandlingen mens hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi kan forekomme senere. Bivirkninger førte til avbrutt studiedeltagelse for 7 % av forsøkspersonene i fase II-IV.

Det er viktig å merke seg at det er rapportert om pankreatitt hos pasienter som får Kaletra, inklusive de som utviklet hypertriglyseridemi. Videre er det rapportert om sjeldne økninger i PR-intervall i løpet av behandling med Kaletra (se pkt. 4.4).

b. Tabell over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring hos voksne og pediatriske pasienter:

Følgende hendelser er identifisert som bivirkninger. Frekvenskategoriene inkluderer alle rapporterte hendelser av moderat til sterk grad, uavhengig av individuell vurdering av sammenheng med behandlingen. Bivirkningene er oppført etter organklassesystemet. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100) og ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data).

Hendelser med frekvens "Ikke kjent" er identifisert ved overvåking etter markedsføring.

Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring hos voksne		
Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkning**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige Vanlige	Infeksjon i øvre luftveier Infeksjon i nedre luftveier, hudinfeksjoner inkludert cellulitt, betennelse i hårfollikler (follikulitt) og furunkler
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige Mindre vanlige	Overfølsomhet inkludert urtikaria og angioødem Immun reaktiveringssyndrom
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Hypogonadisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Blodsukkerforstyrrelser inkludert diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, vekttap, redusert appetitt Vektøkning, økt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige Mindre vanlige	Angst Uvanlige drømmer, nedsatt libido
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hodepine (inkludert migrene), nevropati (inkludert perifer nevropati), svimmelhet, søvnløshet Cerebrovaskulære hendelser, kramper, tap av smaksfølelse, smaksforstyrrelser, skjelvinger
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresus, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Aterosklerose så som hjerteinfarkt, atrioventrikulærblokk, trikuspidal klaffefeil
Karsykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hypertensjon Dyp venetrombose

Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige	Diaré, kvalme Pankreatitt[1], oppkast, gastroøsofageal reflukssykdom, gastroenteritt og kolitt, abdominalsmerter (øvre og nedre), oppblåst mage, dyspepsi, hemoroider, flatulens Gastrointestinal blødning inkludert gastrointestinalt ulcus, duodenitt, gastritt og rektalblødning, stomatitt og oralt ulcus, fekal inkontinens, forstoppelse, munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Hepatitt inkludert forhøyet ASAT, ALAT og GGT Hepatisk steatose, hepatomegali, cholangitt, hyperbilirubinemi Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Utslett inkludert makulopapler, dermatitt/utslett inkludert eksem og seborreisk dermatitt, nattesvette, kløe Hårtap, kapillaritt, vaskulitt Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige Mindre vanlige	Myalgi, muskel- og skjelettsmerter inkludert artralgi og ryggsmerter, muskelsykdommer som muskelsvakhet og spasmer Rabdomyolyse, osteonekrose
Sykdommer i nyre- og urinveier	Mindre vanlige	Redusert kreatinin-clearence, nefritt, hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Erektil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet (fatigue) inkludert asteni

[1] Se pkt. 4.4: pankreatitt og lipider.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cushings syndrom er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir i kombinasjon med flutikasonpropionat administrert ved inhalasjon eller intranasalt; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøyet kreatinfosfokinase (CPK), myalgi, myositt og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse, er rapportert med proteasehemmere, spesielt i kombinasjon med nukleoside reverstranskriptasehemmere.

Metabolske parametre
Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, tyreotoksikose) har også blitt rapportert, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).
Tilfeller av osteonekrose er rapportert, spesielt hos pasienter med kjente, generelle risikofaktorer, fremskreden HIV sykdom eller langvarig behandling med antiretroviral kombinasjonsterapi (CART). Forekomsten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

d. Pediatrisk populasjon

Hos barn på 2 år og eldre er bivirkningsmønsteret som hos voksne (se tabellen under avsnitt b).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Per i dag er det begrenset erfaring med akutt overdosering av Kaletra hos mennesker.

Kliniske bivirkninger som ble observert hos hunder inkluderte spyttavsondring, emesis og diaré/ unormal avføring. Tegnene til toksisitet som ble observert hos mus, rotter og hunder omfattet nedsatt aktivitet, ataksi, avmagring, dehydrering og tremor.

Det finnes ingen bestemt motgift for overdosering av Kaletra. Behandling av overdosering må bestå av generelle tiltak inkludert overvåkning av vitale funksjoner og observasjon av pasientens kliniske status. Ved behov elimineres uabsorberte virkestoffer ved å indusere brekninger eller utføre tarmskylling. Administrering av medisinsk kull kan også bli brukt som hjelp til å fjerne uabsorberte virkestoffer. Siden Kaletra i høy grad er proteinbundet, er dialyse sannsynligvis ikke fordelaktig med tanke på effektivt å fjerne virkestoffene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler for behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR10

Virkningsmekanisme
Lopinavir gir Kaletra den antivirale effekten. Lopinavir hemmer HIV-1- og HIV-2-proteasen. Denne hemmingen av HIV-proteasen hindrer at *gag-pol* polyproteinet splittes, noe som resulterer i dannelse av umodent, ikke-infeksiøst virus.

Effekter på elektrokardiogram
QTcF-intervall er undersøkt i en randomisert, placebo og aktiv (moksifloksacin 400 mg engang daglig) krysskontrollert studie hos 39 friske forsøkspersoner med 10 målinger over 12 timer ved dag 3. De maksimale gjennomsnittsforskjellene (95 % øvre konfidensgrense) i QTcF fra placebo var 3,6 (6,3) og 13,1 (15,8) for henholdsvis 400/100 mg to ganger daglig og supraterapeutiske 800/200 mg to ganger daglig LPV/r. Den induserte forlengelsen av QRS-intervallet fra 6 msek til 9,5 msek med høy

dose lopinavir/ritonavir (800/200 mg to ganger daglig) bidrar til QT-forlengelsen. De to regimene resulterte i eksponeringer ved dag 3 som var ca. 1,5 og 3 ganger høyere enn de som er observert med anbefalte LPV/r-doser på en eller to ganger daglig ved steady state. Ingen av individene opplevde økning i QTcF $\geq$ 60 msek fra baseline eller et QTcF-intervall som overskred den potensielle kliniske relevante terskelen på 500 msek.

Beskjeden forlengelse av PR-intervallet var også sett hos individer som fikk lopinar/ritonavir i samme studie ved dag 3. De gjennomsnittlige forandringene i PR-intervall fra baseline var fra 11,6 msek til 24,4 msek i 12-timersintervallet etter dosering. Maksimum PR-intervall var 286 msek og ingen 2. eller 3. grads hjerteblokk var observert (se pkt. 4.4).

Antiviral aktivitet in vitro

Den antivirale aktiviteten til liponavir mot laboratorie- og kliniske HIV-stammer *in vitro* ble evaluert i henholdsvis akutt infiserte lymfoblastcellelinjer og i perifere lymfocytter i blodet. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC_{50} for lopinavir mot fem forskjellige HIV-1-laboratoriestammer 19 nM. I fravær og tilstedeværelse av 50 % humant serum, var gjennomsnittlig IC_{50} for lopinavir mot HIV-1_{IIIB} i MT4-celler henholdsvis 17 nM og 102 nM. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC_{50} for lopinavir 6,5 nM mot flere kliniske HIV-1-kulturer.

Resistens

In vitro resistensseleksjon

HIV-1-kulturer med redusert følsomhet overfor lopinavir har blitt selektert *in vitro.* HIV-1 har blitt dyrket *in vitro* med lopinavir alene og med lopinavir pluss ritonavir i konsentrasjonsforhold som representerer plasmakonsentrasjonsintervallene som observeres ved Kaletrabehandling. Genotype- og fenotypeanalyser av selekterte virus i disse kulturene tyder på at tilstedeværelsen av ritonavir, i disse konsentrasjonsforholdene, ikke influerer målbart på seleksjonen av lopinavirresistente virus. Generelt tyder *in vitro*-karakteriseringen av fenotypisk kryssresistens mellom lopinavir og andre proteasehemmere på at redusert følsomhet for lopinavir samsvarte i høy grad med redusert følsomhet for ritonavir og indinavir, men ikke i høy grad med redusert følsomhet for amprenavir, sakinavir og nelfinavir.

Resistensanalyse i ARV-naive pasienter

I kliniske studier med begrenset antall analyserte kulturer er seleksjonen av resistens mot lopinavir ikke observert hos naive pasienter uten signifikant resistens mot proteasehemmere ved behandlingsstart. Se under for ytterligere beskrivelse av de kliniske studiene.

Resistensanalyse i pasienter behandlet med PI

Seleksjonen av resistens mot lopinavir hos pasienter som ikke hadde lyktes med proteasehemmerbehandling ble karakterisert ved analyse av longitudinalkulturer fra 19 pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer i to fase II og en fase III studie. Disse pasientene opplevde enten ufullstendig virushemming eller virustilbakefall etter initial respons på Kaletra. Pasientene viste også økende *in vitro*-resistens mellom baseline og tilbakefall (definert som fremkomst av nye mutasjoner eller 2 ganger endring i fenotypisk følsomhet for lopinavir). Økende resistens var mest vanlig hos pasienter med baselinekulturer med flere proteasehemmerrelaterte mutasjoner men < 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. Mutasjonene V82A, I54V og M46I fremkom oftest. Mutasjonene L33F, I50V og V32I kombinert med I47V/A var også observert. De 19 isolatene viste 4,3 ganger økning i IC_{50} sammenlignet med baseline kulturer (fra 6,2 til 43 ganger, sammenlignet med villtype virus).

Genotypiske korrelater med redusert fenotypisk følsomhet overfor lopinavir i virus selektert av andre proteasehemmere. Den antivirale aktiviteten til lopinavir *in vitro* mot 112 kliniske kulturer, som ble tatt fra pasienter etter mislykket behandling med én eller flere proteasehemmere, ble målt. I materialet ble følgende mutasjoner i HIV-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir påvist: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Median EC_{50} for lopinavir mot kulturer med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 mutasjoner ved aminosyreposisjonene ovenfor var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 ganger høyere enn EC_{50} mot

HIV-villtypen. De 16 viruskulturene som viste > 20 ganger endring i følsomhet inneholdt alle mutasjoner i posisjonene 10, 54, 63 pluss 82 og/eller 84. I tillegg inneholdt de en median på 3 mutasjoner ved aminosyreposisjonene 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillegg til de mutasjonene som ble beskrevet over er mutasjonene V32I og I47A observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavir følsomhet fra pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer som får behandling med Kaletra og mutasjonene I47A og L76V har blitt observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter som behandles med Kaletra.

Konklusjoner om betydningen av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre vil forandre seg med ytterligere data, og det anbefales alltid å sjekke gjeldende fortolkningssystemer for analyse av resultater fra resistensundersøkelser.

Antiviral aktivitet hos pasienter med mislykket proteasehemmerbehandling
Den kliniske relevansen av redusert følsomhet *in vitro* overfor lopinavir har blitt undersøkt ved å vurdere den virologiske responsen på behandling med Kaletra, med hensyn til baseline viral genotype og fenotype, hos 56 pasienter som hadde tidligere mislykket behandling med flere proteasehemmere. EC_{50} for lopinavir mot 56 baseline viruskulturer varierte fra 0,6 til 96 ganger høyere i forhold til EC_{50} mot HIV-villtype. Etter 48 ukers behandling med Kaletra, efavirenz og nukleosid reverstranskriptasehemmere ble plasma HIV-RNA ≤ 400 kopier/ml observert i 93 % (25/27) 73 % (11/15) og 25 % (2/8) av pasientene med henholdsvis < 10 ganger, 10 til 40 ganger og > 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. I tillegg ble det observert virologisk respons hos 91 % (21/23), 71 % (15/21) og 33 % (2/6) av pasientene som hadde hhv 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 av mutasjonene i HIV-proteasen nevnt ovenfor i HIV-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir. Siden disse pasientene ikke tidligere hadde fått Kaletra eller efavirenz, kan responsen delvis tilskrives den antivirale aktiviteten til efavirenz, spesielt hos pasienter som hadde kraftig lopinavirresistent virus. Studien omfattet ingen kontrollgruppe med pasienter som ikke fikk Kaletra.

Kryssresistens
Aktiviteten til andre proteasehemmer mot kulturer som har utviklet økende resistens mot lopinavir etter behandling med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter: nærvær av kryssresistens mot andre proteasehemmere ble analysert i 18 tilbakefallskulturer som hadde vist resistensutvikling mot lopinavir i løpet av 3 fase II og en fase III studie med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter. Median økning i IC_{50} for lopinavir for disse 18 kulturene ved baseline og tilbakefall var henholdsvis 6,9 og 63 ganger, sammenlignet med villtype virus. Vanligvis hadde tilbakefallskulturene beholdt (hvis kryssresistens ved baseline) eller utviklet signifikant kryssresistens mot indinavir, sakinavir og atazanavir. Beskjedne reduksjoner i amprenaviraktivitet ble observert med en gjennomsnittlig økning i IC_{50} fra 3,7 til 8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene. Kulturer beholdt følsomhet mot tipranavir med en median økning i IC_{50} fra 1,9 til 1,8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene, sammenlignet med villtype virus. Se preparatomtalen for Aptivus for ytterligere informasjon om bruken av tipranavir, inkludert genotypiske responsindikatorer, ved behandling av lopinavirresistent HIV-1-infeksjon.

Kliniske resultater
Effekten av Kaletra (i kombinasjon med andre antiretrovirale midler) på biologiske markører (plasma HIV-RNA-nivåer og CD4+ T_4 tall) har blitt undersøkt i kontrollerte studier av Kaletra med 48 til 360 ukers varighet

Til voksne

Pasienter uten tidligere antiretroviral behandling

M98-863var en randomisert dobbeltblindet studie av 653 antiretroviral-naive pasienter som ble behandlet med Kaletra (400/100 mg to ganger daglig) sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre ganger daglig) pluss stavudin og lamivudin. Gjennomsnittlig CD_4 baselinecelletall var 259 celler/mm^3 (fra 2 til 949 celler/mm^3) og gjennomsnittet for baseline plasma HIV-1-RNA var 4,9 log_{10} kopier/ml (fra 2,6 til 6,8 log_{10} kopier/ml).

Tabell 1

Resultat ved uke 48: Studie M98-863		
	Kaletra (N=326)	**Nelfinavir (N=327)**
HIV RNA < 400 kopier/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kopier /ml*†	67 %	52 %
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	207	195

* intent-to-treat analysen hvor pasienter med manglende verdier betraktes som virologisk svikt
† p<0.001

113 pasienter behandlet med nelfinavir og 74 pasienter behandlet med lopinavir/ritonavir hadde HIV RNA høyere enn 400 kopier/ml under behandling, fra uke 24 til og med uke 96. Av disse kunne isolater fra 96 nelfinavirbehandlede og 51 lopinavir/ritonavir-behandlede pasienter tas ut til resistenstesting. Nelfinavirresistens, definert som nærvær av D30N eller L90M mutasjon i protease, ble observert hos 41 av 96 (43 %) pasienter. Lopinavirresistens, definert som nærvær av primære eller aktive sete-mutasjoner i protease (se over) ble ikke observert hos noen av de 51 pasientene. Manglende resistens mot lopinavir ble bekreftet av fenotypisk bestemmelse.
M05-730-studien var en randomisert, åpen, multisenter studie som sammenlignet behandling med Kaletra 800/200 mg en gang daglig pluss tenofovir DF og emtricitabin mot Kaletra 400/100 mg to ganger daglig pluss tenofovir DF og emtricitabin hos 664 antiretroviral behandlingsnaive pasienter. Resultatene fra denne studien er kanskje ikke helt ekstrapolerbare når andre legemiddelregimer brukes i bunn sammen med Kaletra, med tanke på farmakokinetisk interaksjon mellom Kaletra og tenofovir (se pkt. 4.5). Pasientene ble randomiserte i en 1:1 ratio til enten Kaletra 800/200 mg en gang daglig (n = 333) eller Kaletra 400/100 mg to ganger daglig (n = 331). Ytterligere fordeling i hver gruppe var 1:1 (tablett mot myk kapsel). Pasientene fikk enten tablett- eller myk kapselformulering i 8 uker. Deretter fikk alle pasientene tablett en gang daglig eller to ganger daglig i resten av studien. Pasientene fikk emtricitabin 200 mg en gang daglig og tenofovir DF 300 mg en gang daglig. Det ble vist at dosering én gang daglig ikke var dårligere, etter protokollens definisjon, sammenlignet med dosering to ganger daglig hvis den nedre grensen av 95 % konfidensintervallet for forskjellen i andel responderende pasienter (én gang daglig minus to ganger daglig) utelukket -12 % i uke 48. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 39 år (fra 19 til 71 år), 75 % var kaukasiske og 78 % var menn. Gjennomsnittlig baseline til CD4+ celletall var 216 celler/mm^3 (fra 20 til 775 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline til plasma HIV-1-RNA var 5,0 $\log_{10}$ kopier/ml (fra 1,7 til 7,0 $\log_{10}$ kopier/ml).

Tabell 2

Virologisk respons hos studiepasienter i uke 48 og uke 96						
	Uke 48			**Uke 96**		
	QD	**BID**	**Forskjell [95 % CI]**	**QD**	**BID**	**Forskjell [95 % CI]**
NC= Svikt	257/333 (77,2 %)	251/331 (75,8 %)	1,3 % [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9 %)	229/331 (69,2 %)	-4,3 % [-11,5, 2,8]
Observerte data	257/295 (87,1 %)	250/280 (89,3 %)	-2,2 % [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4 %)	229/248 (92,3 %)	-4,9 % [-10,2, 0,4]
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	186	198		238	254	

Til og med uke 96 var resultater fra genotypisk resistenstesting tilgjengelig fra 25 pasienter i QD gruppen og 26 pasienter i BID gruppen som hadde ufullstendig virologisk respons. Ingen pasienter i QD gruppen utviklet lopinavirresistens, og 1 pasient i BID gruppen som hadde signifikant proteasehemmerresistens ved baseline utviklet i tillegg lopinavirresistens i løpet av studien.

Opprettholdt virologisk respons på Kaletra (kombinert med nukleosid/nukleotid revers-transkriptasehemmere) er også observert i en mindre fase II-studie (M97-720) i løpet av 360 ukers behandling. Fra begynnelsen av var det 100 pasienter som ble behandlet med Kaletra i studien (inkludert 51 pasienter som fikk 400/100 mg to ganger daglig og 49 pasienter som enten fikk 200/100 mg to ganger daglig eller 400/200 mg to ganger daglig). Alle pasientene ble satt på åpne behandling med Kaletra 400/100 mg to ganger daglig mellom uke 48 og uke 72. 39 pasienter (39 %) avbrøt studien, inkludert 16 (16 %) som avbrøt på grunn av bivirkninger, hvorav ett tilfelle var relatert til dødsfall. 61 pasienter fullførte studien (35 pasienter fikk den anbefalte dosen på 400/100 mg to ganger daglig gjennom hele studien).

Tabell 3

Resultater ved uke 360: Studie M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kopier/ml	61 %
HIV RNA < 50 kopier /ml	59 %
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	501

I løpet av 360 ukers behandling ble genotypisk analyse av virale isolater vellykket gjennomført hos 19 av 28 pasienter med bekreftet HIV RNA høyere enn 44 kopier/ml og viste ingen primære eller aktive sete-mutasjoner i protease (aminosyrer i posisjonene 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eller fenotypisk resistens mot proteasehemmer.

Pasienter med tidligere antiretroviral behandling

M06-802 var en randomisert, åpen studie som sammenliknet sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet mellom dosering én gang daglig og to ganger daglig med lopinavir/ritonavir tabletter hos 599 pasienter med målbar viral belastning mens de mottok vanlig antiviral behandling. Pasientene hadde ikke stått på tidligere behandling med lopinavir/ritonavir. De ble randomisert i en 1:1-ratio til å motta enten lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang daglig (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig (n = 299). Pasientene fikk minst to nukleosid/nukleotid reverstranskriptasehemmere selektert av utprøveren. Den utvalgte populasjonen var moderat erfaren når det gjelder tidligere bruk av proteinasehemmere, hvor mer enn halvparten av pasientene ikke hadde brukt proteinasehemmere tidligere, og omtrent 80 % av pasientene hadde en virusstamme med færre enn 3 proteasehemmermutasjoner. Gjennomsnittsalderen på utvalgte pasienter var 41 år (spenn: 21 til 73); 51 % var kaukaiske og 66 % var menn. Gjennomsnittlig baseline CD4+ T_4 celletall var 254 celler/mm^3 (spenn: 4 til 952 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline plasma HIV-1-RNA var 4,3 $\log_{10}$ kopier/ml (spenn: 1,7 til 6,6 $\log_{10}$ kopier/ml). Rundt 85 % av pasientene hadde en viral belastning på <100.000 kopier/ml.

Tabell 4

Virologisk respons hos studiepasienter i uke 48 i studie 802			
	QD	**BID**	**Forskjell [95 % CI]**
NC= Svikt	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %, 11,1 %]

Observerte data	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %, 11,9 %]
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	135	122	

Til og med uke 48 var genotypisk resistenstesting tilgjengelig fra 75 pasienter i QD gruppen og 75 pasienter i BID gruppen som hadde ufullstendig virologisk respons. I QD gruppen viste 6 av 75 (8 %) pasienter nye primære proteasehemmermutasjoner (kodon 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), det viste også 12 av 77 (16 %) av pasientene i BID gruppen).

Pediatrisk anvendelse

M98-940 var en åpen studie av en flytende oppløsning Kaletra til 100 antiretroviral-naive (44 %) og -erfarne (56 %) pediatriske pasienter. Alle pasientene var ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive. Pasientene ble randomisert til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m^2 eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m^2. Naive pasienter fikk også nukleosid reverstranskriptasehemmere. Erfarne pasienter fikk nevirapin pluss opp til to nukleosid reverstranskriptasehemmere. Sikkerhet, effekt og farmakokinetiske profiler for de to regimene med ulike doser ble evaluert etter 3 ukers behandling for hver pasient. Deretter fortsatte alle pasientene med dosen 300/75 mg per m^2. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 5 år (fra 6 måneder til 12 år). 14 pasienter var under 2 år og 6 pasienter var ett år eller yngre. Gjennomsnittlig CD4+ T_4 celletall ved baseline var 838 celler/mm^3 og baseline plasma HIV-1-RNA 4,7 log_{10} kopier/ml.

Tabell 5

Resultater ved uke 48: Studie M98-940		
	Antiretroviral naive (N=44)	**Antiretroviral erfarne (N=56)**
HIV RNA < 400 kopier/ml	84 %	75 %
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm^3)	404	284

KONCERT/PENTA 18 er en prospektiv multisenter, randomisert, åpen studie som undersøkte farmakokinetisk profil, effekt og sikkerhet ved dosering to ganger daglig versus én gang daglig med lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter dosert basert på vekt som del av antiretroviral kombinasjonsbehandling (cART) hos virologisk undertrykte HIV-1 infiserte barn (n=173). Barna var kvalifiserte da de var i alderen < 18 år, ≥ 15 kg i vekt som fikk cART som inkluderte lopinavir/ritonavir, HIV-1 ribonukleinsyre (RNA) < 50 kopier/ml i minst 24 uker, og i stand til å svelge tabletter. Ved uke 24 var effekt og sikkerhet med dosering to ganger daglig (n=87) hos den pediatriske populasjonen gitt lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter konsistent med effekt og sikkerhetsfunnene i tidligere studier hos voksne og barn gitt lopinavir/ritonavir to ganger daglig. Prosentandelen av pasienter som oppnådde HIV-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 24 var lavere hos de pediatriske pasientene som fikk lopinavir/ritonavir tabletter én gang daglig (88,2 %) enn hos pasientene som fikk dosering to ganger daglig (96,6 %, p = 0,040), hovedsakelig på grunn av lavere etterlevelse i gruppen som fikk dosering én gang daglig. Data på effekt som favoriserer behandlingsregime to ganger daglig forsterkes ved en differensial i farmakokinetiske parametre som signifikant favoriserer to ganger daglig behandlingsregime (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lopinavir sammen med ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne frivillige og hos HIV-infiserte pasienter. Det ble ikke observert noen betydelige forskjeller mellom de to gruppene. Lopinavir blir i all vesentlighet fullstendig metabolisert av CYP3A. Ritonavir hemmer metabolismen av lopinavir, og øker dermed plasmanivåene til lopinavir. I alle studier gir administrering av 400/100 mg Kaletra to ganger daglig en gjennomsnittlig steady-state lopinavirplasmakonsentrasjon 15 til 20 ganger høyere enn for ritonavir hos HIV-infiserte pasienter. Ritonavirplasmanivåene er mindre enn 7 % av de som ble oppnådd etter en ritonavirdose på 600 mg to ganger daglig. Lopinavirs *in vitro* antiviral EC_{50} er ca. 10 ganger lavere enn for ritonavir. Kaletras antivirale aktivitet skyldes derfor lopinavir.

Absorpsjon
Gjentatt dosering med 400/100 mg Kaletra to ganger daglig i 2 uker uten måltidsrestriksjoner ga en gjennomsnittlig ± SD maksimal lopinavirplasmakonsentrasjon (C_{max}) på 12,3 ± 5,4 mikrog/ml som inntraff ca. 4 timer etter inntak. Gjennomsnittlig steady-state-konsentrasjon før morgendosen var 8,1 ± 5,7 mikrog/ml. Lopinavir AUC lå i gjennomsnitt på 113,2 ± 60,5 mikrog•time/ml med et doseringsintervall på 12 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten for lopinavir sammen med ritonavir hos mennesker er ikke fastlagt.

Effektene av mat på oral absorpsjon
Administrasjon av en enkeldose Kaletra tabletter på 400/100 mg under ikke-fastende forhold (høyt fettinnhold, 872 kcal, 56 % fra fett) sammenlignet med fastende tilstand var ikke assosiert med noen signifikante endringer i C_{max} og AUC_{inf}. Derfor kan Kaletra tabletter tas med eller uten mat. Kaletra tabletter har også vist mindre farmakokinetiske forandringer under all slags måltider sammenlignet med Kaletra myke kapsler.

Fordeling
Ved steady state er lopinavir ca. 98 - 99 % bundet til serumproteiner. Lopinavir bindes både til surt alfa-1-glykoprotein (AAG) og albumin, men det har høyere affinitet for AAG. Ved steady state forblir lopinavir-proteinbindingen konstant for de observerte konsentrasjonene etter en dose på 400/100 mg to ganger daglig, og er lik for friske frivillige og HIV-positive pasienter.

Biotransformasjon
Eksperimenter *in vitro* med humane levermikrosomer indikerer at lopinavir først og fremst gjennomgår oksideringsmetabolisme. Lopinavir blir i høy grad metabolisert av levercytokrom P450-systemet, nesten utelukkende av isozymet CYP3A. Ritonavir er en potent CYP3A-hemmer som hemmer metabolismen av lopinavir og dermed øker lopinavirs plasmanivåer. En ^{14}C-lopinavirstudie på mennesker viste at 89 % av plasmaradioaktiviteten etter en enkel dose Kaletra på 400/100 mg skyldtes den aktive modersubstansen. Minst 13 oksidative lopinavirmetabolitter er identifisert hos mennesker. Det epimere 4-okso- og 4-hydroksymetabolittparet omfatter de viktigste metabolittene med antiviral aktivitet, men utgjør bare små mengder av den totale radioaktiviteten i plasma. Ritonavir har vist seg å indusere metabolske enzymer, som resulterer i induksjon av dets egen metabolisme og sannsynligvis induksjon av lopinavirmetabolisme. Konsentrasjoner av lopinavir før dosering avtar over tid ved gjentatt dosering og stabiliseres etter ca. 10 dager til 2 uker.

Eliminasjon
Etter en dose på 400/100 mg ^{14}C-lopinavir/ritonavir gjenfinnes ca. 10,4 ± 2,3 % og 82,6 ± 2,5 % av en administrert dose av ^{14}C-lopinavir i henholdsvis urin og feces. Av uendret lopinavir gjenfinnes henholdsvis 2,2 % og 19,8 % av den administrerte dosen i urin og feces. Etter gjentatt dosering blir mindre enn 3 % av lopinavirdosen utskilt uendret i urinen. Lopinavirs effektive (topp til bunn) halveringstid over et doseringsintervall på 12 timer var i gjennomsnitt 5 - 6 timer, og lopinavirs tilsynelatendeorale clearance (CL/F) er 6 til 7 l/time.

Dosering en gang daglig: farmakokinetikken til Kaletra en gang daglig ble vurdert hos HIV-infiserte antiretroviral behandlingsnaive pasienter. Kaletra 800/200 mg ble administrert sammen med emtricitabin 200 mg og tenofovir DF 300 mg som del av et regime med dosering en gang daglig.

Gjentatt dosering med 800/200 mg Kaletra en gang daglig i 2 uker uten måltidsrestriksjoner (n = 16) ga en gjennomsnittlig ± SD maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av lopinavir på 14,8 ± 3,5 mikrog/ml, ca. 6 timer etter inntak. Gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon før morgendose (trough-konsentrasjon) var 5,5 ± 5,4 mikrog/ml. Gjennomsnittlig lopinavir AUC over en 24 timers doseintervall var i gjennomsnitt 206,5 ± 89,7 mikrog•time/ml.

Sammenlignet med BID-regimet var dosering en gang daglig forbundet med en reduksjon i C_{min}/C_{trough}-verdier på ca. 50 %.

Spesielle pasientgrupper

Pediatriske pasienter
Det er begrensede farmakokinetiske data på barn under 2 år. Kaletra 100/25 mg tablett to ganger daglig vekt avhengig dosering uten nevirapin har blitt studert farmakokinetisk hos totalt 53 pediatriske pasienter. Lopinavir gjennomsnittlig ± standardavvik steady-state AUC, C_{max} og C_{12} var henholdsvis 112,5 ± 37,1 mikrog•h/ml, 12,4 ± 3,5 mikrog/ml og 5,71 ± 2,99 mikrog/ml. Vekt avhengig dosering to ganger daglig utennevirapin ga lopinavir-plasmakonsentrasjoner som hos voksne pasienter som fikk regimet 400/100 mg to ganger daglig uten nevirapin.

Kjønn, rase og alder
Kaletras farmakokinetikk har ikke blitt undersøkt hos eldre. Ingen alders- eller kjønnsrelaterte farmakokinetiske forskjeller har blitt observert hos voksne pasienter. Farmakokinetiske forskjeller i forhold til rase er ikke fastlagt.

Graviditet og etter fødsel (postpartum)
I en åpen farmakokinetisk studie fikk12 HIV-infiserte gravide kvinner, som var mindre enn 20 uker i svangerskapet og på antiretroviral kombinasjonsterapi i utgangspunktet, lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (to 200/50 mg tabletter) to ganger daglig opp til svangerskapsuke 30. Ved svangerskapsuke 30 ble dosen økt til 500/125 mg (to 200/50 mg tabletter pluss en 100/25 mg tablett) to ganger daglig inntil to uker etter fødsel. Plasmakonsentrasjoner av lopinavir ble målt over fire 12-timers perioder i løpet av andre trimester (svangerskapsuke 20-24), tredje trimester før doseøkning (svangerskapsuke 30), tredje trimester etter doseøkning (svangerskapsuke 32) og ved 8 uker etter fødsel. Doseøkningen resulterte ikke i en signifikant økning av lopinavir plasmakonsentrasjon.

I en annen åpen farmakokinetisk studie fikk 19 HIV-infiserte gravide kvinner lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig som antiretroviral kombinasjonsterapi under graviditeten fra før unnfangelsen. En rekke blodprøver ble samlet inn før dosering (pre-dose) og ved intervaller som gikk over 12 timer i andre trimester og tredje trimester, ved fødsel og ved 4-6 uker etter fødsel (hos kvinnene som fortsatte behandlingen etter fødsel) for farmakokinetiske analyser av total og ubundet nivåer av lopinavir plasmakonsentrasjon.

Farmakokinetiske data fra HIV-1 infiserte gravide kvinner som fikk lopinavir/ritonavir 400/100 mg tabletter to ganger daglig er vist i tabell 6 (se pkt. 4.2).

Tabell 6

Gjennomsnittlig (% CV) steady-state farmakokinetiske parametere av lopinavir hos HIV-infiserte gravide kvinner			
Farmakokinetisk parameter	**Andre trimester n = 17***	**Tredje trimester n = 23**	**Postpartum n = 17****
AUC_{0-12} mikrog•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C_{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
$C_{pre-dose}$ mikrog /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C_{max} ** n = 16 for $C_{pre-dose}$			

Nyresvikt
Farmakokinetikken har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nyresvikt, men siden den renale utskillelsen av lopinavir er ubetydelig, forventes ikke noen reduksjon i kroppens totale utskillelse hos pasienter med nyresvikt.

Leversvikt
Steady state farmakokinetiske parametere for lopinavir hos HIV-infiserte pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ble sammenlignet med parametrene hos HIV-infiserte pasienter med normal leverfunksjon i en studie med gjentatt dosering med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig. En begrenset økning i total lopinavirkonsentrasjon på omtrent 30 % ble sett, men er ikke forventet å ha klinisk betydning (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering til gnagere og hunder identifiserte de viktigste målorganer som lever, nyre, skjoldbruskkjertel, milt og røde blodceller i sirkulasjon. Leverforandringer omfattet cellulær hevelse med fokal degenerasjon. Eksponeringen som fremkalte disse endringene var sammenlignbar, eller lå under, eksponeringen pasienter ble utsatt for, men dosene til dyr var mer enn 6 ganger høyere enn anbefalt klinisk dose. Mild nyretubulær degenerasjon var begrenset til mus som ble utsatt for minst to ganger anbefalt dose til mennesker. Hos rotter og hunder ble ikke nyrene påvirket. Redusert serumtyroksin førte til økt frigjøring av TSH (tyrotropin) med påfølgende follikulær cellehypertrofi i skjoldbrukskjertelen hos rotter. Disse endringene var reversible ved seponering av virkestoff og var fraværende hos mus og hunder. Coombs-negativ anisocytose og poikilocytose ble observert hos rotter, men ikke hos mus og hunder. Forstørret milt med histiocytose ble sett hos rotter, men ikke hos andre arter. Serumkolesterol ble høyere hos gnagere, men ikke hos hunder. Triglyserider ble høyere bare hos mus.

I *in vitro* undersøkelser ble klonede humane kardiale kaliumkanaler (HERG) hemmet med 30 % ved de høyeste testede konsentrasjonene av lopinavir/ritonavir svarende til lopinavireksponering på 7 ganger totale og 15 ganger frie maksimale plasmanivåer oppnådd hos mennesker ved maksimal anbefalt terapeutisk dose. I motsetning til dette viste tilsvarende konsentrasjoner av lopinavir/ritonavir ingen repolariseringsforsinkelse i kaninhjerte-Purkinje-fibre. Lavere konsentrasjoner av lopinavir/ritonavir ga ikke signifikant kalium (HERG) strømblokade. Vevsdistribusjonsstudier utført med lopinavir hos rotter indikerer ikke signifikant retensjon av virkestoffet i hjertevev. 72 timers AUC i hjerte var ca. 50 % av målt plasma AUC. Det er derfor rimelig å anta at lopinavirnivåer i hjertet ikke vil være signifikant høyere enn i plasma.

Hos hunder har det blitt observert iøyenfallende U-bølger på elektrokardiogram i forbindelse med forlenget PR-intervall og bradykardi. Det antas at dette skyldes elektrolyttforstyrrelse.

Den kliniske relevans av disse data er ukjent, men potentielle kardiale virkninger av legemiddelet hos mennesker kan ikke utelukkes (se også pkt. 4.4 og 4.8).
Hos rotter ble det observert embryoføtotoksisitet (abort, redusert føtal levedyktighet, redusert føtal kroppsvekt, økt hyppighet av misdannelser i skjelettet) og postnatal utviklingstoksisitet (færre overlevende unger) ved toksiske doser hos moren. Den systemiske eksponeringen for lopinavir/ritonavir ved doser toksiske for mordyr og fosterutvikling var lavere enn ved den beregnede terapeutiske eksponering hos mennesker.

Langtidsstudier av karsinogenisitet av lopinavir/ritonavir i mus viste en ikke-gentoksisk, mitogen induksjon av levertumorer, som generelt antas å ha liten relevans for mennesker.

Karsinogenisitetsstudier i rotter viste ingen funn av tumorer. Lopinavir/ritonavir var ikke mutagent eller klastogent i en rekke forsøk *in vitro* og *in vivo*, inklusive Ames bakterielle reversmutasjonstest, muselymfomtest, musemikronukleustest og kromosomavvikstest i lymfocytter fra mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettinnhold:
kopovidon
sorbitanlaurat
silika, kolloidal vannfri
natriumstearylfumarat

Filmdrasjering:
polyvinylalkohol
titandioksid
talkum
makrogoler type 3350 (polyetylenglykol 3350)
gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høytetthetspolyetylen (HDPE)-bokser med propylenkork. Boks som inneholder 60 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2001
Dato for siste fornyelse: 20. mars 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Kaletra mikstur:
Aesica Queenborough Limited
Queenborough, Kent ME11 5EL, Storbritannia
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Nederland

Kaletra 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter og Kaletra 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG,
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Tyskland

Kaletra 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter:
Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt forskrivning.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen, samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MIKSTUR - ESKE – MULTIPAKNING SOM INNEHOLDER 300 ML (5 FLASKER À 60 ML) MIKSTUR – INKLUDERT BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml mikstur
(lopinavir + ritonavir)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Én ml inneholder: 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: alkohol, maissirup (høyt fruktoseinnhold), propylenglykol, glyserol, polyoksyl-40-hydrogenert ricinusolje, kalium (som acesulfamkalium).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 300 ml (5 flasker à 60 ml) mikstur.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Barnesikret lukning.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevaring ved bruk: Hvis miksturen ikke oppbevares i kjøleskap, må den oppbevares ved høyst 25 °C. Ubrukt innhold må kastes etter 42 dager (6 uker). Det anbefales å skrive ned datoen miksturen ble tatt ut av kjøleskapet på pakken.

Må ikke utsettes for ekstrem varme.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

MIKSTUR - FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml mikstur
(lopinavir + ritonavir)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Én ml inneholder 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: alkohol (42 % v/v, se pakningsvedlegg), maissirup (med høyt fruktoseinnhold), propylenglykol, glyserol, polyoksyl-40- hydrogenert ricinusolje, kalium (som acesulfamkalium).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 ml mikstur.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Viktig, åpnes her.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Barnesikret lukning

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevaring ved bruk: Hvis miksturen ikke oppbevares i kjøleskap, må den oppbevares ved høyst 25 °C. Ubrukt innhold må kastes etter 42 dager (6 uker). Det anbefales å skrive ned datoen miksturen ble tatt ut av kjøleskapet på pakken.
Må ikke utsettes for ekstrem varme.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

200 MG/50 MG TABLETTER - ESKE MED 1 BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lopinavir sammen med 50 mg ritonavir (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaletra 200mg/50mg tabletter

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

200 MG/50 MG TABLETTER - ESKE – MULTIPAKNING SOM INNEHOLDER 360 (3 BOKSER À 120) FILMDRASJERTE TABLETTER – INKLUDERT BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lopinavir sammen med 50 mg ritonavir (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 360 (3 bokser à 120) filmdrasjerte tabletter
3 månederspakning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

200 MG/50 MG TABLETTER - BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lopinavir sammen med 50 mg ritonavir (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/004
EU/1/01/172/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNINGER MED 120 (3 ESKER À 40) 200 MG/50 MG FILMDRASJERTE TABLETTER – INKLUDERT BLUE BOX
ESKE MED 120 200 MG/50 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lopinavir sammen med 50 mg ritonavir (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 120 (3 pakninger à 40) filmdrasjerte tabletter
Eske: 120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/005 – multipakning: 120 (3 pakninger à 40) filmdrasjerte tabletter
EU/1/01/172/008 – eske: 120 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaletra 200mg/50mg tabletter

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

INDRE EMBALLASJE FOR MULTIPAKNING MED 120 (3 PAKNINGER À 40) 200 MG/50 MG FILMDRASJERTE TABLETTER – UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjert tabelett inneholder 200 mg lopinavir sammen med 50 mg ritonavir (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

40 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG OM NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaletra 200mg/50mg tabletter

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

200 MG/50 MG TABLETTER - GJENNOMTRYKKSPAKNINGER À 8 FILMDRASJERTE TABLETTER ELLER GJENNOMTRYKKSPAKNINGER À 12 FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter
lopinavir/ritonavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

100 MG /25 MG TABLETTER - ESKE MED 1 BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lopinavir sammen med 25 mg ritonavir (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaletra 100 mg/25 mg tabletter

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

100 MG/25 MG TABLETTER - BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lopinavir sammen med 25 mg ritonavir (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml mikstur
(lopinavir + ritonavir)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Kaletra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Kaletra
3. Hvordan du bruker Kaletra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kaletra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kaletra er og hva det brukes mot

- Legen din har forskrevet Kaletra til å hjelpe og kontrollere din infeksjon forårsaket av humant immunsviktvirus (HIV). Kaletra gjør dette ved å sinke spredningen av infeksjonen i kroppen.
- Kaletra brukes av barn fra 2 år og oppover, ungdom og voksne som er smittet av HIV, viruset som forårsaker AIDS.
- Kaletra inneholder de aktive virkestoffene lopinavir og ritonavir. Kaletra er et antiretroviralt legemiddel. Det hører til gruppen av legemidler som kalles proteasehemmere.
- Kaletra foreskrives til bruk i kombinasjon med andre antivirale medisiner. Legen din vil diskutere med deg og avgjøre hvilke medisiner som passer best for deg.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Kaletra

Bruk ikke Kaletra:
- hvis du er allergisk overfor lopinavir, ritonavir eller et av de andre innholdsstoffene i Kaletra (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har alvorlige leverproblemer.

Bruk ikke Kaletra sammen med noen av følgende medisiner:
- astemizol eller terfenadin (vanligvis brukt til behandling av allergiske symptomer – disse medisinene kan være tilgjengelige uten resept),
- midazolam tatt oralt (tatt via munnen), triazolam (angstdempende og/eller mot søvnproblemer),
- pimozid (brukt til behandling av schizofreni),
- kvetiapin (brukt til behandling av schizofreni, bipolar lidelse og alvorlig depressiv lidelse),
- cisaprid (brukt ved visse mageproblemer),
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukt til behandling av migrene),
- amiodaron (brukt til behandling av unormale hjerteslag),
- lovastatin, simvastatin (brukt til å senke kolesterol i blodet),
- alfuzosin (brukt hos menn til behandling av forstørret prostata (godartet prostatahyperplasi)),
- fusidinsyre (brukt til behandling av hudinfeksjoner forårsaket av *Staphylococcus*-bakterier som brennkopper og infisert hudbetennelse). Fusidinsyre brukt til langtidsbehandling av infeksjoner i bein og ledd kan tas under legetilsyn (se "Andre legemidler og Kaletra"),
- kolkisin (middel mot gikt) – pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon,

- avanafil eller vardenafil (brukt til behandling av erektil dysfunksjon),
- sildenafil brukt til behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon). Sildenafil brukt til behandling av erektil dysfunksjon kan brukes under legetilsyn (se avsnittet **Vis forsiktighet ved bruk av Kaletra**),
- produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Les listen av legemidler under "Andre legemidler og Kaletra" for informasjon om visse legemidler som krever forsiktighet.

Hvis du for tiden tar noen av disse medisinene, kan du spørre legen din om å foreta nødvendige endringer i behandlingen av din(e) andre sykdom(mer) eller i din antiretrovirale behandling.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Kaletra.

Viktig informasjon

- Kaletra kurerer ikke HIV-infeksjon eller AIDS.
- Personer som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med HIV-sykdommen eller AIDS. Det er derfor viktig at du fortsatt er under oppsyn av legen din mens du tar Kaletra.
- **Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet**, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Fortell legen hvis du har/har hatt

- **Hemofili** type A og B siden Kaletra kan øke risikoen for blødning.
- **Diabetes** da forhøyet blodsukker er rapportert hos pasienter som tar Kaletra.
- Tidligere **leverproblemer** fordi pasienter med leversykdom, inkludert kronisk hepatitt B eller C, løper en økt risiko for alvorlige og livsfarlige leverbivirkninger.

Fortell legen hvis du opplever

- Kvalme, oppkast, buksmerter, vanskeligheter med å puste og alvorlig svakhet i muskulaturen i bena og armene, da disse symptomene kan indikere økt nivå av melkesyre.
- Tørste, hyppig vannlating, tåkesyn eller vekttap, da disse symptomene kan indikere økt blodsukkernivå.
- Kvalme, oppkast, buksmerter da tegn på store økninger i mengde av triglyserider (fettstoff i blod) er vurdert som risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertel) og disse symptomene kan indikere denne tilstanden.
- Hos noen pasienter med fremskreden HIV-infeksjon og en historie med opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-HIV-behandling er startet opp. Man tror disse symptomene kommer av en forbedring av kroppens immunforsvar som gjør at kroppen bekjemper infeksjoner som har vært til stede uten tydelige symptomer.
  I tillegg til de opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand som oppstår når immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også oppstå etter at du starter å ta medisiner for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Hvis du opplever symptomer på infeksjon eller andre symptomer som muskelsvakhet, svakhet begynnende i hender og føtter og som beveger seg opp mot midten av kroppen, hjertebank, skjelvinger eller hyperaktivitet, vennligst kontakt legen din snarest for å få nødvendig behandling.
- **Leddstivhet, verk og smerter** (særlig i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer da noen pasienter som tar disse legemidlene kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den

antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (reduksjon i aktivitetene til kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen.
- **Muskelsmerter,** ømhet og svakhet, særlig i kombinasjon med disse legemidlene. I noen sjeldne tilfeller har disse muskelsykdommene vært alvorlige.
- Symptomer på svimmelhet, ørhet, besvimelse eller følelse av unormale hjerteslag. Kaletra kan forårsake forandringer i hjerterytmen og den elektriske aktiviteten i hjertet ditt. Disse forandringene kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

Andre legemidler og Kaletra

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- antibiotika (f.eks. rifabutin, rifampicin, klaritromycin),
- legemidler mot kreft (f.eks. de fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, og også vinkristin og vinblastin),
- antikoagulantia (f.eks. warfarin, rivaroksaban),
- legemidler mot depresjon (f.eks. trazodon, bupropion),
- legemidler mot epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin og valproat),
- legemidler mot sopp (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- legemidler mot gikt (f.eks. kolkisin),
- legemidler mot tuberkulose (bedakvilin, delamanid),
- antivirale midler til behandling av kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon hos voksne (f.eks. boceprevir, simeprevir og telaprevir),
- legemidler mot erektil dysfunksjon (f.eks. sildenafil og tadalafil),
- fusidinsyre brukt til behandling av langvarige infeksjoner i bein og ledd (f.eks. osteomyelitt),
- hjertemedisiner inkludert:
  - digoksin,
  - kalsiumblokkere (f.eks. felodipin, nifedipin, nikardipin),
  - legemidler som brukes til å korrigere hjerterytmen (f.eks. bepridil, systemisk lidokain, kinidin),
- HIV CCR5-antagonist (f.eks. maraviroc),
- HIV-1 integrasehemmer (f.eks. raltegravir),
- legemidler som senker kolesterolet (f.eks. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin),
- legemidler mot astma og andre lungerelaterte problemer som kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (f.eks. salmeterol),
- legemidler til behandling av lungearteriehypertensjon (høyt blodtrykk i blodårene i lungene) (f.eks. bosentan, sildenafil og tadalafil),
- legemidler som påvirker immunsystemet (f.eks. ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- legemidler som brukes ved røykeavvenning (f.eks. bupropion),
- smertestillende legemidler (f.eks. fentanyl),
- morfinlignende legemidler (f.eks. metadon),
- p-piller eller prevensjonsmiddel i plasterform for å forebygge svangerskap (se avsnitt under med tittelen **Prevensjonsmidler**),
- proteasehemmere (f.eks. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakinavir, tipranavir),
- beroligende midler (f.eks. midazolam gitt som injeksjon),
- steroider (f.eks. budesonid, deksametason, flutikasonpropionat, etinyløstradiol),
- legemidler som forårsaker reaksjon med alkohol (f.eks. disulfiram).

Les listen av legemidler under "Bruk ikke Kaletra sammen med noen av følgende medisiner" for informasjon om legemidler som du ikke må ta sammen med Kaletra.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Legemidler mot erektil dysfunksjon (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Bruk ikke Kaletra** hvis du for tiden tar avanafil eller vardenafil.
- Bruk ikke Kaletra sammen med sildenafil til behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon) (se også avsnittet **Bruk ikke Kaletra**).
- Dersom du tar sildenafil eller tadalafil og Kaletra samtidig kan du risikere bivirkninger som lavt blodtrykk, besvimelse, synsforandringer og penisereksjon som kan vare mer enn 4 timer. Hvis ereksjonen varer lenger enn 4 timer skal du kontakte lege **umiddelbart** for å forhindre skade på penis. Legen din kan forklare disse symptomene til deg.

Prevensjonsmidler

- Hvis du tar p-piller eller bruker plaster for å hindre graviditet, må du bruke ytterligere et prevensjonsmiddel eller en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom) siden Kaletra kan redusere virkningen av p-piller eller plaster.
- Kaletra reduserer ikke risiko for overføring av HIV til andre. Passende forholdsregler (f.eks. bruk av kondom) må tas for å hindre overføring av sykdommen ved seksuell kontakt.

Graviditet og amming

- Fortell legen **umiddelbart** dersom du planlegger å bli gravid, du er gravid, tror du kan være gravid eller du ammer.
- Gravide og ammende kvinner må ikke ta Kaletra mikstur uten at dette er spesielt anvist av lege.
- Det anbefales at HIV-smittede kvinner ikke ammer barna sine da det er fare for at barnet kan smittes med HIV via brystmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Kaletra har ikke spesielt vært undersøkt vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.
Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen bivirkninger (f.eks. kvalme) som kan påvirke din evne til å gjøre dette sikkert. Kontakt legen din isteden.

Kaletra inneholder 42 % v/v alkohol.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Kaletra

Kaletra inneholder 42 % v/v alkohol og 15 % w/v propylenglykol. Hver milliliter (ml) Kaletra mikstur inneholder 356,3 mg alkohol og 152,7 mg propylenglykol. Alkohol og propylenglykol kan være skadelig for personer som lider av leversykdommer, alkoholisme, epilepsi, hjerneskade eller -sykdom og for gravide kvinner og barn. De kan endre eller øke effekten av andre medisiner.

Dette legemidlet inneholder opptil 0,8 g fruktose per dose når det tas i henhold til anbefalt dose. Uegnet i forbindelse med arvelig fruktoseintoleranse. På grunn av muligheten for uoppdaget fruktoseintoleranse, bør dette legemidlet bare gis til barn og spedbarn etter rådføring med lege.

Kaletra inneholder glyserol som er skadelig i store doser. Kan forårsake hodepine, urolig mage og diaré.

Kaletra inneholder polyoksyl-40-hydrogenert ricinusolje. Dette kan forårsake kvalme, oppkast, kolikk, kraftig diaré ved store doser. Det bør ikke gis ved tarmobstruksjon.

Kaletra inneholder kalium som acesulfamkalium, som kan være skadelig for personer som følger en diett med lite kalium. Store mengder kalium i blodet kan forårsake urolig mage og diaré.

Kaletra inneholder natrium som sakkarinnatrium, natriumklorid og natriumsitrat, som kan være skadelig for personer som følger en diett med lite natrium.

3. Hvordan du bruker Kaletra

Kaletra er anbefalt til bruk hos voksne og barn fra 2 år som er smittet med HIV. Vær forsiktig ved dosering hos barn. Dosen bør være mindre enn 5 ml to ganger daglig hos barn som veier mindre enn 40 kg.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker på hvordan du skal ta din medisin.

Hvordan og når skal jeg ta Kaletra?

Bruk hos voksne

- Den vanlige dosen for voksne er 5 ml mikstur to ganger daglig, dvs. hver 12. time, i kombinasjon med annen anti-HIV-medisin. Legen vil fortelle deg hvor mye Kaletra som skal tas.
- Det er viktig at alle doser med Kaletra mikstur tas sammen med mat.

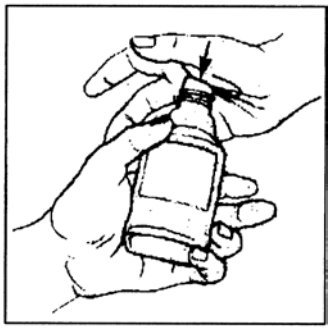
Bruk hos barn 2 år og eldre

- Legen din vil bestemme den riktige Kaletradosen basert på barnets høyde og vekt.
- Det er viktig at alle doser med Kaletra mikstur tas sammen med mat.

Hvis du er i stand til å svelge tabletter, så er Kaletra også tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter med 200 mg lopinavir og 50 mg ritonavir og filmdrasjerte tabletter med 100 mg lopinavir og 25 mg ritonavir.

Hvordan måler jeg riktig dose av miksturen?

Du åpner den barnesikrede korken ved å presse den ned med hånden og vri den i pilens retning, mot klokken. Henvend deg til apoteket hvis du har problemer med å åpne flasken.



5 doseringssprøyter er inkludert i hver eske Kaletra mikstur. Spør på apoteket hvordan du skal bruke sprøyten.

Etter hver dose med Kaletra må du ta fra hverandre stempelet og sprøyten. Vask stempelet og sprøyten med oppvaskmiddel og varmt vann så fort du kan. Du kan legge begge til bløt i såpevann i opptil 15 minutter. Skyll sprøyten og stempelet med rent vann. Sett sammen sprøyten igjen og sug opp og sprøyt ut kranvann et par ganger for å skylle den. La sprøyten tørke helt før den brukes igjen.

Dersom du tar for mye av Kaletra

- Hvis du finner ut at du har tatt mer Kaletra enn du skulle, må du straks ta kontakt med legen.
- Hvis du ikke kan få tak i legen din, må du henvende deg til sykehuset.

Dersom du har glemt å ta Kaletra

Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose innen 6 timer etter vanlig doseringstid: ta den glemte dosen snarest og deretter fortsetter du med å ta dosene til vanlig tid som foreskrevet av legen.

Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose etter mer enn 6 timer etter vanlig doseringstid: ta ikke den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Kaletra

- Du må ikke forandre eller slutte å ta den daglige dosen med Kaletra uten først å rådføre deg med legen.
- Kaletra skal tas to ganger daglig for å kontrollere HIV-infeksjonen, uansett hvor mye bedre du føler deg.
- Bruk av Kaletra slik det er anbefalt skal gi deg den beste sjansen for å forsinke utviklingen av resistens mot legemidlet.
- Hvis en bivirkning hindrer deg til å ta Kaletra slik den er foreskrevet, kontakt legen umiddelbart.
- Pass på at du alltid har nok forsyninger av Kaletra så du ikke går tom. Når du er ute og reiser eller oppholder deg på sykehus, må du passe på at du har tilstrekkelig med Kaletra, inntil du kan få en ny forsyning.
- Fortsett å ta medisinen så lenge legen har anvist.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Kaletra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom bivirkninger som skyldes Kaletra og de som kan oppstå på grunn av andre medisiner du tar samtidig eller av komplikasjonene som følger med HIV-infeksjonen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert av pasienter som tok denne medisinen. Det er viktig at du informerer legen din hvis du opplever disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden vedvarer eller forverres kontakt lege.

SVÆRT VANLIGE bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):
- diaré,
- kvalme,
- øvre luftveisinfeksjon.

VANLIGE bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 100 personer):
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- oppkast, oppblåst mage, smerter i nedre og øvre del av magen, luft i magen, fordøyelsesproblemer, redusert matlyst, oppstøt fra magen til spiserøret som kan være smertefulle,
- hevelse eller inflammasjon i mage, tarm eller tykktarm,
- økte kolesterolverdier i blodet, økte triglyseridnivåer (en form for fett) i blodet, høyt blodtrykk
- redusert evne i kroppen til å håndtere sukker, inkludert diabetes mellitus, vekttap,
- lavt antall røde blodceller, lavt antall hvite blodceller som vanligvis brukes til å bekjempe infeksjon,
- utslett, eksem, opphoping av avskallet, fet hud,
- svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- tretthet, mangel på krefter og energi, hodepine inkludert migrene,

- hemoroider,
- leverbetennelse inkludert økte leververdier,
- allergiske reaksjoner inkludert elveblest og inflammasjon i munnen,
- nedre luftveisinfeksjoner,
- forstørrede lymfeknuter,
- impotens, unormalt rikelig eller langvarig menstruasjon eller uteblivelse av menstruasjon,
- muskelproblemer slik som svakhet eller kramper, smerter i ledd, muskler og rygg,
- skade av nerver i det perifere nervesystem,
- nattesvette, kløe, utslett inkludert hevelser på huden, hudinfeksjoner, inflammasjon i hud eller hårsekker, væskeansamling i celler eller vev.

Ytterligere informasjon om kvalme, oppkast eller buksmerter
Snakk med legen din hvis opplever kvalme, oppkast eller buksmerte da disse kan indikere pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).

MINDRE VANLIGE bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 1000 personer):
- unormale drømmer,
- tap av smak eller endret smak,
- håravfall,
- en type unormalt elektrokardiogram som kalles atrioventrikulær blokk,
- opphoping av belegg inne i arteriene dine, som kan føre til hjerteinfarkt og slag,
- inflammasjon i blodkar og små blodårer,
- betennelse i gallegangen,
- ukontrollert risting i kroppen,
- forstoppelse,
- inflammasjon dypt i venene i forbindelse med en blodpropp,
- munntørrhet,
- problemer med å kontrollere avføringen,
- inflammasjon i den første delen av tynntarmen rett etter magesekken, skade eller sår i fordøyelseskanalen, blødning fra tarmen eller endetarmen,
- røde blodceller i urinen,
- fettavleiringer i leveren, forstørret lever,
- manglende testikkelfunksjon,
- oppblussing av symptomer som har sammenheng med en inaktiv infeksjon i kroppen din (immunreaktivering),
- økt apetitt,
- unormalt høye verdier av bilirubin (et pigment som produseres ved nedbryting av røde blodceller) i blodet,
- nedsatt seksuallyst,
- betennelse i nyrene,
- ødeleggelse av ben på grunn av dårlig blodforsyning til det aktuelle området,
- sår munn eller munnsår, inflammasjon i mage og tarm,
- nyresvikt,
- nedbryting av muskelfibre som fører til frigjøring av muskelfibrenes bestanddeler (myoglobin) til blodomløpet,
- lyder i et eller begge ører, så som summing, ringing eller plystring,
- skjelvinger,
- unormal lukking av en av hjerteklaffene dine (trikuspidalklaffen i hjertet ditt),
- svimmelhet (spinnende følelse),
- øyeproblemer, synsforstyrrelser,
- vektøkning.

Andre bivirkninger rapportert med Kaletra: gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsot), alvorlig eller livstruende utslett og blemmer i huden (Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme). Man vet ikke hvor ofte disse tilstandene kan forkomme.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger,inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kaletra

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Kaletra etter utløpsdatoen som er angitt på flasken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Hvordan bør jeg oppbevare Kaletra og hvor lenge?

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Oppbevaring ved bruk: Hvis miksturen ikke oppbevares i kjøleskap, må den oppbevares ved høyst 25 °C. Ubrukt innhold må kastes etter 42 dager (6 uker). Det anbefales å skrive ned datoen miksturen ble tatt ut av kjøleskapet på pakken.
- Må ikke utsettes for ekstrem varme.
- Det er viktig at du oppbevarer Kaletra i den flasken den var i da du kjøpte den. Ikke hell innholdet over i noen annen beholder.

Hvordan bør jeg kaste ubrukt Kaletra?

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kaletra

Virkestoffene er lopinavir og ritonavir.
Hver ml Kaletra mikstur inneholder 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir.

Andre innholdsstoffer er:

Alkohol, maissirup (høyt fruktoseinnhold), propylenglykol, renset vann, glyserol, povidon, magnasweet-110 smakstilsetning (blanding av monoammonium glycyrrhizinat og glyserol), vaniljesmakstilsetning (som inneholder p-hydroksybenzosyre, p-hydroksybenzaldehyd, vanillinsyre, vanillin, heliotrop, etylvanillin), polyoksyl-40-hydrogenert ricinusolje, sukkerspinnsmakstilsetning (som inneholder etylmaltol, etyllvanillin, acetoin, dihydrokumarin, propylenglykol), acesulfamkalium, sakkarinnatrium, natriumklorid, peppermynteolje, natriumsitrat, sitronsyre, mentol.

Hvordan Kaletra ser ut og innholdet i pakningen

Kaletra mikstur leveres i en 60 ml gul flaske som inneholder flere doser. Hver ml Kaletra inneholder 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir.
En pakning inneholder fem flasker à 60 ml (300 ml) mikstur.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Storbritannia

Tilvirker
Aesica Queenborough Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Storbritannia
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Nederland

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet, bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 6231011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 21-4 416-5 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Kaletra 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter
lopinavir/ritonavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Kaletra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Kaletra
3. Hvordan du bruker Kaletra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kaletra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kaletra er og hva det brukes mot

- Legen din har forskrevet Kaletra til å hjelpe å kontrollere din infeksjon forårsaket av humant immunsviktvirus (HIV). Kaletra gjør dette ved å sinke spredningen av infeksjonen i kroppen.
- Kaletra brukes av barn fra 2 år og oppover, ungdom og voksne som er smittet av HIV, viruset som forårsaker AIDS.
- Kaletra inneholder de aktive virkestoffene lopinavir og ritonavir. Kaletra er et antiretroviralt legemiddel. Det hører til gruppen av legemidler som kalles proteasehemmere.
- Kaletra foreskrives til bruk i kombinasjon med andre antivirale medisiner. Legen din vil diskutere med deg og avgjøre hvilke medisiner som passer best for deg.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Kaletra

Bruk ikke Kaletra

- hvis du er allergisk overfor lopinavir, ritonavir eller et av de andre innholdsstoffene i Kaletra (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har alvorlige leverproblemer.

Bruk ikke Kaletra sammen med noen av følgende medisiner:
- astemizol eller terfenadin (vanligvis brukt til behandling av allergiske symptomer – disse medisinene kan være tilgjengelige uten resept),
- midazolam tatt oralt (tatt via munnen), triazolam (angstdempende og/eller mot søvnproblemer),
- pimozid (brukt til behandling av schizofreni),
- kvetiapin (brukt til behandling av schizofreni, bipolar lidelse og alvorlig depressiv lidelse),
- cisaprid (brukt ved visse mageproblemer),
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukt til behandling av migrene),
- amiodaron (brukt til behandling av unormale hjerteslag),
- lovastatin, simvastatin (brukt til å senke kolesterol i blodet),
- alfuzosin (brukt hos menn til behandling av forstørret prostata (godartet prostatahyperplasi)),
- fusidinsyre (brukt til behandling av hudinfeksjoner forårsaket av *Staphylococcus*-bakterier som brennkopper og infisert hudbetennelse). Fusidinsyre brukt til langtidsbehandling av infeksjoner i bein og ledd kan tas under legetilsyn (se "Andre legemidler og Kaletra"),

- kolkisin (middel mot gikt) – pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon,
- avanafil eller vardenafil (brukt til behandling av erektil dysfunksjon),
- sildenafil brukt til behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon). Sildenafil brukt til behandling av erektil dysfunksjon kan brukes under legetilsyn (se avsnittet **Vis forsiktighet ved bruk av Kaletra**),
- produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Les listen av legemidler under "Andre legemidler og Kaletra" for informasjon om visse legemidler som krever forsiktighet.

Hvis du for tiden tar noen av disse medisinene, kan du spørre legen din om å foreta nødvendige endringer i behandlingen av din(e) andre sykdom(mer) eller i din antiretrovirale behandling.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Kaletra.

Viktig informasjon

- Kaletra kurerer ikke HIV-infeksjon eller AIDS.
- Personer som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med HIV-sykdommen eller AIDS. Det er derfor viktig at du fortsatt er under oppsyn av legen din mens du tar Kaletra.
- **Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet**, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Fortell legen hvis du har/har hatt

- **Hemofili** type A og B siden Kaletra kan øke risikoen for blødning.
- **Diabetes** da forhøyet blodsukker er rapportert hos pasienter som tar Kaletra.
- En historie med **leverproblemer** fordi pasienter med leversykdom, inkludert kronisk hepatitt B eller C, løper en økt risiko for alvorlige og livsfarlige leverbivirkninger.

Fortell legen hvis du opplever

- Kvalme, oppkast, buksmerter, vanskeligheter med å puste og alvorlig svakhet i muskulaturen i bena og armene, da disse symptomene kan indikere økt nivå av melkesyre.
- Tørste, hyppig vannlating, tåkesyn eller vekttap, da disse symptomene kan indikere økt blodsukkernivå.
- Kvalme, oppkast, buksmerter da tegn på store økninger i mengde av triglyserider (fettstoff i blod) er vurdert som risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertel) og disse symptomene kan indikere denne tilstanden.
- Hos noen pasienter med fremskreden HIV-infeksjon og en historie med opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-HIV-behandling er startet opp. Man tror disse symptomene kommer av en forbedring av kroppens immunforsvar som og gjør at kroppen bekjemper infeksjoner som har vært til stede uten tydelige symptomer.
  I tillegg til de opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand som oppstår når immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også oppstå etter at du starter å ta medisiner for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Hvis du opplever symptomer på infeksjon eller andre symptomer som muskelsvakhet, svakhet begynnende i hender og føtter og som beveger seg opp mot midten av kroppen, hjertebank, skjelvinger eller hyperaktivitet, vennligst kontakt legen din snarest for å få nødvendig behandling.
- **Leddstivhet, verk og smerter** (særlig i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer da noen pasienter som tar disse legemidlene kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt

benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (reduksjon i aktivitetene til kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen.
- **Muskelsmerter,** ømhet og svakhet, særlig i kombinasjon med disse legemidlene. I noen sjeldne tilfeller har disse muskelsykdommene vært alvorlige.
- Symptomer på svimmelhet, ørhet, besvimelse eller følelse av unormale hjerteslag. Kaletra kan forårsake forandringer i hjerterytmen og den elektriske aktiviteten i hjertet ditt. Disse forandringene kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

Andre legemidler og Kaletra

<u>Rådfør deg med lege eller apotek</u> dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- antibiotika (f.eks. rifabutin, rifampicin, klaritromycin),
- legemidler mot kreft (f.eks. de fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, og også vinkristin og vinblastin),
- antikoagulantia (f.eks. warfarin, rivaroksaban),
- legemidler mot depresjon (f.eks. trazodon, bupropion),
- legemidler mot epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin og valproat),
- legemidler mot sopp (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- legemidler mot gikt (f.eks. kolkisin),
- legemidler mot tuberkulose (bedakvilin, delamanid),
- antivirale midler til behandling av kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon hos voksne (f.eks. boceprevir, simeprevir og telaprevir),
- legemidler mot erektil dysfunksjon (f.eks. sildenafil og tadalafil),
- fusidinsyre brukt til behandling av langvarige infeksjoner i bein og ledd (f.eks. osteomyelitt),
- hjertemedisiner inkludert:
  - digoksin,
  - kalsiumblokkere (f.eks. felodipin, nifedipin, nikardipin),
  - legemidler som brukes til å korrigere hjerterytmen (f.eks. bepridil, systemisk lidokain, kinidin),
- HIV CCR5-antagonist (f.eks. maraviroc),
- HIV-1 integrasehemmer (f.eks. raltegravir),
- legemidler som senker kolesterolet (f.eks. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin),
- legemidler mot astma og andre lungerelaterte problemer som kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (f.eks. salmeterol),
- legemidler til behandling av lungearteriehypertensjon (høyt blodtrykk i blodårene i lungene) (f.eks. bosentan, sildenafil og tadalafil),
- legemidler som påvirker immunsystemet (f.eks. ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- legemidler som brukes ved røykeavvenning (f.eks. bupropion),
- smertestillende legemidler (f.eks. fentanyl),
- morfinlignende legemidler (f.eks. metadon),
- ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI) (f.eks. efavirenz, nevirapin),
- p-piller eller prevensjonsmiddel i plasterform for å forebygge svangerskap (se avsnitt under med tittelen **Prevensjonsmidler**),
- proteasehemmere (f.eks. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakinavir, tipranavir),
- beroligende midler (f.eks. midazolam gitt som injeksjon),
- steroider (f.eks. budesonid, deksametason, flutikasonpropionat, etinyløstradiol).

Les listen av legemidler under "**Bruk ikke Kaletra sammen med noen av følgende medisiner**" for informasjon om legemidler som du ikke må ta sammen med Kaletra.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Legemidler mot erektil dysfunksjon (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)
- **Bruk ikke Kaletra** hvis du for tiden tar avanafil eller vardenafil.
- Bruk ikke Kaletra sammen med sildenafil til behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon) (se også avsnittet **Bruk ikke Kaletra**).
- Dersom du tar sildenafil eller tadalafil og Kaletra samtidig kan du risikere bivirkninger som lavt blodtrykk, besvimelse, synsforandringer og penisereksjon som kan vare mer enn 4 timer. Hvis ereksjonen varer lenger enn 4 timer skal du kontakte lege **umiddelbart** for å forhindre skade på penis. Legen din kan forklare disse symptomene til deg.

Prevensjonsmidler

- Hvis du tar p-piller eller bruker plaster for å hindre graviditet, må du bruke ytterligere et prevensjonsmiddel eller en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom) siden Kaletra kan redusere virkningen av p-piller eller plaster.
- Kaletra reduserer ikke risiko for overføring av HIV til andre. Passende forholdsregler (f.eks. bruk av kondom) må tas for å hindre overføring av sykdommen ved seksuell kontakt.

Graviditet og amming

- Fortell legen **umiddelbart** dersom du planlegger å bli gravid, du er gravid, tror du kan være gravid eller du ammer.
- Ammende kvinner må ikke ta Kaletra uten at dette er spesielt anvist av lege.
- Det anbefales at HIV-smittede kvinner ikke ammer barna sine da det er fare for at barnet kan smittes med HIV via brystmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Kaletra har ikke spesielt vært undersøkt vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen bivirkninger (f.eks. kvalme) som kan påvirke din evne til å gjøre dette sikkert. Kontakt legen din isteden.

3. Hvordan du bruker Kaletra

Det er viktig at Kaletra tabletter svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker om hvordan du skal ta din medisin.

Hvor mye og når skal Kaletra tas?

Bruk hos voksne

- Den vanlige dosen for voksne er 400 mg/100 mg to ganger daglig, dvs. hver 12. time, i kombinasjon med andre anti-HIV-medisiner. Voksne pasienter som tidligere ikke har tatt andre antivirale legemidler kan også ta Kaletra tabletter en gang daglig som en dose på 800 mg/200 mg. Legen vil fortelle deg hvor mange tabletter som skal tas. Voksne pasienter som tidligere har tatt andre antivirale legemidler kan ta Kaletra tabletter en gang daglig som en dose på 800 mg/200 mg hvis legen har bestemt at dette er egnet.
- Kaletra må ikke tas en gang daglig sammen med efavirenz, nevirapin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin.
- Kaletra tabletter kan tas med eller uten mat.

Bruk hos barn

- Til barn vil legen bestemme den riktige Kaletradosen (antall tabletter) basert på barnets høyde og vekt.
- Kaletra tabletter kan tas med eller uten mat.

Kaletra er også tilgengelig som 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter. Kaletra mikstur er tilgjengelig for pasienter som ikke kan tabletter

Dersom du tar for mye av Kaletra

- Hvis du finner ut at du har tatt mer Kaletra enn du skulle, må du straks ta kontakt med legen.
- Hvis du ikke kan få tak i legen din, må du henvende deg til sykehuset.

Dersom du har glemt å ta Kaletra

Dersom du tar Kaletra to ganger daglig

- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose innen 6 timer etter vanlig doseringstid: ta den glemte dosen snarest og deretter fortsetter du med å ta dosene til vanlig tid som foreskrevet av legen.

- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose etter mer enn 6 timer etter vanlig doseringstid: ta ikke den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du tar Kaletra én gang daglig

Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose innen 12 timer etter vanlig doseringstid: ta den glemte dosen snarest og deretter fortsetter du med å ta dosene til vanlig tid som foreskrevet av legen.

Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose etter mer enn 12 timer etter vanlig doseringstid: ta ikke den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Kaletra

- Du må ikke forandre eller slutte å ta den daglige dosen med Kaletra uten først å rådføre deg med legen.
- Kaletra skal alltid tas hver dag for å kontrollere HIV-infeksjonen, uansett hvor mye bedre du føler deg.
- Bruk av Kaletra slik det er anbefalt skal gi deg den beste sjansen for å forsinke utviklingen av resistens mot legemidlet.
- Hvis en bivirkning hindrer deg til å ta Kaletra slik den er foreskrevet, kontakt legen umiddelbart.
- Pass på at du alltid har nok forsyninger av Kaletra så du ikke går tom. Når du er ute og reiser eller oppholder deg på sykehus, må du passe på at du har tilstrekkelig med Kaletra, inntil du kan få en ny forsyning.
- Fortsett å ta medisinen så lenge legen har anvist.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Kaletra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom bivirkninger som skyldes Kaletra og de som kan oppstå på grunn av andre medisiner du tar samtidig eller av komplikasjonene som følger med HIV-infeksjonen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert av pasienter som tok denne medisinen. Det er viktig at du informerer legen din hvis du opplever disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden vedvarer eller forverres kontakt lege.

SVÆRT VANLIGE bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):
- diaré,
- kvalme,
- øvre luftveisinfeksjon.

VANLIGE bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 100 personer):
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- oppkast, oppblåst mage, smerter i nedre og øvre del av magen, luft i magen, fordøyelsesproblemer, redusert matlyst, oppstøt fra magen til spiserøret som kan være smertefulle,
- hevelse eller inflammasjon i mage, tarm eller tykktarm,
- økte kolesterolverdier i blodet, økte triglyseridnivåer (en form for fett) i blodet, høyt blodtrykk
- redusert evne i kroppen til å håndtere sukker, inkludert diabetes mellitus, vekttap,
- lavt antall røde blodceller, lavt antall hvite blodceller som vanligvis brukes til å bekjempe infeksjon,
- utslett, eksem, opphoping av avskallet, fet hud,
- svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- tretthet, mangel på krefter og energi, hodepine inkludert migrene,
- hemoroider,
- leverbetennelse inkludert økte leververdier,
- allergiske reaksjoner inkludert elveblest og inflammasjon i munnen,
- nedre luftveisinfeksjoner,
- forstørrede lymfeknuter,
- impotens, unormalt rikelig eller langvarig menstruasjon eller uteblivelse av menstruasjon,
- muskelproblemer slik som svakhet eller kramper, smerter i ledd, muskler og rygg,
- skade av nerver i det perifere nervesystem,
- nattesvette, kløe, utslett inkludert hevelser på huden, hudinfeksjoner, inflammasjon i hud eller hårsekker, væskeansamling i celler eller vev.

Ytterligere informasjon om kvalme, oppkast eller buksmerter
Snakk med legen din hvis opplever kvalme, oppkast eller buksmerte da disse kan indikere pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).

MINDRE VANLIGE bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 1000 personer):
- unormale drømmer,
- tap av smak eller endret smak,
- håravfall,
- en type unormalt elektrokardiogram som kalles atrioventrikulær blokk,
- opphoping av belegg inne i arteriene dine, som kan føre til hjerteinfarkt og slag,
- inflammasjon i blodkar og små blodårer,
- betennelse i gallegangen,
- ukontrollert risting i kroppen,
- forstoppelse,
- inflammasjon dypt i venene i forbindelse med en blodpropp,
- munntørrhet,
- problemer med å kontrollere avføringen,

– inflammasjon i den første delen av tynntarmen rett etter magesekken, skade eller sår i fordøyelseskanalen, blødning fra tarmen eller endetarmen,
– røde blodceller i urinen,
– fettavleiringer i leveren, forstørret lever,
– manglende testikkelfunksjon,
– oppblussing av symptomer som har sammenheng med en inaktiv infeksjon i kroppen din (immunreaktivering),
– økt apetitt,
– unormalt høye verdier av bilirubin (et pigment som produseres ved nedbryting av røde blodceller) i blodet,
– nedsatt seksuallyst,
– betennelse i nyrene,
– ødeleggelse av ben på grunn av dårlig blodforsyning til det aktuelle området,
– sår munn eller munnsår, inflammasjon i mage og tarm,
– nyresvikt,
– nedbryting av muskelfibre som fører til frigjøring av muskelfibrenes bestanddeler (myoglobin) til blodomløpet,
– lyder i et eller begge ører, så som summing, ringing eller plystring,
– skjelvinger,
– unormal lukking av en av hjerteklaffene dine (trikuspidalklaffen i hjertet ditt),
– svimmelhet (spinnende følelse),
– øyeproblemer, synsforstyrrelser,
– vektøkning.

Andre bivirkninger rapportert med Kaletra: gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsot), alvorlig eller livstruende utslett og blemmer i huden (Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme). Man vet ikke hvor ofte disse tilstandene kan forkomme.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger,inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kaletra

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Kaletra etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Hvordan bør jeg kaste ubrukt Kaletra?

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kaletra

Virkestoffene er lopinavir og ritonavir.
Hver tablett inneholder 200 mg lopinavir og 50 mg ritonavir.

Andre innholdsstoffer er:

Tablett
Kopovidon, sorbitanlaurat, kolloidal vannfri silika, natriumstearylfumarat.

Filmdrasjering
Hypromellose, titandioksid, makrogoler type 400 (polyetylenglykol 400), hydroksypropylcellulose, talkum, kolloidal vannfri silika, makrogoler type 3350 (polyetylenglykol 3350), gult jernoksid (E172), polysorbat 80.

Hvordan Kaletra ser ut og innholdet i pakningen

Kaletra filmdrasjerte tabletter er gule stemplet med [Abbott logo] og "KA".

Kaletra filmdrasjerte tabletter kommer i pakninger som inneholder 120 tabletter (1 plastboks à 120 tabletter) og multipakninger bestående av 3 plastbokser à 120 tabletter (360 tabletter). Gjennomtrykks multipakninger med 120 tabletter (1 pakning à 120 tabletter eller 3 pakninger à 40 tabletter) er også tilgjengelige.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Storbritannia

Tilvirkere
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Tyskland
Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irland

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 6231011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 21-4 416-5 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Kaletra 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
lopinavir/ritonavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Kaletra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Kaletra
3. Hvordan du bruker Kaletra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kaletra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kaletra er og hva det brukes mot

- Legen din har forskrevet Kaletra til å hjelpe å kontrollere din infeksjon forårsaket av humant immunsviktvirus (HIV). Kaletra gjør dette ved å sinke spredningen av infeksjonen i kroppen.
- Kaletra brukes av barn fra 2 år og oppover, ungdom og voksne som er smittet av HIV, viruset som forårsaker AIDS.
- Kaletra inneholder de aktive virkestoffene lopinavir og ritonavir. Kaletra er et antiretroviralt legemiddel. Det hører til gruppen av legemidler som kalles proteasehemmere.
- Kaletra foreskrives til bruk i kombinasjon med andre antivirale medisiner. Legen din vil diskutere med deg og avgjøre hvilke medisiner som passer best for deg.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Kaletra

Bruk ikke Kaletra
- hvis du er allergisk overfor lopinavir, ritonavir eller et av de andre innholdsstoffene i Kaletra (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har alvorlige leverproblemer.

Bruk ikke Kaletra sammen med noen av følgende medisiner:
- astemizol eller terfenadin (vanligvis brukt til behandling av allergiske symptomer – disse medisinene kan være tilgjengelige uten resept),
- midazolam tatt oralt (tatt via munnen), triazolam (angstdempende og/eller mot søvnproblemer),
- pimozid (brukt til behandling av schizofreni),
- kvetiapin (brukt til behandling av schizofreni, bipolar lidelse og alvorlig depressiv lidelse),
- cisaprid (brukt ved visse mageproblemer),
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukt til behandling av migrene),
- amiodaron (brukt til behandling av unormale hjerteslag),
- lovastatin, simvastatin (brukt til å senke kolesterol i blodet),
- alfuzosin (brukt hos menn til behandling av forstørret prostata (godartet prostatahyperplasi)),
- fusidinsyre (brukt til behandling av hudinfeksjoner forårsaket av *Staphylococcus*-bakterier som brennkopper og infisert hudbetennelse). Fusidinsyre brukt til langtidsbehandling av infeksjoner i bein og ledd kan tas under legetilsyn (se "Andre legemidler og Kaletra"),
- kolkisin (middel mot gikt) – pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon,

- avanafil eller vardenafil (brukt til behandling av erektil dysfunksjon),
- sildenafil brukt til behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon). Sildenafil brukt til behandling av erektil dysfunksjon kan brukes under legetilsyn (se avsnittet **Vis forsiktighet ved bruk av Kaletra**),
- produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Les listen av legemidler under "Andre legemidler og Kaletra" for informasjon om visse legemidler som krever forsiktighet.

Hvis du for tiden tar noen av disse medisinene, kan du spørre legen din om å foreta nødvendige endringer i behandlingen av din(e) andre sykdom(mer) eller i din antiretrovirale behandling.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Kaletra.

Viktig informasjon

- Kaletra kurerer ikke HIV-infeksjon eller AIDS.
- Personer som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med HIV-sykdommen eller AIDS. Det er derfor viktig at du fortsatt er under oppsyn av legen din mens du tar Kaletra.
- **Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet**, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Fortell legen hvis du har/har hatt

- **Hemofili** type A og B siden Kaletra kan øke risikoen for blødning.
- **Diabetes** da forhøyet blodsukker er rapportert hos pasienter som tar Kaletra.
- En historie med **leverproblemer** fordi pasienter med leversykdom, inkludert kronisk hepatitt B eller C, løper en økt risiko for alvorlige og livsfarlige leverbivirkninger.

Fortell legen hvis du opplever

- Kvalme, oppkast, buksmerter, vanskeligheter med å puste og alvorlig svakhet i muskulaturen i bena og armene, da disse symptomene kan indikere økt nivå av melkesyre.
- Tørste, hyppig vannlating, tåkesyn eller vekttap, da disse symptomene kan indikere økt blodsukkernivå.
- Kvalme, oppkast, buksmerter da tegn på store økninger i mengde av triglyserider (fettstoff i blod) er vurdert som risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertel) og disse symptomene kan indikere denne tilstanden.
- Hos noen pasienter med fremskreden HIV-infeksjon og en historie med opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-HIV-behandling er startet opp. Man tror disse symptomene kommer av en forbedring av kroppens immunforsvar som gjør at kroppen bekjemper infeksjoner som har vært til stede uten tydelige symptomer.
  I tillegg til de opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand som oppstår når immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også oppstå etter at du starter å ta medisiner for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Hvis du opplever symptomer på infeksjon eller andre symptomer som muskelsvakhet, svakhet begynnende i hender og føtter og som beveger seg opp mot midten av kroppen, hjertebank, skjelvinger eller hyperaktivitet, vennligst kontakt legen din snarest for å få nødvendig behandling.
- **Leddstivhet, verk og smerter** (særlig i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer da noen pasienter som tar disse legemidlene kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den

antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (reduksjon i aktivitetene til kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen.
- **Muskelsmerter,** ømhet og svakhet, særlig i kombinasjon med disse legemidlene. I noen sjeldne tilfeller har disse muskelsykdommene vært alvorlige.
- Symptomer på svimmelhet, ørhet, besvimelse eller følelse av unormale hjerteslag. Kaletra kan forårsake forandringer i hjerterytmen og den elektriske aktiviteten i hjertet ditt. Disse forandringene kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

Andre legemidler og Kaletra

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- antibiotika (f.eks. rifabutin, rifampicin, klaritromycin),
- legemidler mot kreft (f.eks. de fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, og også vinkristin og vinblastin),
- antikoagulantia (f.eks. warfarin, rivaroksaban),
- legemidler mot depresjon (f.eks. trazodon, bupropion),
- legemidler mot epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin og valproat),
- legemidler mot sopp (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- legemidler mot gikt (f.eks. kolkisin),
- legemidler mot tuberkulose (bedakvilin, delamanid),
- antivirale midler til behandling av kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon hos voksne (f.eks. boceprevir, simeprevir og telaprevir),
- legemidler mot erektil dysfunksjon (f.eks. sildenafil og tadalafil),
- fusidinsyre brukt til behandling av langvarige infeksjoner i bein og ledd (f.eks. osteomyelitt),
- hjertemedisiner inkludert:
  - digoksin,
  - kalsiumblokkere (f.eks. felodipin, nifedipin, nikardipin),
  - legemidler som brukes til å korrigere hjerterytmen (f.eks. bepridil, systemisk lidokain, kinidin),
- HIV CCR5-antagonist (f.eks. maraviroc),
- HIV-1 integrasehemmer (f.eks. raltegravir),
- legemidler som senker kolesterolet (f.eks. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin),
- legemidler mot astma og andre lungerelaterte problemer som kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (f.eks. salmeterol),
- legemidler til behandling av lungearteriehypertensjon (høyt blodtrykk i blodårene i lungene) (f.eks. bosentan, sildenafil og tadalafil),
- legemidler som påvirker immunsystemet (f.eks. ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- legemidler som brukes ved røykeavvenning (f.eks. bupropion),
- Smertestillende legemidler (f.eks. fentanyl),
- morfinlignende legemidler (f.eks. metadon),
- ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI) (f.eks. efavirenz, nevirapin),
- p-piller eller prevensjonsmiddel i plasterform for å forebygge svangerskap (se avsnitt under med tittelen **Prevensjonsmidler**),
- proteasehemmere (f.eks. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakinavir, tipranavir),
- beroligende midler (f.eks. midazolam gitt som injeksjon),
- steroider (f.eks. budesonid, deksametason, flutikasonpropionat, etinyløstradiol).

Les listen av legemidler under "Bruk ikke Kaletra sammen med noen av følgende medisiner" for informasjon om legemidler som du ikke må ta sammen med Kaletra.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Legemidler mot erektil dysfunksjon (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Bruk ikke Kaletra** hvis du for tiden tar avanafil eller vardenafil.
- Bruk ikke Kaletra sammen med sildenafil til behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon) (se også avsnittet **Bruk ikke Kaletra**).
- Dersom du tar sildenafil eller tadalafil og Kaletra samtidig kan du risikere bivirkninger som lavt blodtrykk, besvimelse, synsforandringer og penisereksjon som kan vare mer enn 4 timer. Hvis ereksjonen varer lenger enn 4 timer skal du kontakte lege **umiddelbart** for å forhindre skade på penis. Legen din kan forklare disse symptomene til deg.

Prevensjonsmidler

- Hvis du tar p-piller eller bruker plaster for å hindre graviditet, må du bruke ytterligere et prevensjonsmiddel eller en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom) siden Kaletra kan redusere virkningen av p-piller eller plaster.
- Kaletra reduserer ikke risiko for overføring av HIV til andre. Passende forholdsregler (f.eks. bruk av kondom) må tas for å hindre overføring av sykdommen ved seksuell kontakt.

Graviditet og amming

- Fortell legen **umiddelbart** dersom du planlegger å bli gravid, du er gravid, tror du kan være gravid eller du ammer.
- Ammende kvinner må ikke ta Kaletra uten at dette er spesielt anvist av lege.
- Det anbefales at HIV-smittede kvinner ikke ammer barna sine da det er fare for at barnet kan smittes med HIV via brystmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Kaletra har ikke spesielt vært undersøkt vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen bivirkninger (f.eks. kvalme) som kan påvirke din evne til å gjøre dette sikkert. Kontakt legen din isteden.

3. Hvordan du bruker Kaletra

Det er viktig at Kaletra tabletter svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker om hvordan du skal ta din medisin.

Hvor mye og når skal Kaletra tas?

Bruk hos voksne

- Den vanlige dosen for voksne er 400 mg/100 mg to ganger daglig, dvs. hver 12. time, i kombinasjon med andre anti-HIV-medisiner. Voksne pasienter som tidligere ikke har tatt andre antivirale legemidler kan også ta Kaletra tabletter en gang daglig som en dose på 800 mg/200 mg. Legen vil fortelle deg hvor mange tabletter skal tas. Voksne pasienter som tidligere har tatt andre antivirale legemidler kan ta Kaletra tabletter en gang daglig som en dose på 800 mg/200 mg hvis legen har bestemt at dette er egnet.
- Kaletra må ikke tas en gang daglig sammen med efavirenz, nevirapin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin.
- Kaletra tabletter kan tas med eller uten mat.

Bruk hos barn 2 år og eldre

- Til barn vil legen bestemme den riktige Kaletradosen (antall tabletter) basert på barnets høyde og vekt.
- Kaletra tabletter kan tas med eller uten mat.

Kaletra er også tilgengelig som 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter. Kaletra mikstur er tilgjengelig for pasienter som ikke kan tabletter.

Dersom du tar for mye av Kaletra

- Hvis du finner ut at du har tatt mer Kaletra enn du skulle, må du straks ta kontakt med legen.
- Hvis du ikke kan få tak i legen din, må du henvende deg til sykehuset.

Dersom du har glemt å ta Kaletra

Dersom du tar Kaletra to ganger daglig

- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose innen 6 timer etter vanlig doseringstid: ta den glemte dosen snarest og deretter fortsetter du med å ta dosene til vanlig tid som foreskrevet av legen.

- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose etter mer enn 6 timer etter vanlig doseringstid: ta ikke den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du tar Kaletra én gang daglig

- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose innen 12 timer etter vanlig doseringstid: ta den glemte dosen snarest og deretter fortsetter du med å ta dosene til vanlig tid som foreskrevet av legen

- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose etter mer enn 12 timer etter vanlig doseringstid: ta ikke den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Kaletra

- Du må ikke forandre eller slutte å ta den daglige dosen med Kaletra uten først å rådføre deg med legen.
- Kaletra skal alltid tas hver dag for å kontrollere HIV-infeksjonen, uansett hvor mye bedre du føler deg.
- Bruk av Kaletra slik det er anbefalt skal gi deg den beste sjansen for å forsinke utviklingen av resistens mot legemidlet.
- Hvis en bivirkning hindrer deg til å ta Kaletra slik den er foreskrevet, kontakt legen umiddelbart.
- Pass på at du alltid har nok forsyninger av Kaletra så du ikke går tom. Når du er ute og reiser eller oppholder deg på sykehus, må du passe på at du har tilstrekkelig med Kaletra, inntil du kan få en ny forsyning.
- Fortsett å ta medisinen så lenge legen har anvist.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Kaletra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom bivirkninger som skyldes Kaletra og de som kan oppstå på grunn av andre medisiner du tar samtidig eller av komplikasjonene som følger med HIV-infeksjonen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert av pasienter som tok denne medisinen. Det er viktig at du straks informerer legen din hvis du opplever disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden vedvarer eller forverres kontakt lege.

SVÆRT VANLIGE bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):
- diaré,
- kvalme,
- øvre luftveisinfeksjon.

VANLIGE bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 100 personer):
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- oppkast, oppblåst mage, smerter i nedre og øvre del av magen, luft i magen, fordøyelsesproblemer, redusert matlyst, oppstøt fra magen til spiserøret som kan være smertefulle,
- hevelse eller inflammasjon i mage, tarm eller tykktarm,
- økte kolesterolverdier i blodet, økte triglyseridnivåer (en form for fett) i blodet, høyt blodtrykk
- redusert evne i kroppen til å håndtere sukker, inkludert diabetes mellitus, vekttap,
- lavt antall røde blodceller, lavt antall hvite blodceller som vanligvis brukes til å bekjempe infeksjon,
- utslett, eksem, opphoping av avskallet, fet hud,
- svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- tretthet, mangel på krefter og energi, hodepine inkludert migrene,
- hemoroider,
- leverbetennelse inkludert økte leververdier,
- allergiske reaksjoner inkludert elveblest og inflammasjon i munnen,
- nedre luftveisinfeksjoner,
- forstørrede lymfeknuter,
- impotens, unormalt rikelig eller langvarig menstruasjon eller uteblivelse av menstruasjon,
- muskelproblemer slik som svakhet eller kramper, smerter i ledd, muskler og rygg,
- skade av nerver i det perifere nervesystem,
- nattesvette, kløe, utslett inkludert hevelser på huden, hudinfeksjoner, inflammasjon i hud eller hårsekker, væskeansamling i celler eller vev.

Ytterligere informasjon om kvalme, oppkast eller buksmerter
Snakk med legen din hvis opplever kvalme, oppkast eller buksmerte da disse kan indikere pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).

MINDRE VANLIGE bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 1000 personer):
- unormale drømmer,
- tap av smak eller endret smak,
- håravfall,
- en type unormalt elektrokardiogram som kalles atrioventrikulær blokk,
- opphoping av belegg inne i arteriene dine, som kan føre til hjerteinfarkt og slag,
- inflammasjon i blodkar og små blodårer,
- betennelse i gallegangen,
- ukontrollert risting i kroppen,
- forstoppelse,
- inflammasjon dypt i venene i forbindelse med en blodpropp,
- munntørrhet,
- problemer med å kontrollere avføringen,

- inflammasjon i den første delen av tynntarmen rett etter magesekken, skade eller sår i fordøyelseskanalen, blødning fra tarmen eller endetarmen,
- røde blodceller i urinen,
- fettavleiringer i leveren, forstørret lever,
- manglende testikkelfunksjon,
- oppblussing av symptomer som har sammenheng med en inaktiv infeksjon i kroppen din (immunreaktivering),
- økt apetitt,
- unormalt høye verdier av bilirubin (et pigment som produseres ved nedbryting av røde blodceller) i blodet,
- nedsatt seksuallyst,
- betennelse i nyrene,
- ødeleggelse av ben på grunn av dårlig blodforsyning til det aktuelle området,
- sår munn eller munnsår, inflammasjon i mage og tarm,
- nyresvikt,
- nedbryting av muskelfibre som fører til frigjøring av muskelfibrenes bestanddeler (myoglobin) til blodomløpet,
- lyder i et eller begge ører, så som summing, ringing eller plystring,
- skjelvinger,
- unormal lukking av en av hjerteklaffene dine (trikuspidalklaffen i hjertet ditt),
- svimmelhet (spinnende følelse),
- øyeproblemer, synsforstyrrelser,
- vektøkning.

Andre bivirkninger rapportert med Kaletra: gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsot), alvorlig eller livstruende utslett og blemmer i huden (Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme). Man vet ikke hvor ofte disse tilstandene kan forkomme.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger,inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kaletra

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Kaletra etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Hvordan bør jeg kaste ubrukt Kaletra?

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kaletra

Virkestoffene er lopinavir og ritonavir.

Hver tablett inneholder 100 mg lopinavir og 25 mg ritonavir.

Andre innholdsstoffer er:

Tablett
Kolloidal vannfri silika, kopovidon, natriumstearylfumarat, sorbitanlaurat.

Filmdrasjering
Polyvinylalkohol, talkum, titandioksid, makrogoler type 3350, gult jernoksid E172.

Hvordan Kaletra ser ut og innholdet i pakningen

Kaletra filmdrasjerte tabletter er svakt gule stemplet med [Abbott logo] og "KC".

Kaletra 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter kommer i plastbokser som inneholder 60 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Storbritannia

Tilvirkere
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Tyskland

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 6231011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 21-4 416-5 555

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu/.