

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml от пероралния разтвор Kaletra съдържа 80 mg лопинавир (lopinavir), съвместно с 20 mg ритонавир (ritonavir) като фармакокинетичен енхансер.

Помощни вещества с известно действие:

Всеки 1 ml съдържа 356,3 mg алкохол (42,4% v/v), 168,6 mg нишестен сироп с високо съдържание на фруктоза, 152,7 mg пропиленгликол (15,3 % w/v) (вж. точка 4.3), 10,2 mg макроголглицерол хидроксистеарат 40 и 4,1 mg ацесулфам калий (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Разтворът има бледожълт до оранжев цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kaletra е показан, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, за лечение на инфектирани с вируса на човешкия имунодефицит (HIV-1) възрастни, юноши и деца на възраст на и над 14 дни.

Изборът на Kaletra за лечение на инфектирани с HIV-1 пациенти, лекувани вече с протеазни инхибитори, е необходимо да бъде базиран на изследване на индивидуалната вирусна резистентност и на историята на лечение на пациентите (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Kaletra трябва да се назначава от лекари, които имат опит в лечението на инфекцията с HIV.

Дозировка

Възрастни и юноши

Препоръчителната доза Kaletra е 5 ml перорален разтвор (400/100 mg), два пъти дневно по време на хранене.

Педиатрична популация на възраст на и над 14 дни

Лекарствената форма перорален разтвор е препоръчителен избор за най-точно дозиране при деца на база на телесна повърхност или телесно тегло. Ако обаче е преценено, че е необходимо при деца, тежащи по-малко от 40 kg и с телесна повърхност между 0,5 и 1,4 m² и способни да преглъщат таблетки, да се премине към твърда перорална дозировка, може да се прилага Kaletra 100 mg/25 mg таблетки. Дозата на Kaletra таблетки за възрастни (400/100 mg два пъти дневно) може да се прилага при деца с тегло 40 kg и повече или телесна повърхност (ТП)* повече от 1,4 m². Kaletra таблетки се прилагат перорално и трябва да се поглъщат цели, без да се дъвчат,

чупят или смачкват. Моля вижте кратката характеристика на продукта Kaletra 100 mg/25 mg филмирани таблетки.

Трябва да се вземат предвид общите количества алкохол и пропиленгликол от всички лекарства, които трябва да се дават на кърмачета, включително Kaletra перорален разтвор, за да се избегне токсичност от тези помощни вещества (вж. точка 4.4).

Препоръки за дозиране при педиатрични пациенти на възраст от 14 дни до 6 месеца

Указания за дозиране в педиатрията 2 седмици до 6 месеца		
Въз основа на теглото (mg/kg)*	Въз основа на телесната повърхност (mg/m ²)*	Честота
16/4 mg/kg (съответстващи на 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m ² (съответстващи на 3,75 ml/m ²)	Два пъти дневно с храна

*Телесната повърхност може да бъде изчислена по следната формула:

Телесна повърхност (m²) = $\sqrt{(\text{ръст (cm)} \times \text{телесно тегло (kg)}) / 3600}$

Не се препоръчва приложението на Kaletra в комбинация с ефавиренц или невирапин при пациенти на възраст под 6 месеца.

Препоръки за дозиране при педиатрични пациенти на възраст над 6 месеца и под 18 години

Без съпътстващо приложение на ефавиренц или невирапин

Следващите таблици съдържат указания за дозиране на Kaletra перорален разтвор въз основа на телесното тегло и ТП.

Указания за дозиране в педиатрията въз основа на телесното тегло* над 6 месеца до 18 години		
Телесно тегло (kg)	Доза на пероралния разтвор два пъти дневно (доза в mg/kg)	Обем на пероралния разтвор, приеман два пъти дневно с храна (80 mg лопинавир/20 mg ритонавир на ml) **
7 до < 15 kg 7 до 10 kg > 10 до < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
≥ 15 до 40 kg 15 до 20 kg > 20 до 25 kg > 25 до 30 kg > 30 до 35 kg > 35 до 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Вижте препоръките за дозиране при възрастни	

*препоръките за дозиране въз основа на телесното тегло са базирани на ограничени данни

**обемът (ml) на пероралния разтвор представлява средната доза за диапазона на теглото

Указания за дозиране в педиатрията за доза 230/57,5 mg/m ² над 6 месеца и под 18 години	
Телесна повърхност* (m ²)	Доза на пероралния разтвор два пъти дневно (доза в 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)

* Телесната повърхност може да бъде изчислена по следната формула:
Телесна повърхност (m²) = $\sqrt{(\text{ръст (cm)} \times \text{телесно тегло (kg)}) / 3\,600}$

Съпътстваща терапия: ефавиренц или невирапин

Дозата 230/57,5 mg/m² може да е недостатъчна при някои деца, когато се прилага заедно с невирапин или ефавиренц. При тези пациенти е необходимо увеличаване на дозата на Kaletra до 300/75 mg/m². Препоръчителната доза от 533/133 mg или 6,5 ml два пъти дневно не трябва да се надвишава.

Деца на възраст под 14 дни и недоносени

Kaletra перорален разтвор не трябва да се прилага при новородени преди да е достигната постменструална възраст (от първия ден на последния менструален цикъл на майката преди раждането плюс времето, изминало след раждането) от 42 седмици и постнатална възраст най-малко 14 дни (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При инфектирани с HIV пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания е наблюдавано повишение на експозицията към лопинавир от приблизително 30%, но не се очаква да е от клинично значение (вж. точка 5.2). Няма данни за пациенти с тежки чернодробни увреждания. Kaletra не трябва да се прилага при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречният клирънс на лопинавир и ритонавир е незначителен, не се очаква повишаване на плазмените концентрации при пациенти с бъбречни увреждания. Поради високата степен на свързване на лопинавир и ритонавир с протеините, е малко вероятно те да бъдат отстранени в значителна степен с помощта на хемодиализа или перитонеална диализа.

Начин на приложение

Kaletra се прилага перорално и трябва винаги да се приема с храна (вж. точка 5.2). Дозата трябва да се прилага с помощта на калибрирана спринцовка за перорални форми от 2 ml или 5 ml, която най-добре съответства на предписания обем.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка чернодробна недостатъчност.

Kaletra съдържа лопинавир и ритонавир, и единият, и другият от които са инхибитори на СУР3А изоформата на Р450. Kaletra не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, чийто клирънс е зависим в голяма степен от СУР3А и за които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития. Тези лекарствени продукти включват:

Клас на лекарствения продукт	Лекарствени продукти в класа	Обосновка
Повишени нива на съпътстващи лекарствени продукти		
Алфа ₁ -адренорецепторни антагонисти	Алфузозин	Повишени плазмени концентрации на алфузозин, което може да доведе до тежка хипотония. Съпътстващото приложение със алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Антистенокардни средства	Ранолазин	Повишени плазмени концентрации на ранолазин, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
Антиаритмици	Амиодарон, дронедазон	Повишени плазмени концентрации на амиодарон и дронедазон. Следователно рискът от аритмии или други сериозни нежелани реакции се повишава (вж. точка 4.5).
Антибиотици	Фузидова киселина	Повишени плазмени концентрации на фузидова киселина. Съпътстващото приложение с фузидова киселина е противопоказано при дерматологични инфекции. (вж. точка 4.5).
Противоракови средства	Нератиниб	Повишени плазмени концентрации на нератиниб, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
	Венетоклакс	Повишени плазмени концентрации на венетоклакс. Повишен риск от синдром на туморен разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.5).

Антиподагрозни средства	Колхицин	Повишени плазмени концентрации на колхицин. Риск от сериозни и/или животозастрашаващи реакции при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения (вж. точки 4.4 и 4.5).
Антихистамини	Астемизол, терфенадин	Повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин. Следователно рискът от сериозни аритмии от тези средства се увеличава (вж. точка 4.5).
Антипсихотици/ Невролептици	Луразидон	Повишени плазмени концентрации на луразидон, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
	Пимозид	Повишени плазмени концентрации на пимозид. Следователно рискът от сериозни хематологични отклонения или други сериозни нежелани ефекти от това средство се увеличава (вж. точка 4.5).
	Кветиапин	Повишени плазмени концентрации на кветиапин, което може да доведе до кома. Съпътстващото приложение с кветиапин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Ерго алкалоиди	Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Повишени плазмени концентрации на ерго дериватите води до остра ерго токсичност, включваща вазоспазъм и исхемия.
Средства, стимулиращи перисталтиката	Цизаприд	Повишени плазмени концентрации на цизаприд. Следователно рискът от сериозни аритмии от това средство се повишава.
Директно действащи антивирусни средства срещу вируса на Хепатит С	Елбасвир/гразопревир	Повишен риск от повишаване на аланин трансаминазата (ALT) (вж. точка 4.5).

Липидомодифициращи средства		
НМГ Со-А редуктазни инхибитори	Ловастатин, симвастатин	Повишени плазмени концентрации на ловастатин и симвастатин. Следователно рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, се увеличава (вж. точка 4.5).
Инхибитор на микрозомния триглицерид трансфериращ протеин (MTTP)	Ломитапид	Повишени плазмени концентрации на ломитапид (вж. точка 4.5).
Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)	Аванафил	Повишени плазмени концентрации на аванафил (вж. точки 4.4 и 4.5)
	Силденафил	Когато се прилага за лечение само на пулмонална артериална хипертония (ПАХ), е противопоказан. Повишени плазмени концентрации на силденафил. Следователно рискът от свързани със силденафил нежелани събития (което включва хипотония и синкоп) се увеличава. Вижте точка 4.4 и точка 4.5 за едновременно приложение на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция.
	Варденафил	Повишени плазмени концентрации на варденафил (вж. точки 4.4 и 4.5)
Седативи/хипнотици	Перорален мидазолам, триаолоам	Повишени плазмени концентрации на перорален мидазолам и триаолоам. Следователно рискът от прекомерна седация и респираторна депресия от тези средства се увеличава. За повишено внимание при парентерално приложение на мидазолам вижте точка 4.5.

Намалени нива на лекарствения продукт лопинавир/ритонавир		
Растителни продукти	Жълт кантарион	Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) поради риск от намалени плазмени концентрации и намалени клинични ефекти на лопинавир и ритонавир (вж. точка 4.5).

Пероралният разтвор Kaletra е противопоказан при деца на възраст под 14 дни, бременни жени, пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност и пациенти, лекувани с дисулфирам или метронидазол поради потенциален риск от токсичност на помощното вещество пропиленгликол (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

Не са установени безопасността и ефективността на Kaletra при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. Kaletra е противопоказан при пациенти с тежки чернодробни увреждания (вж. точка 4.3). Пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирано антиретровирусно лечение, са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, вижте съответната кратка характеристика на тези лекарствени продукти.

По време на комбинираното антиретровирусно лечение пациентите с предшестващо нарушение на чернодробната функция, включително хроничен хепатит, имат повишена честота на чернодробните функционални отклонения и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. При такива пациенти, ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се има предвид прекъсване или преустановяване на лечението.

Повишени трансаминази със или без повишени нива на билирубин са били съобщавани при HIV-1 моно-инфектирани и при индивиди, третирани с цел постекспозиционна профилактика до 7 дни след започване на лопинавир/ритонавир заедно с други антиретровирусни средства. В някои случаи нарушението на чернодробната функция е било сериозно.

Преди започване на лечението с лопинавир/ритонавир трябва да бъдат проведени съответните лабораторни тестове, а по време на лечението трябва да се провежда строго проследяване.

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречният клирънс на лопинавир и ритонавир е незначителен, не се очакват повишени плазмени концентрации при пациенти с бъбречни увреждания. Поради високата степен на свързване на лопинавир и ритонавир с протеините, е малко вероятно те да бъдат отстранени в значителна степен с помощта на хемодиализа или перитонеална диализа.

Хемофилия

Има съобщения за повишен риск от кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е бил даван допълнително фактор VIII. В повече от половината от съобщаваните случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължено или въведено отново, ако преди това е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Поради това пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупредени за възможността от увеличено кървене.

Панкреатит

Има съобщения за случаи на панкреатит при пациенти, приемащи Kaletra, включително онези, които развиват хипертриглицеридемия. В повечето от тези случаи пациентите са имали анамнестични данни за панкреатит и/или съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, свързвани с панкреатит. Подчертаното повишение на нивата на триглицеридите представлява рисков фактор за развитие на панкреатит. Пациентите в напреднала фаза на HIV може да са изложени на риск от повишени нива на триглицеридите и панкреатит.

Панкреатит трябва да се предполага, ако са налице клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните показатели (като повишени нива на серумната липаза или амилаза), които навеждат на мисълта за панкреатит. Пациентите с подобни признаци или симптоми трябва да се оценяват, а лечението с Kaletra да бъде преустановено, ако се постави диагноза панкреатит (вж. точка 4.8).

Синдром на имунно реактивиране

По време на въвеждане на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с тежък имунен дефицит, инфектирани с HIV, може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни, опортюнистични патогени и да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Такива реакции типично са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Подходящи примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции, и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и, когато е необходимо, да бъде започнато лечение.

При прояви на имунно реактивиране се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Въпреки че съобщеното време на проявлението им е много различно, то може да настъпи много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да търсят лекарски съвет, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Удължаване на PR интервала

Доказано е, че комбинацията лопинавир/ритонавир причинява умерено асимптоматично удължаване на PR-интервала при някои здрави възрастни индивиди. Сред пациентите, приемащи лопинавир/ритонавир, рядко се съобщава за атриовентрикуларен блок от II-ра или III-та степен при пациенти с подлежащо структурно сърдечно заболяване и предшестващи абнормни изменения в проводната система или при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават PR-интервала (като верапамил или атазанавир). Kaletra трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на

липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Kaletra съдържа лопинавир и ритонавир, които са инхибитори на CYP3A изоформата на P450. Има вероятност Kaletra да предизвиква повишение на плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират главно от CYP3A. Тези повишени плазмени концентрации на едновременно прилагани лекарствени продукти може да увеличат или удължат техния терапевтичен ефект и нежеланите им събития (вж. точки 4.3 и 4.5).

Силни инхибитори на CYP3A4, като протеазните инхибитори, могат да повишат експозицията на бедаквилин, което потенциално би могло да повиши риска от нежелани реакции, свързани с бедаквилин. Поради това, комбинирането на бедаквилин с лопинавир/ритонавир трябва да се избягва. Ако обаче ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с лопинавир/ритонавир трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансaminaзите (вж. точка 4.5 и направете справка с Кратката характеристика на продукта на бедаквилин).

Едновременното приложение на деламанид със силен инхибитор на CYP3A (като лопинавир/ритонавир) може да повиши експозицията на метаболит на деламанид, който е свързан с удължаване на QTc. Поради това, ако едновременното приложение на деламанид с лопинавир/ритонавир се счита за необходимо, препоръчва се много често мониториране на ЕКГ през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.5 и направете справка с Кратката характеристика на продукта на деламанид).

Животозастрашаващи и летални лекарствени взаимодействия са съобщени при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A като ритонавир. Съпътстващото приложение с колхицин е противопоказано при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения (вж. точки 4.3 и 4.5)

Комбинирането на Kaletra със:

- тадалафил, показан за лечение на пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.5) не се препоръчва;
- риоцигуат не се препоръчва (вж. точка 4.5);
- фузидинова киселина при костно-ставни инфекции (вж. точка 4.5) не се препоръчва;
- салметерол (вж. точка 4.5) не се препоръчва;
- ривароксабан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбинирането на Kaletra с аторвастатин. Ако приложението на аторвастатин се прецени като абсолютно необходимо, то той трябва да се прилага във възможно най-ниска доза, при внимателно проследяване на безопасността. Необходимо е да се подхожда внимателно и да се обмисли намаление на дозите, в случай че Kaletra се употребява едновременно с росувастатин. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори, се препоръчва правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

PDE5 инхибитори

Необходимо е особено внимание при изписване на силденафил или тадалафил за лечение на еректилна дисфункция при пациенти, получаващи Kaletra. Очаква се едновременното прилагане на Kaletra с тези лекарствени продукти съществено да увеличи техните концентрации и може да доведе до свързани нежелани събития като хипотония, синкоп, зрителни нарушения и продължителна ерекция (вж. точка 4.5). Съпътстващото прилагане на аванафил или варденафил и лопинавир/ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Съпътстващото прилагане на силденафил, изписан за лечение на белодробна артериална хипертония с Kaletra, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Необходимо е особено внимание при предписване на Kaletra и лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират удължаване на QT интервала, като: хлорфенирамин, хинидин, еритромицин, кларитромицин. Действително, Kaletra би могла да увеличи концентрациите на едновременно прилаганите лекарствени продукти и това може да доведе до усилване на техните нежелани реакции върху сърцето. Сърдечни събития при употреба на Kaletra са съобщавани в предклинични проучвания, следователно потенциалните сърдечни ефекти на Kaletra засега не могат да бъдат изключени (вж. точки 4.8 и 5.3).

Едновременното приложение на Kaletra с рифампицин не се препоръчва. Рифампицин в комбинация с Kaletra предизвиква силно понижение на концентрацията на лопинавир, което от своя страна може значително да намали терапевтичния ефект на лопинавир. Адекватно излагане на действието на лопинавир/ритонавир може да се постигне, когато се използва по-висока доза Kaletra, но това е асоциирано с по-висок риск от чернодробна и стомашно-чревна токсичност. Следователно такова съвместно приложение трябва да се избягва, освен ако не се прецени като строго необходимо (вж. точка 4.5).

Съпътстващото прилагане на Kaletra и флутиказон или други глюкокортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4, такива като будезонид и триамцинолон, не се препоръчва освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включващи синдром на Cushing и адренална супресия (вж. точка 4.5).

Други

Пациентите, приемащи пероралния разтвор, по-специално тези с увреждане на бъбречната функция или с намалена способност да метаболизират пропиленгликол (напр. пациенти от азиатски произход), трябва да се наблюдават за нежелани реакции, потенциално свързани с пропиленгликолова токсичност (като гърчове, ступор, тахикардия, хиперосмоларност, лактатна ацидоза, бъбречна токсичност, хемолiza) (вж. точка 4.3).

Kaletra не лекува HIV инфекцията или СПИН. Пациентите, приемащи Kaletra, могат все още да развият инфекции или други заболявания, свързани с HIV и СПИН.

Освен пропиленгликол, както беше описано по-горе, Kaletra перорален разтвор съдържа алкохол (42% v/v), който е потенциално вреден за страдащите от чернодробно заболяване, алкохолизъм, епилепсия, мозъчни увреждания или заболявания, а също и за бременни жени, както и за деца. Той може да модифицира или усилва ефектите на други лекарствени продукти. Kaletra перорален разтвор съдържа до 0,8 g фруктоза на доза, когато се приема съгласно препоръчителната дозировка. Поради това продуктът може да бъде неподходящ при наследствена непоносимост към фруктоза. Kaletra перорален разтвор съдържа до 0,3 g глицерол на доза. Само при небомислено високи дози, той може да предизвика главоболие и стомашно-чревни смущения. Също така, в състава на Kaletra перорален разтвор влизат макроглицерол хидроксистеарат 40 (полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло) и калий, които може да предизвикат стомашно-чревни смущения само в небомислено високи дози. Необходимо е пациентите, прилагащи нискокалиева диета, да бъдат предупреждавани.

Специфичен риск от токсичност във връзка със стойностите на алкохол и пропилен гликол в Kaletra перорален разтвор.

Медицинските специалисти трябва да бъдат осведомени, че Kaletra перорален разтвор е високо концентриран и съдържа 42,4% алкохол (v/v) и 15,3% пропиленгликол (w/v). Всеки 1 ml Kaletra перорален разтвор съдържа 356,3 mg алкохол и 152,7 mg пропиленгликол.

Специално внимание трябва да се отдели за точно изчисление на дозата Kaletra, изписването върху рецептата, подаването на информация и инструкции за дозирането, за да се минимизира рискът за медицински грешки и предозиране. Това е особено важно при кърмачета и деца.

Трябва да се има предвид общата стойност на алкохол и пропилен гликол във всички лекарствени продукти, които се дават на деца, за да се избегне токсичност от тези помощни вещества. Децата трябва да бъдат наблюдавани отблизо за токсичност, свързана с Kaletra перорален разтвор, включително: хиперосмоларитет със или без лактатна ацидоза, бъбречна токсичност, депресия на централна нервна система (ЦНС) (включващо ступор, кома, и апнея), припадъци, хипотония, сърдечни аритмии и промени в ЕКГ и хемолиза. Докладвани са постмаркетингови животозастрашаващи случаи на сърдечна токсичност (включващо пълен атриовентрикуларен (AV) блок, брадикардия, и кардиомиопатия), лактатна ацидоза, остра бъбречна недостатъчност, депресия на ЦНС и респираторни усложнения, водещи до смърт, предимно при недоносени новородени, получаващи Kaletra перорален разтвор (вж. точки 4.3 и 4.9).

Въз основа на находките в педиатрично проучване (наблюдаваните експозиции са приблизително 35% AUC₁₂ и 75% по-ниска C_{min}, отколкото при възрастни), малките деца от 14 дни до 3 месеца могат да имат субоптимална експозиция с потенциален риск от неадекватно вирусно потискане и поява на резистентност (вж. точка 5.2).

Тъй като Kaletra перорален разтвор съдържа алкохол, не се препоръчва употребата му с полиуретанови сонди за хранене поради потенциална несъвместимост.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Kaletra съдържа лопинавир и ритонавир, които са инхибитори на CYP3A изоформата на P450 *in vitro*. Едновременното прилагане на Kaletra и лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A, може да доведе до повишени плазмени концентрации на другия лекарствен продукт, което може да усилва или удължи неговите терапевтични и нежелани реакции. Kaletra не инхибира CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 при клинично приложимите концентрации (вж. точка 4.3).

Доказано е, че *in vivo* Kaletra индуцира собствения си метаболизъм и увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, метаболизирани от ензимната система цитохром P450 (включително CYP2C9 и CYP2C19) и чрез глюкурониране. Това може да доведе до понижени плазмени концентрации и възможно намаляване на ефикасността на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Лекарствените продукти, които са противопоказани, особено поради очакваната степен на взаимодействие и потенциал за сериозни нежелани реакции, са изброени в точка 4.3.

В таблицата по-долу са представени известните и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти. Този списък не е предвиден да бъде пълен или изчерпателен. Необходимо е да се правят справки с отделните КХП.

Таблица на взаимодействията

Взаимодействията между Kaletra и едновременно прилаганите лекарствени продукти са представени в таблицата по-долу (повишението е означено с “↑”, понижението с “↓”, липсата на промяна с “↔”, веднъж дневно с “QD”, два пъти дневно с “BID” и три пъти дневно с “TID”).

Ако не е посочено друго, представените по-долу проучвания са проведени с препоръчителната доза лопинавир/ритонавир (т.е 400/100 mg два пъти дневно).

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното прилагане с Kaletra
Антиретровирусни средства		
<i>Нуклеозидни/Нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i>		
Ламивудин	Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: Концентрациите може да бъдат понижени поради повишеното глюкоронидиране от лопинавир/ритонавир.	Клиничната значимост на понижението на концентрациите на абакавир и зидовудин не е известна.
Тенофовир дизопроксил фумарат (DF), 300 mg QD (еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил)	Тенофовир: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата. По-високите концентрации на тенофовир може да потенцират свързаните с тенофовир нежелани събития, включително бъбречни нарушения.
<i>Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)</i>		
Ефавиренц, 600 mg QD	Лопинавир: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Вижте точка 4.2 относно препоръките за дозиране на Kaletra или обмислете алтернативна терапия.
Невирапин, 200 mg BID	Лопинавир: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Вижте точка 4.2 относно препоръките за дозиране на Kaletra или обмислете алтернативна терапия.
Етравирин (Лопинавир/ритонавир таблетки 400/100 mg BID)	Етравирин: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата
Рилпивирин (Лопинавир/ритонавир капсули 400/100 mg BID)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (потискане на ензимите CYP3A)	Съпътстващото приложение на Kaletra с рилпивирин води до повишаване на плазмената концентрация на рилпивирин, но не се налага адаптиране на дозата

<i>HIV CCR5 – антагонисти</i>		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	При едновременно прилагане с Kaletra 400/100 mg два пъти дневно, дозата на маравирок трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно
Интегразен инхибитор		
Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата
Едновременно прилагане с други HIV протеазни инхибитори (PIs) Съгласно съвременните насоки за лечение двойната терапия с протеазни инхибитори не се препоръчва като цяло.		
Фозампренавир/ ритонавир (700/100 mg BID) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID) или Фозампренавир (1 400 mg BID) (Лопинавир/ритонавир 533/133 mg BID)	Фозампренавир: Концентрациите на ампренавир са значително понижени.	Едновременното прилагане на високи дози фозампренавир (1 400 mg два пъти дневно) и Kaletra перорален разтвор (533/133 mg два пъти дневно) при лекувани с протеазни инхибитори пациенти води до по-висока честота на стомашно-чревните нежелани събития и повишаване на триглицеридите при комбинирания режим на лечение, без повишаване на вирусологичната ефикасност, в сравнение със стандартните дози фозампренавир /ритонавир. Съпътстващото прилагане на тези лекарствени продукти не се препоръчва.
Типранавир/ритонавир (500/100 mg BID)	Лопинавир: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Съпътстващото прилагане на тези лекарствени продукти не се препоръчва.
<i>Антацидни средства</i>		
Омепразол (40 mg QD)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Ранитидин (150 mg единична доза)	Ранитидин: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
<i>Алфа1 адренорецепторни антагонисти</i>		
Алфузозин	Алфузозин: Очаква се концентрациите на алфузозин да се увеличат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като алфузозин-свързаната токсичност, включително хипотонията, може да се увеличи.

<i>Аналгетици</i>		
Фентанил	Фентанил: Повишен риск от нежелани реакции (респираторна депресия, седация) дължащи се на висока плазмена концентрация, поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се внимателно проследяване на нежеланите реакции (особено респираторна депресия, а така също и седация), когато фентанил се прилага едновременно с Kaletra.
<i>Антистенокардни средства</i>		
Ранолазин	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир се очаква концентрациите на ранолазин да се повишат.	Съпътстващото приложение на Kaletra и ранолазин е противопоказано (вж. точка 4.3)
<i>Антиаритмици</i>		
Амиодарон, Дронедарон	Амиодарон, дронедарон: Концентрациите може да бъдат повишени, поради инхибирането на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra и амиодарон или дронедарон е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като съществува повишен риск от аритмии или други сериозни нежелани реакции.
Дигоксин	Дигоксин: Плазмените концентрации може да бъдат повишени поради инхибирането на Р-гликопротеин (Р-gp) от лопинавир/ритонавир. Повишените нива на дигоксин може да намалееят с времето поради индуциране на Р-gp.	Препоръчва се повишено внимание и терапевтично лекарствено проследяване на концентрациите на дигоксин, когато това е възможно, при едновременно прилагане на Kaletra и дигоксин. Необходимо е особено внимание при предписване на Kaletra при пациенти на лечение с дигоксин, тъй като силният инхибиращ ефект на ритонавир върху Р-gp се очаква да доведе до значително повишение на нивата на дигоксин. Започването на лечение с дигоксин при пациенти, вече приемащи Kaletra, обикновено води до по-ниско от очакваното повишение на концентрациите на дигоксин.
Бепридил, системен лидокаин и хинидин	Бепридил, системен лидокаин и хинидин: Концентрациите могат да се увеличат при едновременно прилагане с лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните лекарствени концентрации, когато това е възможно.

<i>Антибиотици</i>		
Кларитромицин	Кларитромицин: Очаква се умерено повишение на AUC на кларитромицин поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	При пациенти с увреждане на бъбречната функция (CrCL < 30 ml/min) трябва да се обмисли понижаване на дозата на кларитромицин (вж. точка 4.4). Необходимо е повишено внимание при прилагане на кларитромицин с Kaletra при пациенти с нарушение на чернодробната или бъбречна функция.
<i>Противоракови средства и киназни инхибитори</i>		
Абемациклиб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир.	Едновременното приложение на абемациклиб и Kaletra трябва да се избягва. Ако се прецени, че това приложение е неизбежно, вижте Кратката характеристика на продукта за абемациклиб относно препоръки за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с абемациклиб.
Апалутамид	Апалутамид е умерен до силен индуктор на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на лопинавир/ритонавир. Серумните концентрации на апалутамид може да бъдат повишени поради инхибирането на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Понижената експозиция на Kaletra може да доведе до потенциална загуба на вирусологичен отговор. В допълнение, едновременното приложение на апалутамид и Kaletra може да доведе до сериозни нежелани събития, включително гърч поради повисоките нива на апалутамид. Съпътстващото прилагане на Kaletra с апалутамид не е препоръчително.
Афатиниб (Ритонавир 200 mg два пъти дневно)	Афатиниб: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Степента на увеличение на AUC и C _{max} зависи от времето на прилагане на ритонавир. Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на BCRP (BCRP/ABCG2) и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на афатиниб с Kaletra. Вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ афатиниб относно препоръките за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с афатиниб.
Церитиниб	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на церитиниб с Kaletra. Вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ церитиниб относно

		препоръките за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с церитиниб.
Повечето от инхибиторите на тирозин киназа, като дасатиниб и нилотиниб, винкрестин, винбластин	Повечето от инхибиторите на тирозин киназа, като дасатиниб и нилотиниб, а също и винкрестин и винбластин: Риск от повишаване броя на нежеланите събития, дължащ се на по-високи серумни концентрации, поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се внимателно проследяване на поносимостта към тези противоракови средства.
Енкорафениб	Серумните концентрации може да бъдат повишени поради инхибирането на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Едновременното приложение на енкорафениб с Kaletra може да повиши експозицията на енкорафениб, което може да повиши риска от токсичност, включително риска от сериозни нежелани събития като например удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на енкорафениб и Kaletra трябва да се избягва. Ако се счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва Kaletra, пациентите трябва да се проследяват по отношение на безопасността.
Фостаматиниб	Повишение на експозицията на метаболита на фостаматиниб R406.	Едновременното приложение на фостаматиниб с Kaletra може да повиши експозицията на метаболита на фостаматиниб R406, водещо до свързани с дозата нежелани събития, като например хепатотоксичност, неутропения, хипертония, диария. Вижте КХП на фостаматиниб за препоръки относно намаляване на дозата при поява на такива събития.
Ибрутиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Едновременно приложение на ибрутиниб и Kaletra може да увеличи експозицията на ибрутиниб, което да повиши риска от токсичност, включително риска от синдром на туморния разпад. Трябва да се избягва едновременно приложение на ибрутиниб и Kaletra. Ако се

		счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва Kaletra, намалете дозата на ибрутиниб до 140 mg и внимателно наблюдавайте пациента за токсичност.
Нератиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир.	Съпътстващата употреба на нератиниб с Kaletra е противопоказано поради сериозни и/или животозастрашаващи потенциални реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.3).
Венетоклакс	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, което води до повишен риск от синдром на туморния разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.3 и направете справка с КХП за венетоклакс). При пациенти, които са завършили фазата на титриране и са на постоянна дневна доза венетоклакс, намалете дозата венетоклакс до поне 75% когато се използва със силни инхибитори на CYP3A (направете справка с КХП на венетоклакс относно указанията за дозиране). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност, свързани с венетоклакс.
<i>Антикоагуланти</i>		
Варфарин	Варфарин: Концентрациите може да бъдат променени при едновременно прилагане с лопинавир/ритонавир поради индуциране на CYP2C9.	Препоръчва се проследяване на INR (international normalised ratio).
Ривароксабан (Ритонавир 600 mg два пъти дневно)	Ривароксабан AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Поради инхибиране на CYP3A и P-gp от лопинавир/ритонавир	Едновременното приложение на ривароксабан и Kaletra може да увеличи експозицията на ривароксабан, което може да увеличи риска от кървене. Употребата на ривароксабан не се препоръчва при

		пациенти, получаващи съпътстващо лечение с Kaletra (вж. точка 4.4).
Дабигатран етексилат, Едоксабан	Дабигатран етексилат, Едоксабан: Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на P-гр от лопинавир/ритонавир.	Трябва да се обмисли клинично проследяване и/или намаляване на дозата на директно действащите перорални антикоагуланти (direct oral anticoagulants, DOAC), когато DOAC, който се транспортира от P-гр, но не се метаболизира чрез CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с Kaletra.
<i>Антиконвулсанти</i>		
Фенитоин	Фенитоин: Равновесните концентрации са умерено понижени поради индуциране на CYP2C9 и CYP2C19 от лопинавир/ритонавир. Лопинавир: Концентрациите са понижени поради индуциране на CYP3A от фенитоин.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на фенитоин с Kaletra. Нивата на фенитоин трябва да бъдат проследявани при едновременно прилагане с Kaletra. При едновременно прилагане с фенитоин може да се обмисли повишаване на дозата на Kaletra. Адаптирането на дозата не е проучено в клиничната практика.
Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: Серумните концентрации може да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир. Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени поради индуциране на CYP3A от карбамазепин и фенобарбитал.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на карбамазепин или фенобарбитал с Kaletra. Нивата на карбамазепин и фенобарбитал трябва да бъдат проследявани при едновременно прилагане с Kaletra. При едновременно прилагане с карбамазепин или фенобарбитал може да се обмисли повишаване на дозата на Kaletra. Адаптирането на дозата не е проучено в клиничната практика.

Ламотригин и валпроат	Ламотригин: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Поради индукция на глюкуронирането на ламотригин Валпроат: ↓	Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за намаляване на VPA ефекта, когато Kaletra и валпроева киселина или валпроат се прилагат съпътстващо. <u>При пациенти започващи или спиращи Kaletra и в момента приемащи поддържаща доза ламотригин:</u> може да се наложи дозата ламотригин да бъде увеличена, ако се добави Kaletra, или да се намали, ако се преустанови Kaletra; следователно трябва да се проведе мониторинг на плазмените нива на ламотригин, особено преди и по време на 2 седмици след започване или спиране на Kaletra, за да се види дали е необходимо адаптиране на дозата на ламотригин. <u>При пациенти, в момента приемащи Kaletra и започващи ламотригин:</u> може да не е необходимо адаптиране на дозата към препоръчителното увеличаване на дозата ламотригин.
<i>Антидепресанти и анксиолитици</i>		
Тразодон единична доза (Ритонавир, 200 mg BID)	Тразодон: AUC: ↑ 2,4-пъти След едновременно прилагане на тразодон и ритонавир са наблюдавани нежелани събития на гадене, замаяност, хипотония и синкоп.	Не е известно дали комбинацията с Kaletra води до подобно повишение в експозицията на тразодон. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание и преценка на възможността за приемане на по-ниска доза тразодон.
<i>Противогъбични средства</i>		
Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: Серумните концентрации може да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Не се препоръчват високи дози кетоконазол и итраконазол (> 200 mg/дневно).

Вориконазол	Вориконазол: Концентрациите може да бъдат понижени.	Едновременното прилагане на вориконазол и ниска доза ритонавир (100 mg BID), както съдържащата се в Kaletra трябва да бъде избягвано, освен в случаите когато оценката на съотношението полза/риск оправдава употребата на вориконазол.
<i>Антиподагрозни средства</i>		
Колхицин единична доза (Ритонавир 200 mg два пъти дневно)	Колхицин: AUC: ↑ 3 пъти C _{max} : ↑ 1,8 пъти Поради инхибиране на P-гр и/или CYP3A4 от ритонавир	Съпътстващото приложение на Kaletra и колхицин при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения е противопоказано, поради възможността за увеличение на колхицин-свързани сериозни и/или животозастрашаващи реакции като невромускулна токсичност (включително рабдомиолиза) (вж. точка 4.3 и 4.4). Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако се налага лечение с Kaletra. Направете справка с Кратката характеристика на продукта на колхицин.
<i>Антихистамини</i>		
Астемизол Терфенадин	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra с астемизол и терфенадин е противопоказано, тъй като може да повиши риска от сериозни аритмии от тези средства (вж. точка 4.3)
<i>Антиинфекциозни средства</i>		
Фузидова киселина	Фузидова киселина: Концентрациите може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Едновременното приложение на Kaletra и фузидова киселина е противопоказано при дерматологични показания поради повишен риск от нежелани събития свързани с фузидовата киселина, особено рабдомиолиза (вж. точка 4.3). Когато се прилага при костно-ставни инфекции, където едновременното приложение не може да бъде

		избегнато, е препоръчителен строг мониторинг за мускулни нежелани събития (вж. точка 4.4)
<i>Антимикобактериални средства</i>		
Бедаквилин (единична доза) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID, многократна доза)	Бедаквилин: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ По-изразен ефект върху плазмената експозиция на бедаквилин може да се наблюдава при продължително едновременно приложение с лопинавир/ритонавир. Инхибиране на CYP3A4, вероятно дължащо се на лопинавир/ритонавир.	Поради риска от нежелани събития, свързани с бедаквилин, комбинирането на бедаквилин с Kaletra трябва да се избягва. Ако ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с Kaletra трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансаминазите (вж. точка 4.4 и направете справка с Кратката характеристика на продукта на бедаквилин).
Деламанид (100 mg BID) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID)	Деламанид: AUC: ↑ 22% DM-6705 (активен метаболит на деламанид): AUC: ↑ 30% По-изразен ефект върху експозицията на DM-6705 може да се наблюдава при продължително едновременно приложение с лопинавир/ритонавир.	Поради риска от удължаване на QTc, свързано с DM-6705, ако едновременното приложение с Kaletra се счита за необходимо, препоръчва се много често мониториране на ЕКГ през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.4 и направете справка с КХП на деламанид).

Рифабутин, 150 mg QD	Рифабутин (изходно лекарство и активен 25-О-дезацетилов метаболит): AUC: ↑ 5,7 пъти C _{max} : ↑ 3,5 пъти	Когато се приема с Kaletra препоръчителната доза от рифабутин е 150 mg три пъти седмично, на определени дни (например понеделник-сряда-петък). Препоръчва се внимателно проследяване за рифабутин-свързани нежелани реакции, в това число неутропении и увеити, дължащи се на увеличената експозиция спрямо рифабутин. При пациенти, при които дозата 150 mg три пъти седмично не се понася, се препоръчва намаляване на дозата рифабутин – 150 mg два пъти седмично, в определени дни. Трябва да се има предвид, че два пъти седмично доза от 150 mg рифабутин може би няма да осигури оптималната експозиция от рифабутин, което води до риск от проява на резистентност към рифамицин и до липса на лечение. Не се налага адаптиране на дозата за Kaletra.
Рифампицин	Лопинавир: Може да се наблюдава значително понижение на концентрациите на лопинавир поради индуциране на CYP3A от рифампицин.	Не се препоръчва едновременното прилагане на Kaletra с рифампицин, тъй като понижението на концентрациите на лопинавир може на свой ред да доведе до значително понижение на терапевтичния ефект на лопинавир. Коригиране на дозата на Kaletra 400 mg/400 mg (т.е. Kaletra 400/100 mg + ритонавир 300 mg) два пъти дневно позволява компенсиране на индуциращия ефект на рифампицина върху CYP 3A4. Подобно адаптиране на дозата, обаче, може да бъде свързано с повишаване на ALT/AST и увеличаване на стомашно-чревните нарушения. Ето защо, подобно едновременно прилагане трябва да се избягва, освен ако не се прецени за абсолютно необходимо. Ако такова

		едновременно прилагане се прецени като неизбежно, то тогава заедно с рифампицин могат да се прилагат повишени дози на Kaletra 400 mg/400 mg, два пъти дневно при внимателно проследяване на безопасността и терапевтичния ефект. Дозата на Kaletra трябва да се титрира нагоре едва след започване на лечението с рифампицин (вж. точка 4.4).
<i>Антипсихотици</i>		
Луразидон	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир се очаква концентрациите на луразидон да се повишат.	Съпътстващото приложение с луразидон е противопоказано (вж. точка 4.3).
Пимозид	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир се очаква концентрациите на пимозид да се повишат.	Съпътстващото приложение на Kaletra и пимозид е противопоказано, тъй като може да се повиши риска от сериозни хематологични отклонения или други сериозни нежелани реакции от това средство (вж. точка 4.3).
Кветиапин	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на кветиапин да се повишат.	Съпътстващото приложение на Kaletra и кветиапин е противопоказано, тъй като кветиапин-свързаната токсичност може да се увеличи.
<i>Бензодиазепини</i>		
Мидазолам	Перорален мидазолам: AUC: ↑ 13 пъти Парентерален мидазолам: AUC: ↑ 4 пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Kaletra не трябва да се прилага едновременно с перорален мидазолам (вж. точка 4.3), а едновременното прилагане на Kaletra с парентерален мидазолам, трябва да става с повишено внимание. Ако Kaletra се прилага едновременно с парентерален мидазолам, то това трябва да става в интензивно отделение или подобен сектор, където е осигурено постоянно клинично проследяване и подходяща медицинска намеса в случай на респираторна депресия и/или удължена седация. Трябва да се има предвид коригиране на дозата на мидазолам, особено

		ако се прилага повече от една доза мидазолам.
<i>Бета₂-адренорецепторни агонисти (дълго действащи)</i>		
Салметерол	Салметерол: Очаква се концентрациите да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Комбинацията може да доведе до повишен риск от кардиоваскуларни нежелани събития свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, палпитации и синусова тахикардия. Следователно не се препоръчва съпътстващо приложение на Kaletra и салметерол (вж. точка 4.4).
<i>Блокери на калциевите канали</i>		
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: Концентрациите може да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти при съпътстващо прилагане на тези лекарства с Kaletra.
<i>Кортикостероиди</i>		
Дексаметазон	Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени поради индуциране на CYP3A от дексаметазон.	Препоръчва се клинично проследяване на антивирусната ефикасност при съпътстващо прилагане на тези лекарства с Kaletra.
Инхалаторно, инжекционно или интраназално приложен флутиказон проприонат, будезонид, триамцинолон	Флутиказон проприонат, 50 µg интраназално, 4 пъти дневно: Плазмени концентрации ↑ Кортизолови нива ↓ 86%	По-изразени ефекти могат да се очакват, когато флутиказон проприонат се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторно или интраназално прилаган флутиказон проприонат; това може също да се прояви и при други кортикостероиди, метаболизиращи се по пътя на P450 3A, например будезонид и триамцинолон. Следователно, съпътстващото прилагане на Kaletra и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението не надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида и

		редовно проследяване за локалните и системни ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това, прекратяването на приема на глюкокортикоидите трябва да става при постепенно намаляване на дозата им за по-продължителен период от време.
<i>Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)</i>		
Аванафил (ритонавир 600 mg BID)	Аванафил: AUC: ↑ 13 пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Прилагането на аванафил с Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).
Тадалафил	Тадалафил : AUC: ↑ 2 пъти Поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир	<u>За лечението на пулмонална артериална хипертония:</u> Едновременното прилагане на Kaletra със силденафил е протовопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на Kaletra със тадалафил не се препоръчва. <u>За еректилна дисфункция:</u> Специални предпазни мерки трябва да се приложат при назначаване на силденафил или тадалафил на пациенти, приемащи Kaletra, повишено наблюдение за нежелани събития, включително хипотония, синкоп, зрителни промени и удължена ерекция (вж. точка 4.4). При едновременно прилагане с Kaletra дозата на силденафил не трябва да превишава 25 mg за 48 часа, а дозата на тадалафил не трябва да превишава 10 mg за 72 часа.
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ 11 пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ 49 пъти поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Прилагането на варденафил с Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Ерго алкалоиди</i>		
Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир,	Съпътстващото приложение на Kaletra и ерго алкалоиди е противопоказано, тъй като може да доведе до остра

		ерготаминава токсичност, включително вазоспазм и исхемия (вж. точка 4.3).
<i>Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет</i>		
Цизаприд	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир,	Съпътстващото приложение на Kaletra и цизаприд е противопоказано, тъй като може да повиши риска от сериозни аритмии от това средство (вж. точка 4.3).
<i>HCV директно действащи антивирусни средства</i>		
Елбасвир/Гразопревир (50/200 mg QD)	Елбасвир: AUC: ↑ 2,71 пъти C_{max}: ↑ 1,87 пъти C₂₄: ↑ 3,58 пъти Гразопревир: AUC: ↑ 11,86 пъти C_{max}: ↑ 6,31 пъти C₂₄: ↑ 20,7 пъти (комбинации от механизми, включително инхибиране на CYP3A) Лопинавир: ↔	Съпътстващото приложение на елбасвир/гразопревир и Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).
Глекапревир/пибрентасвир	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на глекапревир/пибрентасвир и Kaletra не се препоръчва поради повишен риск от повишаване на ALT, свързано с повишена експозиция на глекапревир.
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир	Серумните концентрации на софосбувир, велпатасвир и воксилапревир може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 от лопинавир/ритонавир. Приема се обаче, че клинично значение има само повишаването на експозицията на воксилапревир.	Не се препоръчва едновременно приложение на Kaletra и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир.
<i>HCV протеазни инхибитори</i>		
Симепревир 200 mg дневно (ритонавир 100 mg BID)	Симепревир: AUC: ↑ 7,2 пъти C _{max} : ↑ 4,7 пъти C _{min} : ↑ 14,4 пъти	Едновременното приложение на Kaletra със симепревир не се препоръчва
<i>Растителни продукти</i>		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени поради индуциране на CYP3A от растителни продукти, съдържащи жълт кантарион.	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с лопинавир и ритонавир. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, то той трябва да

		се прекрати и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Нивата на лопинавир и ритонавир може да се повишат при преустановяване приема на жълтия кантарион. Възможно е да се наложи коригиране на дозата на Kaletra. Индуциращият ефект може да персистира в продължение на поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (вж. точка 4.3). Ето защо, лечението с Kaletra може да започне безопасно 2 седмици след преустановяване приема на жълтия кантарион.
<i>Имуносупресори</i>		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин) и такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин) и такролимус: Концентрациите може да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се по-често проследяване на терапевтичната концентрация до стабилизиране на плазмените нива на тези лекарствени продукти.
<i>Липидопонижаващи средства</i>		
Ловастатин и симвастатин	Ловастатин и симвастатин: Подчертано повишение на плазмените концентрации поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Тъй като повишените концентрации на HMG-CoA редуктазните инхибитори могат да предизвикат миопатия, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Липидомодифициращи средства</i>		
Ломитапид	Инхибиторите на CYP3A4 повишават експозицията на ломитапид, като силните инхибитори повишават експозицията приблизително 27 пъти. Поради инхибирането на CYP3A от лопинавир/ритонавир се очаква повишаване на концентрациите на ломитапид.	Съпътстващата употреба на Kaletra с ломитапид е противопоказана (вж. информация за предписване на ломитапид) (вж. точка 4.3).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ 5,9 пъти C _{max} : ↑ 4,7 пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Комбинирането на Kaletra с аторвастатин не се препоръчва. Ако приложението на аторвастатин се прецени като абсолютно необходимо, то трябва да се прилагат възможно най-ниските дози при внимателно проследяване

		на безопасността (вж. точка 4.4).
Росувастатин, 20 mg QD	Росувастатин: AUC: ↑ 2 пъти C _{max} : ↑ 5 пъти Тъй като росувастатин се метаболизира слабо от CYP3A4, е наблюдавано повишение на неговите плазмени концентрации. Механизмът на това взаимодействие може да бъде обяснен с инхибиране на транспортните протеини.	Необходимо е повишено внимание и понижаване на дозата при едновременно прилагане на Kaletra с росувастатин (вж. точка 4.4).
Флувастатин или Правастатин	Флувастатин, правастатин; Не се очакват клинично значими взаимодействия. Правастатин не се метаболизира от CYP450. Флувастатин се метаболизира частично от CYP2C9.	При необходимост от лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва приложението на флувастатин или правастатин.
<i>Опиати</i>		
Бупренорфин, 16 mg QD	Бупренорфин: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Метадон	Метадон: ↓	Препоръчва се проследяване на плазмените концентрации на метадон.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинил естрадиол	Етинил естрадиол: ↓	В случай на едновременно прилагане на Kaletra и контрацептиви, съдържащи етинил естрадиол (независимо от метода на контрацепция напр. перорален или трансдермален), трябва да се прилагат допълнителни контрацептивни методи.
<i>Средства за отказване на тютюнопушенето</i>		
Бупропион	Бупропион и неговия активен метаболит, хидроксибупропион: AUC и C _{max} ↓ ~50% Този ефект може да се дължи на индуциране на бупропионовия метаболизъм.	Ако едновременното прилагане на Kaletra и бупропион се прецени като неизбежно, то това трябва да става при редовно клинично проследяване на ефикасността на бупропион, без превишаване на препоръчителните дози, независимо от наблюдаваната индукция.
<i>Заместителна терапия с тиреоидни хормони</i>		
Левотироксин	Съобщени са постмаркетингови случаи, показателни за потенциално взаимодействие между левотироксин и продукти, които съдържат ритонавир.	Трябва да се наблюдава тиреостимулиращият хормон (ТСХ) при пациентите, лекувани с левотироксин, поне през първия месец след началото и/или края на

		лечението с лопинавир/ритонавир.
<i>Вазодилататори:</i>		
Бозентан	Лопинавир - ритонавир: Плазмените концентрации на лопинавир/ритонавир може да се понижат поради индукция на CYP3A4 от бозентан. Бозентан: AUC: ↑ 5 пъти C_{max}: ↑ 6 пъти Първоначално, бозентан C_{min}: ↑ приблизително 48-пъти. Поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Приложението на Kaletra с бозентан трябва да е с повишено внимание. При съпътстващо приложение на Kaletra с бозентан, трябва да се наблюдава ефикасността на HIV лечението и трябва пациентите да бъдат наблюдавани внимателно за токсичност от бозентан, особено по време на първата седмица на едновременното приложение.
Риоцигуат	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-гр от лопинавир/ритонавир.	Не се препоръчва едновременната употреба на риоцигуат с Kaletra (вж. точка 4.4 и Кратката характеристика на продукта, съдържащ риоцигуат).
<i>Други лекарствени продукти</i>		
Въз основа на известните метаболитни профили не се очакват клинично значими взаимодействия между Kaletra и дапсон, триметоприм/сулфаметоксазол, азитромицин или флуконазол.		

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се прилагат антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и последващо, за намаляване на риска от вертикално предаване на HIV на новороденото, данните от проучванията при животни, както и клиничният опит при бременни жени трябва да се имат предвид, за да се охарактеризира безопасността за фетуса.

Оценка на лопинавир/ритонавир е направена при повече от 3 000 жени по време на бременност, включително повече от 1000, които са били в първия триместър.

При пост-маркетингово, наблюдение, отчитано чрез Регистъра на бременност при антиретровирусно лечение (Antiretroviral Pregnancy Registry), въведен от януари 1989 г., не е съобщаван повишен риск от вродени дефекти при експозиции с Kaletra сред над 1 000 жени, експонирани по време на първия триместър. Честотата на вродените дефекти след експозиция с лопинавир след който и да е триместър е сравнима с честотата, наблюдавана в общата популация. Не е наблюдаван модел от вродени дефекти, предполагащ обща етиология. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на споменатите данни, рискът за малформации е малко вероятен при хора. Лопинавир може да се използва по време на бременност при клинична необходимост.

Кърмене

Проучвания при плъхове показват, че лопинавир се екскретира в млякото. Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в кърмата при човека. Като общо правило се препоръчва жени, живеещи с HIV да не кърмят своите бебета, за да избегнат предаването на HIV.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват въздействие върху фертилитета. Няма данни за въздействието на лопинавир/ритонавир върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за случаи на гадене по време на лечението с Kaletra (вж. точка 4.8).

Kaletra перорален разтвор съдържа около 42% v/v алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщен профил на безопасността

Безопасността на Kaletra е изследвана при над 2 600 пациенти във Фаза II-IV клинични изпитвания, от които над 700 са получавали доза от 800/200 mg (6 капсули или 4таблетки) веднъж дневно. Наред с нуклеозните инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) в някои проучвания, Kaletra е използвана в комбинация с ефавиренц или невирапин.

Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението с Kaletra по време на клиничните изпитвания са били диария, гадене, повръщане, хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия. Диария, гадене и повръщане могат да възникнат в началото на лечението, докато хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия могат да настъпят по-късно. Възникналите, вследствие на лечението нежелани събития са довели до преждевременно прекъсване на проучването при 7% от участниците във Фаза II-IV проучванията.

Важно е да се отбележи, че са докладвани случаи на панкреатит при пациенти, приемащи Kaletra, включително тези, които са развили хипертриглицеридемия. Освен това, са съобщени редки случаи на удължаване на PR интервала по време на лечението с Kaletra (вж. точка 4.4).

б. Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежелани реакции от клинични изпитвания и пост-маркетинговия опит при възрастни пациенти и при деца

Следните събития са били посочени като нежелани лекарствени реакции. Категорията честота включва всички съобщени събития с умерена или тежка интензивност, независимо от индивидуалната оценка за причинност. Нежеланите реакции са представени по системно-органи класове. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани лекарствени реакции при клинични и пост-маркетингови проучвания при възрастни пациенти		
Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на горния респираторен тракт
	Чести	Инфекции на долния респираторен тракт инфекции на кожата, включително целулит, фоликулит и фурункул
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, левкопения, неутропения, лимфаденопатия
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност, включително уртикария и ангиоедем
	Нечести	Синдром на имунно реактивиране
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Хипогонадизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Нарушения в кръвната захар, включително захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, загуба на тегло, понижаване на апетита
	Нечести	Увеличаване на теглото, повишаване на апетита
Психични нарушения	Чести	Тревожност
	Нечести	Патологични сънища, намалено либидо
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие (включително мигрена), невропатия (включително периферна невропатия), сънливост, безсъние
	Нечести	Инсулт, конвулсия, дисгеузия, агеузия, тремор
Нарушения на очите	Нечести	Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус, вертиго
Сърдечни нарушения	Нечести	Атеросклероза под формата на миокарден инфаркт, атриовентрикуларен блок, инсуфициенция на трикуспидалната клапа
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
	Нечести	Дълбока венозна тромбоза
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене
	Чести	Панкреатит ¹ , повръщане, гастро-езофагеална рефлуксна болест, гастроентерит и колит, коремна болка (в горната част и по-долу), раздуване на корема, диспепсия, хемороиди, метеоризъм
	Нечести	Стомашно-чревни кръвоизливи, включително язва, дуоденит, гастрит и ректални кръвоизливи, стоматит и улцерации в устата, фекална инконтиненция, запек и сухота в устата

Хепато-билиарни нарушения	Чести	Хепатит включително завишаване на AST, ALT и GGT
	Нечести	Жълтеница, чернодробна стеатоза, хепатомегалия, холангит, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, включително макуло-папулозен обрив, дерматит/обрив, включително екзема и себорейен дерматит, нощно потене, пруритус
	Нечести	Алоpecia, възпаление на капилярите, васкулит
	Редки	Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия, мускулно-скелетна болка, включително артралгия и болки в гърба, мускулни нарушения като спазми и слабост
	Нечести	Рабдомиолиза, остеонекроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Понижен креатинов клиранс, нефрит, хематурия
	С неизвестна честота	Нефролитиаза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Еректилна дисфункция, менструални нарушения – аменорея, менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, включително астения

¹ Вижте точка 4.4: панкреатит и липиди.

в. Описание на подбрани нежелани лекарствени реакции

Синдром на Cushing е съобщен при пациенти, приемащи ритонавир и инхалиран или интраназално приложен флутиказон пропионат; той също може да се прояви и при други кортикостероиди, които се метаболизират посредством пътя на P450 3A, напр. буденозид (вж. точка 4.4 и т 4.5).

Повишена креатинфосфокиназа (КФК), миалгия, миозит и, рядко, рабдомиолиза са съобщени при протеазни инхибитори, по-специално в комбинация с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

По време на въвеждане на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с тежък имуноен дефицит, инфектирани с HIV, може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщавани са също и автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Съобщеното време на проявлението

им обаче е много различно и може да настъпи много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общопризнати рискови фактори, напреднало HIV заболяване или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) Честотата на тези случаи не е известна (вж. точка 4.4).

г. Педиатрична популация

При деца на и над 14-дневна възраст профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван при възрастните (вж. Таблицата в точка б).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Досега има ограничени данни за случаи на остро предозиране с Kaletra при хора.

Докладвано е предозиране с Kaletra перорален разтвор (включително и фатален изход). Докладвани са следните събития, свързани с неволно предозиране при недоносени новородени: пълен атриовентрикуларен блок, кардиомиопатия, лактатна ацидоза, и остра бъбречна недостатъчност.

Нежеланите клинични признаци, наблюдавани при кучета включват саливация, повръщане и диария/абнормени изпражнения. Белезите на токсичност, наблюдавани при мишки, плъхове или кучета включват намалена активност, атаксия, изтощение, дехидратация и тремори.

При предозиране с Kaletra няма специфичен антидот. Лечението на предозирането с Kaletra се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Ако е показано, трябва да се постигне елиминиране на нерезорбираното количество активно вещество чрез повръщане или промивка на стомаха. Прилагането на активен въглен може също да бъде използвано за подпомагане отстраняването на нерезорбираното активно вещество. Тъй като Kaletra се свързва с протеините във висока степен, малко вероятно е диализата да бъде от полза за значимо отстраняване на активното вещество.

В случай на предозиране с Kaletra перорален разтвор, диализа може да отсрани и алкохол, и пропилен гликол.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовирусни средства за системна употреба, противовирусни средства за лечение на инфекции с HIV, комбинации, АТС код: J05AR10

Механизъм на действие

Лопинавир осигурява антивирусната активност на Kaletra. Лопинавир е инхибитор на протеазите на HIV-1 и HIV-2. Инхибирането на протеазата на HIV предотвратява разцепването на полипротеина *gag-pol*, което води до производство на незрял, невирулентен вирус.

Ефекти върху електрокардиограмата

В рандомизирано, плацебо и активно (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно) контролирано кръстосано проучване при 39 здрави възрастни е оценен QTcF интервала с 10 измервания за 12 часа в Ден 3. Средните максимални разлики в QTcF (95% горна граница на доверителния интервал), сравнени с тези при плацебо, са 3,6 (6,3) и 13,1 (15,8) за дози от 400/100 mg два пъти дневно и супратерапевтичните дози от 800/200 mg два пъти дневно за лопинавир/ритонавир (LPV/r), съответно. Индуцираното с високи дози лопинавир/ритонавир (800/200 mg два пъти дневно) удължаване на QRS интервала от 6 ms на 9,5 ms допринася за удължаването на QT. Двата дозировъчни режима са довели до експозиции в Ден 3, приблизително 1,5 и 3 пъти по-високи от тези, наблюдавани при препоръчителната доза LPV/r, веднъж или два пъти дневно в стационарно състояние. При никой от участниците не е наблюдавано удължаване на QTcF ≥ 60 ms, в сравнение с изходното ниво или QTcF интервал, превишаващ потенциално клинично значимия праг от 500 ms.

При същото проучване в Ден 3 е наблюдавано и умерено удължаване на PR- интервала при лица, приемащи лопинавир/ритонавир. Средните промени в PR-интервала, сравнени с изходното ниво, са варирали от 11,6 ms до 24,4 ms в 12-часовия интервал след прилагане на дозата. Максималният PR интервал е бил 286 ms и не е наблюдаван сърдечен блок от II-ра или III-та степен (вж. точка 4.4).

Антивирусна активност *in vitro*

In vitro антивирусната активност на лопинавир срещу лабораторни и клинични HIV щамове на HIV е оценена съответно в остро инфектирани лимфобластни клетъчни линии и периферни кръвни лимфоцити. При отсъствие на човешки серум средната стойност на IC₅₀ на лопинавир срещу 5 различни HIV-1 лабораторни щамове е била 19 nM. При отсъствие и при наличие на 50% човешки серум, средната стойност на IC₅₀ на лопинавир срещу HIV-1_{ШВ} в MT4 клетките е била съответно 17 nM и 102 nM. При отсъствие на човешки серум, средната IC₅₀ на лопинавир срещу няколко клинични изолата на HIV-1 е била 6,5 nM.

Резистентност

In vitro изследване за резистентност

Селектирани са *in vitro* HIV-1 изолати с понижена чувствителност към лопинавир. HIV-1 се пасира (пресява) *in vitro* само с лопинавир и с лопинавир плюс ритонавир, в съотношения на концентрациите, представящи плазмените концентрационни съотношения, установени по време на лечението с Kaletra. Генотипният и фенотипният анализ на вирусите, селектирани при тези пасажки, предполага, че наличието на ритонавир в тези концентрационни съотношения, не повлиява измеримо селекцията на лопинавир-резистентните вируси.

Като цяло, *in vitro* характеризирането на фенотипната кръстосана резистентност между лопинавир и другите протеазни инхибитори показва, че намалената чувствителност към лопинавир корелира тясно с намалената чувствителност към ритонавир и индинавир, но не корелира тясно с намалената чувствителност към ампренавир, саквинавир и нелфинавир.

Анализ на резистентността при пациенти, нелекувани с ARV препарати

При клинични проучвания с ограничен брой анализирани изолати, не е била наблюдавана селекция на резистентността към лопинавир при нелекувани пациенти без значима първоначална резистентност към протеазните инхибитори. Вижте по-нататък за подробно описание на клиничното проучване.

Анализ на резистентността при пациенти, лекувани с PI препарати

Селекцията на резистентността към лопинавир при пациенти с неуспешно прилагана предходна терапия с протеазни инхибитори, е била охарактеризирана чрез анализиране на лонгитудиялните изолати от 19 пациенти, лекувани с протеазни инхибитори в две Фаза II и едно Фаза III проучвания, при които са постигнати или непълна вирусологична супресия или вирусологичен ребаунд, последващ първоначалния отговор към Kaletra, и при които е установена увеличена *in vitro* резистентност между изходните данни и момента на ребаунд (дефиниран като поява на нови мутации или двукратна промяна във фенотипната

чувствителност към лопинавир). Повишената резистентност е била най-честа при участниците, чиито изходни изолати са имали редица мутации, свързани с протеазните инхибитори, но < 40-пъти намалена чувствителност към лопинавир. Най-често са възниквали мутациите V82A, I54V и M46I. Наблюдавани са и мутациите L33F, I50V и V32I, комбинирани с I47V/A. При изследваните 19 пациенти е установено 4,3-пъти нарастване на IC₅₀ в сравнение с изходните данни (от 6,2 до 43 пъти в сравнение с див вирус).

Установени са генотипни корелации на намалена фенотипна чувствителност към лопинавир при вируси, селектирани от други протеазни инхибитори. Оценена е *in vitro* антивирусната активност на лопинавир срещу 112 клинични изолати от пациенти, при които лечението с един или повече протеазни инхибитори не е било успешно. Следните мутации на HIV протеазата са свързани с намалената *in vitro* чувствителност към лопинавир в този панел: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Медианата на EC₅₀ за лопинавир срещу изолати с 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 и 8 – 10 мутации в указаните по-горе позиции на аминокиселините е била съответно 0,8; 2,7; 13,5 и 44,0-кратно по-висока от EC₅₀ срещу HIV от див тип. Всичките 16 вируса, показали > 20-кратно промяна в чувствителността, са съдържали мутации в позиции 10, 54, 63 плюс 82 и/или 84. В допълнение, те са съдържали медианна стойност от 3 мутации в аминокиселинните позиции 20, 24, 46, 53, 71 и 90. В допълнение към мутациите описани по-горе, мутациите V32I и I47A са наблюдавани в ребаунд изолати с намалена чувствителност към лопинавир при пациенти, предходно лекувани с протеазни инхибитори, приемащи лечение с Kaletra, а мутациите I47A и L76V са наблюдавани в ребаунд изолати с намалена чувствителност към лопинавир при пациенти, приемащи лечение с Kaletra.

Заклученията относно значимостта на специфичните мутации или мутационни модели са предмет на промяна от допълнителни данни, като винаги се препоръчва консултиране с текущите интерпретационни системи за анализиране на резултатите от тестовете за резистентност.

Антивирусна активност на Kaletra при пациенти с неуспешна терапия с протеазен инхибитор
Клиничното значение на намалената *in vitro* чувствителност към лопинавир е проучено чрез оценяване на вирусологичния отговор към терапията с Kaletra по отношение на изходния вирусен генотип и фенотип при 56 пациенти, с неуспешна предходна терапия с няколко протеазни инхибитора. EC₅₀ за лопинавир срещу 56 изходни вирусни изолати е вариала от 0,6 до 96-кратно по-високи стойности от EC₅₀ срещу дивия тип HIV. След 48-седмично лечение с Kaletra, ефавиренц и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, са наблюдавани плазмени нива на HIV РНК ≤ 400 копия/ml при съответно 93% (25/27), 73% (11/15) и 25% (2/8) от пациентите с < 10-кратно, 10 до 40-кратно и > 40-кратно намалена изходна чувствителност към лопинавир. В допълнение, вирусологичен отговор е отбелязан при 91% (21/23), 71% (15/21) и 33% (2/6) пациенти със съответно 0 – 5, 6 – 7 и 8 – 10 мутации от горните мутации в HIV протеазата, свързани с намалена *in vitro* чувствителност към лопинавир. Тъй като тези пациенти не са били преди това експонирани на Kaletra или ефавиренц, част от отговора може да се отдаде на антивирусното действие на ефавиренц, по-специално при пациенти с високо резистентен на лопинавир вирус. Проучването не е включвало контролна група от пациенти, приемащи Kaletra.

Кръстосана резистентност

Активност на други протеазни инхибитори срещу изолати, развили повишена резистентност към лопинавир след терапия с Kaletra при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори: Изследвано е наличието на кръстосана резистентност към други протеазни инхибитори при 18 изолати по време на ребаунд, които са показали развитие на резистентност към лопинавир при 3 Фаза II и едно Фаза III проучвания на Kaletra при пациенти, предходно лекувани с протеазни инхибитори. Средната промяна в IC₅₀ на лопинавир за тези 18 изолати в началото и по време на ребаунд е била съответно 6,9 и 63 пъти, в сравнение с див вирус. Като цяло ребаунд-пробите или задържат наличната кръстосана резистентност (ако са показали такава в началото), или развиват значителна кръстосана резистентност към индинавир, саквинавир и атазанавир. Установено е незначително намаляване на активността на ампренавир със средно повишаване

на IC₅₀ от 3,7 до 8 пъти за ребаунд-пробите спрямо изходните. Материалите запазват чувствителност към типранавир със средно нарастване на IC₅₀ в изходните проби и в тези по време на ребаунд съответно 1,9- и 1,8 пъти в сравнение с див вирус. Моля, прочетете кратката характеристика на продукта Artivus за допълнителна информация относно използването на типранавир, включително генотипните предиктори на клиничния отговор при лечение на лопинавир-резистентна HIV-1 инфекция.

Клинични резултати

Ефектите на Kaletra (в комбинация с други антиретровирусни средства) върху биологични маркери (нива на плазмената HIV РНК и брой CD4+ Т-клетки) са проучени в контролирани проучвания на Kaletra с продължителност 48 до 360 седмици.

Употреба при възрастни

Пациенти без предходно антиретровирусно лечение

Проучване M98-863 е рандомизирано, двойно-сляпо изпитване при 653 пациенти без предходно антиретровирусно лечение, за оценка на Kaletra (400/100 mg два пъти дневно), в сравнение с нелфинавир (750 mg три пъти дневно) плюс ставудин и ламивудин. Средният изходен брой на CD4+ Т-клетките е бил 259 клетки/mm³ (обхват: от 2 до 949 клетки/mm³ и средното изходно ниво на плазмената HIV РНК е било 4,9 log₁₀ копия/ml (обхват: от 2,6 до 6,8 log₁₀ копия/ml).

Таблица 1

Резултати на 48-седмица: Проучване M98-863		
	Kaletra (N=326)	Нелфинавир (N=327)
HIV РНК < 400 копия/ml*	75%	63%
HIV РНК <50 копия/ml*†	67%	52%
Средното увеличение на броя CD4+Т-клетки (клетки/mm ³) спрямо изходното ниво	207	195

* intent to treat анализ, при който пациентите с липсващи данни се считат за неуспешно вирусологично излекувани

†*p < 0,001

Сто и тринадесет пациенти, лекувани с нелфинавир и 74 пациенти, лекувани с лопинавир/ритонавир, са имали HIV РНК над 400 копия/ml по време на лечението от Седмица 24 до Седмица 96. От тях, изолатите от 96 пациенти, лекувани с нелфинавир и 51 пациенти, лекувани с лопинавир/ритонавир са могли да бъдат амплифицирани за тестване на резистентността. Резистентност спрямо нелфинавир, дефинирана като наличие на мутациите D30N или L90M в протеазата, е била наблюдавана при 41/96 (43%) пациенти. Резистентност спрямо лопинавир, дефинирана като наличие на каквато и да е първична мутация или мутация в активен участък на протеазата (виж по-горе), е била наблюдавана при 0/51 (0%) пациенти. Отсъствието на резистентност спрямо лопинавир е потвърдено от фенотипните анализи.

Продължителен вирусологичен отговор към Kaletra (в комбинация с нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза) е наблюдаван и при едно малко клинично Фаза II проучване (M97-720) в продължение на 360 седмично лечение. Първоначално сто пациенти са лекувани с Kaletra (в това число 51 пациенти, получаващи 400/100 mg два пъти дневно и 49 пациенти, получаващи или 200/100 mg два пъти дневно или 400/200 mg два пъти дневно). Всички пациенти са преминали на "открит" прием на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно между 48 и 72 седмица. Тридесет и девет пациенти (39%) са прекъснали проучването, в това число 16 (16%) поради нежелани събития, едно от които с летален изход. Шестдесет и един пациенти са завършили проучването (35 пациенти, получавали препоръчителната доза от 400/100 mg два пъти дневно по време на цялото проучване).

Таблица 2

Резултати на 360-седмица: Проучване M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV РНК < 400 копия/ml	61%
HIV РНК < 50 копия/ml	59%
Средното увеличение на броя CD4+ Т-клетки (клетки/mm ³) от изходното ниво	501

По време на 360-седмичния период на лечение, генотипният анализ на вирусни изолати е бил успешно проведен при 19 от 28 пациенти с потвърдени HIV РНК над 400 копия/ml, неразкрили първични мутации или мутации в активните участъци на протеазата (аминокиселини в позиция 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 и 90) или фенотипна резистентност към протеазния инхибитор.

Пациенти с предходно антиретровирусно лечение

M97-765 е рандомизирано двойно сляпо, оценяващо Kaletra в две дози (400/100 mg и 400/200 mg, и двете два пъти дневно) плюс невирапин (200 mg два пъти дневно) и два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза при 70 пациенти, предходно лекувани с единствен протеазен инхибитор, и нелекувани с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза. Средният изходен брой на CD₄ клетките е бил 349 клетки/mm³ (обхват: 72 до 807 клетки/mm³), а средната изходна плазмена HIV-1 РНК е била 4,0 log₁₀ копия/ml (обхват: 2,9 до 5,8 log₁₀ копия/ml).

Таблица 3

Резултати на 24-седмица: Проучване M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
HIV РНК < 400 копия/ml (ITT)*	75%
HIV РНК < 50 копия/ml (ITT)*	58%
Средното увеличение на броя CD4+ Т-клетки (клетки/mm ³) от изходното ниво	174

* intent to treat анализ, при който пациенти с липсващи данни се считат за неуспешно вирусологично излекувани

M98-957 е рандомизирано, отворено клинично проучване, оценяващо Kaletra в две дози (400/100 mg и 533/133 mg, и двете два пъти дневно) плюс ефавиренц (600 mg веднъж дневно) и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза при 57 пациента, лекувани с няколко протеазни инхибитора, и нелекувани с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Между седмица 24 и седмица 48 от пациентите, рандомизирани на доза 400/ 100mg, са преминали на доза 533/133 mg. Средният изходен брой CD₄ клетки е бил 220 клетки/mm³ (интервал: 13 до 1 030 клетки/mm³).

Таблица 4

Резултати на 48-седмица: Проучване M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
HIV РНК < 400 копия/ml *	65%
Средното увеличение на броя CD4+ Т-клетки (клетки/mm ³)	94

* intent to treat анализ, при който пациенти с липсващи данни се считат за неуспешно вирусологично излекувани

М98-940 е отворено проучване на пероралния разтвор на Kaletra при 100 нелекувани до този момент с антиретровирусна терапия педиатрични пациенти (44%) и такива, вече били на антиретровирусна терапия педиатрични пациенти (56%). Всички пациенти до момента не са били на терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Пациентите са рандомизирани или на 230 mg лопинавир/57,5 mg ритонавир на m^2 , или на 300 mg лопинавир/75 mg ритонавир на m^2 . Пациентите без предходно лечение са приемали също нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Пациентите, лекувани вече с антиретровирусни агенти, са приемали невирапин плюс до два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза. Безопасността, ефикасността и фармакокинетичните профили на двата дозови режима са оценявани при всеки пациент, след 3 седмична терапия. След това всички пациенти са продължили с доза от 300/75 mg на m^2 . Пациентите са били на средна възраст 5 години (интервал: 6 месеца до 12 години), като 14 пациенти са били под 2-годишна възраст и 6 пациенти са били на възраст една или под една години. Средният изходен брой на CD₄ клетките е бил 838 клетки/mm³, а средната начална плазмена РНК на HIV-1 е била 4,7 log₁₀ копия/ml.

Таблица 5

Резултати на 48-седмица: Проучване М98-940*		
	Пациенти без предходно антиретровирусно лечение (N=44)	Пациенти с предходно антиретровирусно лечение (N=56)
HIV РНК < 400 копия/ml	84%	75%
Средното увеличение на броя CD ₄ ⁺ Т-клетки спрямо изходно ниво (клетки/mm ³)	404	284

* анализ на пациентите с намерение за лечение, при който пациентите с липсващи стойности се считат за вирусологичен неуспех

Проучване Р1030 е отворено изпитване за установяване на дозата, оценяващо фармакокинетичния профил, поносимостта, безопасността и ефикасността на Kaletra перорален разтвор в доза от 300 mg лопинавир/75 mg ритонавир на m^2 два пъти дневно плюс 2 NRTI при инфектирани с HIV-1 кърмачета ≥ 14 дни и < 6 месеца. При включването, медианата (диапазон) на HIV-1 РНК е 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ копия/ml, а медианата (диапазон) на процента на CD₄⁺Т-клетките е 41 (16-59).

Таблица 6

Резултати на 24-седмица: Проучване Р1030		
	Възраст: ≥ 14 дни и < 6 седмици (N=10)	Възраст: ≥ 6 седмици и < 6 месеца (N=21)
HIV РНК < 400 копия/ml*	70%	48%
Медиана на промяната от изходно ниво на броя CD ₄ ⁺ Т-клетки (клетки/mm ³)	- 1% (95% CI: -10, 18) (n=6)	+ 4% (95% CI: -1, 9) (n=19)

*Процент на лицата, които са имали HIV-1 < 400 копия/ml и са останали на лечение

Проучване Р1060 е рандомизирано контролирано изпитване на терапията с невирапин в сравнение с тази, базирана на лопинавир/ритонавир, при пациенти на възраст от 2 до 36 месеца, инфектирани с HIV-1, които са били (коhorta I) и не са били (коhorta II) с експозиция на невирапин по време на бременността с цел предотвратяване на предаването от майката на

детето. Лопинавир/ритонавир е прилаган два пъти дневно в доза от 16/4 mg/kg при пациенти на възраст от 2 месеца до < 6 месеца, 12/3 mg/kg при пациенти $\geq$ 6 месеца и < 15 kg, 10/2,5 mg/kg при пациенти $\geq$ 6 месеца и $\geq$ 15 kg до < 40 kg или 400/100 mg за пациенти $\geq$ 40 kg. Схемата на лечение, базирана на невирапин, е 160-200 mg/m² веднъж дневно в продължение на 14 дни, след това 160-200 mg/m² на всеки 12 часа. И двете терапевтични групи включват зидовудин 180 mg/m² на всеки 12 часа и ламивудин 4 mg/kg на всеки 12 часа. Медианата на проследяване е 48 седмици в кохорта I и 72 седмици в кохорта II. При включването, медианата на възрастта е 0,7 години, медианата на броя на CD4 Т-клетките е 1 147 клетки/mm³, медианата на процента на CD4 Т-клетките е 19% и медианата на HIV-1 РНК е > 750 000 копия/ml. Сред 13 пациенти с вирусологичен неуспех в групата с лопинавир/ритонавир с данни за резистентност, не е открита резистентност към лопинавир/ритонавир.

Таблица 7

Резултати на 24-седмица: Проучване P1060				
	Кохорта I		Кохорта II	
	лопинавир/ ритонавир (N=82)	невирапин (N=82)	лопинавир/ ритонавир (N=140)	невирапин (N=147)
Вирусологичен неуспех*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

*Дефинирано като потвърдено ниво на плазмена HIV-1 РНК > 400 копия/ml на 24-та седмица или вирусен ребаунд > 4 000 копия/ml след 24-та седмица. Общата степен на неуспех съчетава разликите в лечението във възрастовите интервали, претеглена от точността на оценката в рамките на всеки възрастов интервал $p=0,015$ (кохорта I); $p < 0,001$ (кохорта II)

Проучването CHER е рандомизирано, отворено проучване, сравняващо 3 терапевтични стратегии (отложено лечение, ранно лечение за 40 седмици или ранно лечение за 96 седмици) при деца с перинатално придобита HIV-1 инфекция. Схемата на лечение е зидовудин плюс ламивудин плюс 300 mg лопинавир/75 mg ритонавир на m² два пъти дневно до 6 месечна възраст, след това 230 mg лопинавир/57,5 mg ритонавир на m² два пъти дневно. Няма съобщени случаи на неуспех, в следствие на ограничаваща терапията токсичност.

Таблица 8

Коефициент на риск за смърт или неуспех на терапия от първа линия спрямо отложено лечение с ART: Проучване CHER		
	40-седмично рамо (N=13)	96-седмично рамо (N=13)
Коефициент на риск за смърт или неуспех на терапия *	0,319	0,332

*Неуспех, дефиниран като клинична, имунологична прогресия на заболяването, вирусологичен неуспех или схема, ограничаваща токсичността на ART
 $p=0,0005$ (40-седмично рамо); $p < 0,0008$ (96-седмично рамо).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на лопинавир, прилаган съвместно с ритонавир са оценени при здрави възрастни доброволци и при HIV инфектирани пациенти; не се установяват съществени разлики между двете групи. Лопинавир напълно се метаболизира от CYP3A. Ритонавир инхибира метаболизма на лопинавир, посредством което повишава плазмените нива на лопинавир. По време на проучванията, прилагането на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно дава средни равновесни плазмени концентрации на лопинавир от 15 до 20 пъти по-високи от тези на ритонавир при инфектирани с HIV пациенти. Плазмените нива на ритонавир са под 7% от тези, получени след прием на ритонавир в доза 600 mg два пъти дневно. Антивирусната EC_{50} *in vitro* на лопинавир е приблизително 10 пъти по-ниска от тази на ритонавир. Следователно, антивирусната активност на Kaletra се дължи на лопинавир.

Абсорбция

Многократният прием на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно за 2 седмици без ограничения на хранителния режим води до средни $\pm$ SD максимални плазмени концентрации на лопинавир (C_{max}) от $12,3 \pm 5,4$ mcg/ml, които настъпват приблизително 4 часа след приложението. Средната устойчива концентрация за целия период, преди сутрешната доза, е $8,1 \pm 5,7$ mcg/ml. Стойността на AUC за лопинавир за 12-часовия дозов интервал е средно $113,2 \pm 60,5$ mcg•h/ml. Абсолютната бионаличност при човека на лопинавир в комбинация с ритонавир в един продукт не е установена.

Ефекти на храната върху пероралната абсорбция

Kaletra меки капсули и разтвор са биоеквивалентни при условия на хранене (храна с умерено съдържание на мазнини). Прилагането на единична доза 400/ 100mg меки капсули Kaletra с храна, с умерено съдържание на мазнини (500 - 682 kcal, 22,7% до 25,1% от мазнини) е свързано със средно увеличаване на AUC и C_{max} на лопинавир съответно с 48% и 23%, в сравнение с прием на гладно. За пероралния разтвор на Kaletra, съответното увеличаване на AUC и C_{max} на лопинавир е съответно 80 и 54%. Прилагането на Kaletra с храна, с високо съдържание на мазнини (872 kcal, 55,8% от мазнини) увеличава AUC и C_{max} на лопинавир със съответно 96% и 43%, за меките капсули; и със съответно 130 и 56%, за пероралния разтвор. За да се повиши бионаличността и за да се сведе до минимум вариабилността е необходимо Kaletra да се приема с храна.

Разпределение

При стационарно състояние, лопинавир е приблизително 98-99% свързан с плазмените протеини. Лопинавир се свързва и с алфа-1-киселия гликопротеин (AAG) и с албумина, като все пак афинитетът му към AAG е по-висок. При стационарно състояние, свързването на лопинавир с протеините остава константно за всички наблюдавани концентрации над 400/100 mg Kaletra два пъти дневно и е сходно при здрави доброволци и HIV-позитивни пациенти.

Биотрансформация

In vitro експериментите с човешки хепатални микrozоми показват, че лопинавир е подложен основно на окислителен метаболизъм. Лопинавир се метаболизира в хепаталната цитохром P450 система, почти изключително от изоензима CYP3A. Ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A, който инхибира метаболизма на лопинавир и следователно увеличава неговите плазмени нива. Проучване с ^{14}C -маркиран лопинавир при хора показва, че 89% от плазмената радиоактивност след единична доза от 400/100 mg Kaletra се дължи на изходното активно вещество. При човека са идентифицирани най-малко 13 оксидативни метаболита на лопинавир. Главните метаболити с антивирусна активност са епимерната двойка 4-окси и 4-хидроксиметаболитите, но съставляват съвсем малка част от общата плазмена радиоактивност. Установено е, че ритонавир индуцира метаболитни ензими, което води до индукция на неговия собствен метаболизъм и вероятно до индукция на метаболизма на лопинавир. При многократен прием концентрациите на лопинавир преди прием на следваща доза се понижават с времето, като се стабилизират след приблизително 10 дни до 2 седмици.

Елиминиране

След приложение на доза от 400/100 mg ^{14}C -лопинавир/ритонавир, приблизително $10,4 \pm 2,3\%$ и $82,6 \pm 2,5\%$ от приетата доза ^{14}C -лопинавир може да се установи съответно в урината и изпражненията. Непромененият лопинавир представлява приблизително 2,2% и 19,8% от приетата доза, установявана съответно в урината и изпражненията. След многократно приложение, по-малко от 3% от дозата на лопинавир се екскретира, непроменена с урината. Ефективното време на полуживот на лопинавир (от максимална до C_{trough}) при 12-часов междудозов интервал е средно 5 – 6 часа, а видимият клирънс при перорален прием (CL/F) на лопинавир е 6 до 7 l/h.

Специални популации

Педиатрична популация

Данните от клинични проучвания при деца под 2-годишна възраст включват фармакокинетиката на Kaletra в доза 300/75 mg/m² два пъти дневно, проучена при общо 31 педиатрични пациенти, на възраст от 14 дни до 6 месеца. Фармакокинетиката на Kaletra 300/75 mg/m² два пъти дневно с невирапин и 230/57,5 mg/m² два пъти дневно, приложена самостоятелно, са проучвани при 53 педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 12 години. Средните стойности (SD) за проучванията са представени в таблицата по-долу. Схемата с 230/57,5 mg/m² Kaletra два пъти дневно без невирапин и с 300/75 mg/m² Kaletra два пъти дневно, едновременно с невирапин дава плазмени концентрации на лопинавир, сходни с тези, установени при възрастни пациенти, приемащи доза от 400/100 mg два пъти дневно без невирапин.

C_{max} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	AUC_{12} (µg•h/ml)
Кохорта на възраст ≥ 14 дни до < 6 седмици (N = 9):		
5,17 (1,84)	140 (0,48)	43,39 (14,80)
Кохорта на възраст ≥ 6 седмици до < 6 месеца (N = 18):		
9,39 (4,91)	195 (1,80)	74,50 (37,87)
Кохорта на възраст ≥ 6 месеца до < 12 години (N = 53):		
8,2 (2,9) ^a	3,4 (2,1) ^a	72,6 (31,1) ^a
10,0 (3,3) ^b	3,6 (3,5) ^b	85,8 (36,9) ^b
Възрастни		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

a. Kaletra перорален разтвор 230/57,5 mg/m² два пъти дневно без невирапин

б. Kaletra перорален разтвор 300/75 mg/m² два пъти дневно с невирапин

в. Kaletra филмирани таблетки 400/100 mg два пъти дневно в стационарно състояние

Пол, раса и възраст

Фармакокинетиката на Kaletra при хора в напреднала възраст не е проучена. При възрастни пациенти не са наблюдавани свързани с възрастта или пола разлики във фармакокинетичните свойства. Разлики във фармакокинетичните свойства, свързани с расата, не са идентифицирани.

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на Kaletra не е проучена при пациенти с бъбречна недостатъчност; но тъй като бъбречният клирънс на лопинавир е пренебрежимо малък, не се очаква намаление на общия телесен клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Чернодробна недостатъчност

При проучване с лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно при многократно дозиране са сравнявани равновесните фармакокинетични параметри на лопинавир при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, инфектирани с HIV, и тези при пациенти с нормална чернодробна функция, инфектирани с HIV. Наблюдавано е ограничено повишение в общите концентрации на лопинавир с приблизително 30%, което не се очаква да има клинична значимост (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания за токсичност при многократен прием у гризачи и кучета сочат, че главни прицелни органи са черен дроб, бъбрек, щитовидна жлеза, слезка и циркулиращи еритроцити. Чернодробните промени показват клетъчен оток с фокална дегенерация. Въпреки че, експозицията като причина за тези промени е била сравнима със или под клиничната експозиция при човека, дозите при животните са превишавали 6-кратно препоръчителните клинични дози. Умерена бъбречна тубулна дегенерация е регистрирана при мишки, експонирани на поне два пъти по-високи дози от препоръчителните при хора; при кучета и плъхове бъбреците са незасегнати. Редуцираният серумен тироксин води до увеличено освобождаване на TSH с резултат – хипертрофия на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза при плъхове. Тези промени са обратими след прекратяване на активното вещество и липсват при мишки и кучета. При плъхове, но не и при мишки и кучета, се установяват Coombs-негативна анизоцитоза и пойкилоцитоза. При плъхове се установява увеличение на слезката с хистиоцитоза; такова не се наблюдава при другите видове. Серумният холестерол е повишен при гризачи, но не и при кучета, докато триглицеридите са повишени само при мишки.

По време на *in vitro* проучвания, са инхибирани до 30% от клонирани човешки сърдечни калиеви канали (HERG) при най-високите проучвани концентрации на лопинавир/ритонавир, съответстващи на експозиция на лопинавир 7-кратно общите и 15-кратно свободните максимални плазмени нива, достигани при хора на максималната препоръчителна лечебна доза. За разлика от сърдечните фибри на *Purkinje* при кучета, при които същите концентрации лопинавир/ритонавир не показват забавяне на реполяризацията. По-ниски концентрации лопинавир/ритонавир не водят до значително блокиране на калиевия (HERG) поток. Проведените проучвания при плъхове за тъканно разпределение не предполагат значително сърдечно задържане на активното вещество; 72-часова AUC в сърцето е била приблизително 50% от измерената плазмена AUC. Следователно е приемливо да се очаква, че сърдечните нива на лопинавир няма да са значително по-високи от плазмените нива.

При кучета се установява поява на U вълни на електрокардиограмата, свързани с удължен PR интервал и брадикардия. Счита се, че тези ефекти се дължат на електролитни смущения.

Клиничната значимост на тези предклинични данни не е известна, все пак не могат да изключат никакви потенциални сърдечни ефекти на лекарствения продукт при хора (вж. също точки 4.4 и 4.8).

При плъхове е установена ембриотоксичност (загуба на плода, понижена жизнеспособност на плода, понижена телесна маса на плода, повишена честота на скелетните отклонения) и постнатална токсичност за развитието (понижена преживяемост на новородените) при токсичните за майката дози. Системното експониране на лопинавир/ритонавир при токсични за майката и свързаните с развитието на поколението дози е по-ниско от предвидената терапевтична експозиция при хора.

Дългосрочни проучвания за канцерогенност на лопинавир/ритонавир при мишки разкриват негенотоксична, митогенна индукция на чернодробни тумори, за които като цяло се счита, че имат малко значение за риска при хора.

Проучвания за канцерогенност при плъхове не разкриват находки на тумори. Не се установява мутагенност или кластогенност на лопинавир/ритонавир при проучванията *in vitro* и *in vivo*, които включват теста на Ames за обратимост на мутации при бактерии, миши лимфомен тест, миши микронуклеиден тест и тест на хромозомните аберации при човешки лимфоцити.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пероралният разтвор съдържа:

алкохол 42,4% v/v,
нишестен сироп с високо съдържание на фруктоза,
пропиленгликол (15,3% w/v),
пречистена вода,
глицерол,
повидон,
подсладител-110 (смес от моноамониев глициризинат и глицерол),
аромат ваниля (съдържащ p-хидроксibenзоена киселина, p-хидроксibenзалдехид, ванилова киселина, ванилин, хелиотропин, етилов ванилин),
макроголглицерол хидроксистеарат 40 (полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло)
бонбонена есенция (съдържаща етил малтол, етил ванилин, ацетоин, дихидрокумарин, пропиленгликол),
ацесулфам калий,
захарин натрий,
натриев хлорид,
лютива мента, масло
натриев цитрат,
лимонена киселина,
левоментол.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранение по време на употреба: Ако се държи извън хладилника, да не се съхранява при температура над 25°C и неизползваното след 42 дни (6 седмици) количество да се изхвърли. Препоръчително е, да се записва върху опаковката датата на изваждане от хладилника.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Kaletra перорален разтвор се предлага в многодозови кафяви бутилки от полиетилен терефталат (PET) по 60 ml.

За Kaletra перорален разтвор са налични два вида опаковки:

- 120 ml (2 бутилки x 60 ml), с 2 x 2 ml спринцовки, градуирани през 0,1 ml
За обеми до 2 ml. За по-големи обеми е налична алтернативна опаковка.
- 300 ml (5 бутилки x 60 ml) с 5 x 5 ml спринцовки, градуирани през 0,1 ml
За обеми над 2 ml. За по-малки обеми е налична алтернативна опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/172/003
EU/1/01/172/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 март 2001 г.
Дата на последно подновяване: 20 март 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <https://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra 200 mg/50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лопинавир (lopinavir) съвместно с 50 mg ритонавир (ritonavir) като фармакокинетичен енхансер.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Червени, с вдлъбнато релефно означение "AL" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kaletra е показана, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, за лечение на инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1) възрастни, юноши и деца над 2-годишна възраст, в комбинация с други антиретровирусни продукти.

Изборът на Kaletra за лечение на HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани вече с протеазни инхибитори, е необходимо да бъде базиран на изследване на индивидуалната вирусна резистентност и на историята на лечение на пациентите (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Kaletra трябва да се назначава от лекари, които имат опит в лечението на инфекцията с HIV.

Таблетките Kaletra трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или разтрошават.

Дозировка

Възрастни и юноши

Стандартната препоръчителна доза Kaletra таблетки е 400/100 mg (две 200/50 mg таблетки), два пъти дневно, приети със или без храна. При възрастни, в случаите за които се счита, че е необходимо еднократно дневно прилагане за лечението на пациента, Kaletra таблетки може да бъде прилагана като 800/200 mg (четири 200/50 mg таблетки) веднъж дневно със или без храна. Еднократното дневно прилагане, трябва да бъде ограничено само до тези възрастни, при които са налице съвсем малък брой свързани с протеазния инхибитор (PI) мутации (т.е. с по-малко от 3 PI мутации в съответствие с резултатите от клиничните изпитвания, вижте точка 5.1 за пълното описание на популацията), като трябва да се има предвид и риска от по-малката степен на поддържане на вирусологично потискане (вж. точка 5.1) и по-високия риск от диария (вж. точка 4.8), в сравнение с препоръчаната стандартна схема на прилагане два пъти дневно. Наличен е перорален разтвор за пациенти със затруднено преглъщане. Относно указанията за дозиране, моля вижте кратката характеристика на продукта Kaletra перорален разтвор.

Педиатрична популация (2-годишни и над 2-годишна възраст)

Дозата за възрастни на таблетките Kaletra (400/100 mg два пъти дневно) може да се използва при деца с тегло 40 kg или повече или с телесна повърхност (ТП)* по-голяма от 1,4 m². При деца с тегло под 40 kg или с ТП между 0,5 и 1,4 m², които могат да гълтат таблетки, моля вижте кратката характеристика на продукта Kaletra 100 mg/25 mg таблетки. При деца, които не могат да гълтат таблетки, моля вижте кратката характеристика на продукта Kaletra перорален разтвор. На базата на наличните към момента данни, Kaletra не трябва да бъде прилаган веднъж дневно при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1).

* Телесната повърхност може да бъде изчислена по следната формула:

$$\text{Телесна повърхност (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{ръст (cm)} \times \text{телесно тегло (kg)}) / 3\,600}$$

Деца под 2-годишна възраст

Безопасността и ефикасността на Kaletra при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозирането не могат да бъдат дадени.

Съпътстваща терапия: ефавиренц или невирапин

Следващата таблица съдържа указания за дозиране на Kaletra таблетки или перорален разтвор, въз основа на ТП, когато се прилага в комбинация с ефавиренц или невирапин при деца.

Указания за дозиране в педиатрията при съпътстващо прилагане с ефавиренц или невирапин	
Телесна повърхност (m ²)	Препоръчителна доза лопинавир/ритонавир (mg или ml), два пъти дневно*.
≥ 0,5 до < 0,8	200/50 mg таблетки
≥ 0,8 до < 1,2	300/75 mg таблетки
≥ 1,2 до < 1,4	400/100 mg таблетки
≥ 1,4	6,5 ml перорален разтвор**

* Таблетките Kaletra не трябва да се дъвчат, чупят или разтрошават

** Направете справка с КХП на Kaletra перорален разтвор относно препоръка за дозирането.

За постигане на препоръчителната доза може да се обмисли също и използването на таблетките Kaletra 200/50 mg самостоятелно или в комбинация с таблетките Kaletra 100/25 mg.

Чернодробно увреждане

При инфектирани с HIV пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания е наблюдавано повишение на експозицията към лопинавир от приблизително 30%, но не се очаква да е от клинично значение (вж. точка 5.2). Няма данни за пациенти с тежки чернодробни увреждания. Kaletra не трябва да се прилага при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречният клирънс на лопинавир и ритонавир е незначителен, не се очаква повишаване на плазмените концентрации при пациенти с бъбречни увреждания. Поради високата степен на свързване на лопинавир и ритонавир с протеините, е малко вероятно те да бъдат отстранени в значителна степен с помощта на хемодиализа или перитонеална диализа.

Бременност и следродилен период

- Не се налага коригиране на дозата лопинавир/ритонавир по време на бременност и следродилен период.
- При бременни жени не се препоръчва прием на лопинавир/ритонавир веднъж дневно, поради липса на фармакокинетични и клинични данни.

Начин на приложение

Таблетките Kaletra се прилагат перорално и трябва да се приемат цели и не трябва да се дъвчат, чупят или разтрошават. Таблетките Kaletra могат да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка чернодробна недостатъчност.

Kaletra съдържа лопинавир и ритонавир, и единият, и другият от които са инхибитори на СУР3А изоформата на Р450. Kaletra не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, чиито клирънс е зависим в голяма степен от СУР3А и за които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи състояния. Тези лекарствени продукти включват:

Клас на лекарствения продукт	Лекарствени продукти в класа	Обосновка
Повишени нива на съпътстващи лекарствени продукти		
Алфа ₁ -адренорецепторни антагонисти	Алфузозин	Повишени плазмени концентрации на алфузозин, което може да доведе до тежка хипотония. Съпътстващото приложение със алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Антистенокардни средства	Ранолазин	Повишени плазмени концентрации на ранолазин, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
Антиаритмици	Амиодарон, дронедазон	Повишени плазмени концентрации на амиодарон и дронедазон. Следователно рискът от аритмии или други сериозни нежелани реакции се повишава (вж. точка 4.5).
Антибиотици	Фузидова киселина	Повишени плазмени концентрации на фузидова киселина. Съпътстващото приложение с фузидова киселина е противопоказано при дерматологични инфекции (вж. точка 4.5).

Противоракови средства	Нератиниб	Повишени плазмени концентрации на нератиниб, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
	Венетоклакс	Повишени плазмени концентрации на венетоклакс. Повишен риск от синдром на туморен разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.5).
Антиподагрозни средства	Колхицин	Повишени плазмени концентрации на колхицин. Риск от сериозни и/или животозастрашаващи реакции при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения (вж. точки 4.4 и 4.5).
Антихистамини	Астемизол, терфенадин	Повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин. Следователно, рискът от сериозни аритмии от тези средства се увеличава (вж. точка 4.5).
Антипсихотици/ Невролептици	Луразидон	Повишени плазмени концентрации на луразидон, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
	Пимозид	Повишени плазмени концентрации на пимозид. Следователно, рискът от сериозни хематологични отклонения или други сериозни нежелани ефекти от това средство се увеличава (вж. точка 4.5).
	Кветиапин	Повишени плазмени концентрации на кветиапин, което може да доведе до кома. Съпътстващото приложение с кветиапин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Ерго алкалоиди	Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Повишени плазмени концентрации на ерго дериватите води до остра ерго токсичност, включваща вазоспазъм и исхемия (вж. точка 4.5).

Средства стимулиращи перисталтиката	Цизаприд	Повишени плазмени концентрации на цизаприд. Следователно, рискът от сериозни аритмии от това средство се повишава (вж. точка 4.5).
Директно-действащи антивирусни средства срещу вируса на Хепатит С	Елбасвир/гразопревир	Повишен риск от повишаване на аланин трансаминазата (ALT)(вж. точка 4.5).
Липидомодифициращи средства		
HMG Co-A редуктазни инхибитори	Ловастатин, симвастатин	Повишени плазмени концентрации на ловастатин и симвастатин. Следователно рискът от миопатия, включително рабдомиолиза се увеличава (вж. точка 4.5).
Инхибитор на микрозомния триглицерид трансфериращ протеин (MTTP)	Ломитапид	Повишени плазмени концентрации на ломитапид (вж. точка 4.5).
Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)	Аванафил	Повишени плазмени концентрации на аванафил (вж. точки 4.4 и 4.5)
	Силденафил	Когато се прилага за лечение само на пулмонална артериална хипертония (ПАХ) е противопоказан. Повишени плазмени концентрации на силденафил. Следователно, рискът от свързани със силденафил нежелани събития (което включва хипотония и синкоп).се увеличава. Вижте точка 4.4 и точка 4.5 за едновременно приложение на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция.
	Варденафил	Повишени плазмени концентрации на варденафил (вж. точки 4.4 и 4.5)

Седативи/хипнотици	Перорален мидазолем, триазолем	Повишени плазмени концентрации на перорален мидазолем и триазолем. Следователно, рискът от прекомерна седация и респираторна депресия от тези средства се увеличава. За повишено внимание при парентерално приложение на мидазолем вижте точка 4.5.
Намалени нива на лекарствения продукт лопинавир/ритонавир		
Растителни продукти	Жълт кантарион	Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) поради риск от намалени плазмени концентрации и намалени клинични ефекти на лопинавир и ритонавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

Не са установени безопасността и ефективността на Kaletra при пациенти със съпътстващи значителни подлежащи чернодробни нарушения. Kaletra е противопоказана при пациенти с тежки чернодробни увреждания (вж. точка 4.3). Пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирано антиретровирусно лечение са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, вижте към съответната кратка характеристика на тези лекарствени продукти.

По време на комбинираното антиретровирусно лечение, пациентите с предшестващо нарушение на чернодробната функция, включително хроничен хепатит, имат повишена честота на чернодробните функционални отклонения и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. При такива пациенти, ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се има предвид прекъсване или преустановяване на лечението.

Повишени трансаминази със или без повишени нива на билирубин са били съобщавани при HIV-1 моно-инфектирани и при индивиди, третирани с цел постекспозиционна профилактика до 7 дни след започване на лопинавир/ритонавир заедно с други антиретровирусни средства. В някои случаи нарушението на чернодробната функция е било сериозно.

Преди започване на лечението с лопинавир/ритонавир трябва да бъдат проведени съответните лабораторни тестове, а по време на лечението трябва да се провежда строго проследяване.

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречният клирънс на лопинавир и ритонавир е незначителен, не се очакват повишени плазмени концентрации при пациенти с бъбречни увреждания. Поради високата степен на свързване на лопинавир и ритонавир с протеини, е малко вероятно те да бъдат отстранени в значителна степен с помощта на хемодиализа или перитонеална диализа.

Хемофилия

Има съобщения за повишен риск от кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е бил даван допълнително фактор VIII. В повече от половината от съобщаваните случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължено или въведено отново, ако преди това е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Поради това, пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупредени за възможността от увеличено кървене.

Панкреатит

Има съобщения за случаи на панкреатит при пациенти, приемащи Kaletra, включително онези, които развиват хипертриглицеридемия. В повечето от тези случаи пациентите са имали анамнестични данни за панкреатит и/или съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, свързвани с панкреатит. Подчертаното повишение на нивата на триглицеридите представлява рисков фактор за развитие на панкреатит. Пациентите в напреднала фаза на HIV може да са изложени на риск от повишени нива на триглицеридите и панкреатит.

Панкреатит трябва да се предполага, ако са налице клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните показатели (като повишени нива на серумната липаза или амилаза), които навеждат на мисълта за панкреатит. Пациентите с подобни признаци или симптоми трябва да се оценяват, а лечението с Kaletra да бъде преустановено, ако се постави диагноза панкреатит (вж. точка 4.8).

Синдром на имунно реактивиране

По време на въвеждане на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с тежък имунен дефицит, инфектирани с HIV, може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни, опортюнистични патогени и да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Такива реакции типично са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Подходящи примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции, и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и, когато е необходимо, да бъде започнато лечение.

При прояви на имунно реактивиране се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Съобщеното време на проявлението им обаче е много различно и може да настъпи много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да търсят лекарски съвет, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Удължаване на PR интервала

Доказано е, че комбинацията лопинавир/ритонавир причинява умерено асимптоматично удължаване на PR-интервала при някои здрави възрастни индивиди. Сред пациентите, приемащи лопинавир/ритонавир, рядко се съобщава за атриовентрикуларен блок от II-ра или III-та степен при пациенти с подлежащо структурно сърдечно заболяване и предшествващи абнормни изменения в проводната система или при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават PR-интервала (като верапамил или атазанавир). Kaletra трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с

контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Kaletra съдържа лопинавир и ритонавир, които са инхибитори на CYP3A изоформата на P450. Има вероятност Kaletra да предизвиква повишение на плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират главно от CYP3A. Тези повишени плазмени концентрации на едновременно прилагани лекарствени продукти може да увеличат или удължат техния терапевтичен ефект и нежеланите им събития (вж. точки 4.3 и 4.5).

Силни инхибитори на CYP3A4, като протеазните инхибитори, могат да повишат експозицията на бедаквилин, което потенциално би могло да повиши риска от нежелани реакции, свързани с бедаквилин. Поради това, комбинирането на бедаквилин с лопинавир/ритонавир трябва да се избягва. Ако обаче ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с лопинавир/ритонавир трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансаминазите (вж. точка 4.5 и направете справка с Кратката характеристика на продукта на бедаквилин).

Едновременното приложение на деламанид със силен инхибитор на CYP3A (като лопинавир/ритонавир) може да повиши експозицията на метаболит на деламанид, който е свързан с удължаване на QTc. Поради това, ако едновременното приложение на деламанид с лопинавир/ритонавир се счита за необходимо, препоръчва се много често мониториране на ЕКГ през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.5 и направете справка с КХП на деламанид).

Животозастрашаващи и летални лекарствени взаимодействия са съобщени при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A като ритонавир. Съпътстващото приложение с колхицин е противопоказано при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения (вж. точки 4.3 и 4.5)

Комбиниране на Kaletra с:

- тадалафил, показан за лечение на пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.5) не се препоръчва;
- риоцигуат не се препоръчва (вж. точка 4.5);
- фузидинова киселина при костно-ставни инфекции (вж. точка 4.5) не се препоръчва
- салметерол (вж. точка 4.5) не се препоръчва;
- ривароксабан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбинирането на Kaletra с аторвастатин. Ако приложението на аторвастатин се прецени като абсолютно необходимо, то той трябва да се прилага във възможно най-ниска доза, при внимателно проследяване на безопасността. Необходимо е да се подхожда внимателно и да се обмисли намаляване на дозите, в случай че Kaletra се употребява едновременно с росувастатин. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори, се препоръчва правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

PDE5 инхибитори

Необходимо е особено внимание при изписване на силденафил или тадалафил за лечение на еректилна дисфункция при пациенти получаващи Kaletra. Очаква се едновременното прилагане на Kaletra с тези лекарствени продукти съществено да увеличи техните концентрации и може да доведе до свързани нежелани събития като хипотония, синкоп, зрителни нарушения и продължителна ерекция (вж. точка 4.5). Съпътстващото прилагане на аванафил или варденафил и лопинавир/ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Съпътстващото прилагане на

силденафил изписан за лечение на белодробна артериална хипертония с Kaletra е противопоказано (вж точка 4.3).

Необходимо е особено внимание при предписване на Kaletra и лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират удължаване на QT интервала, като: хлорфенирамин, хинидин, еритромицин, кларитромицин. Действително, Kaletra би могла да увеличи концентрациите на едновременно прилаганите лекарствени продукти и това може да доведе до усилване на техните нежелани реакции върху сърцето. Сърдечни събития при употреба на Kaletra са съобщавани в предклинични проучвания; следователно, потенциалните сърдечни ефекти на Kaletra засега не могат да бъдат изключени (вж. точки 4.8 и 5.3).

Съпътстващото прилагане на Kaletra с рифампицин не се препоръчва. Рифампицин в комбинация с Kaletra предизвиква силно понижение на концентрацията на лопинавир, което от своя страна може значително да намали терапевтичния ефект на лопинавир. Адекватна експозиция към лопинавир/ритонавир може да се постигне, когато се използва по-висока доза Kaletra, но това е свързано с по-висок риск от чернодробна и стомашно-чревна токсичност. Следователно, такова едновременно прилагане трябва да се избягва, освен ако не се прецени като строго необходимо (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на Kaletra и флутиказон или други глюкокортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4, такива като будезонид и триамцинолон, не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включващи синдром на Cushing и адренална супресия (вж точка 4.5).

Други

Kaletra не лекува дефинитивно HIV инфекцията или СПИН. Пациентите, приемащи Kaletra, могат все още да развият инфекции или други заболявания, свързани с HIV и СПИН.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Kaletra съдържа лопинавир и ритонавир, които са инхибитори на CYP3A изоформата на P450 *in vitro*. Едновременното прилагане на Kaletra и лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A може да доведе до повишени плазмени концентрации на другия лекарствен продукт, което може да усилва или удължи неговите терапевтични и нежелани реакции. Kaletra не инхибира CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 при клинично приложимите концентрации (вж. точка 4.3).

Доказано е, че *in vivo* Kaletra индуцира собствения си метаболизъм и увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, метаболизирани от ензимната система цитохром P450 (включително CYP2C9 и CYP2C19) и чрез глюкуронизация. Това може да доведе до понижени плазмени концентрации и възможно намаляване на ефикасността на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Лекарствените продукти, които са противопоказани, особено поради очакваната степен на взаимодействие и потенциал за сериозни нежелани събития, са изброени в точка 4.3.

Всички проучвания за взаимодействия, освен когато не е посочено друго, са проведени с използване на Kaletra капсули, които дават приблизително 20% по-ниска експозиция на лопинавир, в сравнение с таблетките 200/50 mg.

В таблицата по-долу са представени известните и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и не-антиретровирусни лекарствени продукти. Този списък не е предвиден да бъде пълен или изчерпателен. Необходимо е да се правят справки с отделните КХП.

Таблица на взаимодействията

Взаимодействията между Kaletra и едновременно прилаганите лекарствени продукти са представени в таблицата по-долу (повишението е означено с “↑”, понижението с “↓”, липсата на промяна с “↔”, веднъж дневно с “QD”, два пъти дневно с “BID” и три пъти дневно с “TID”).

Ако не е посочено друго, представените по-долу проучвания са проведени с препоръчителната доза лопинавир/ритонавир (т.е 400/100 mg два пъти дневно).

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C_{max}, C_{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното прилагане с Kaletra
Антиретровирусни средства		
<i>Нуклеозидни/Нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i>		
Ламивудин	Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: Концентрациите може да бъдат понижени поради повишеното глюкоронидиране от лопинавир/ритонавир.	Клиничната значимост на понижението на концентрациите на абакавир и зидовудин не е известна.
Тенофовир дизопроксил фумарат (DF). 300 mg QD (еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил)	Тенофовир: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата. По-високите концентрации на тенофовир може да потенцират свързаните с тенофовир нежелани събития, включително бъбречни нарушения.
<i>Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)</i>		
Ефавиренц, 600 mg QD	Лопинавир: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Вижте точка 4.2 относно препоръките за дозиране на Kaletra или обмислете алтернативна терапия. Kaletra не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с ефавиренц.
Невирапин, 200 mg BID	Лопинавир: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Вижте точка 4.2 относно препоръките за дозиране на Kaletra или обмислете алтернативна терапия. Kaletra не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с невирапин.
Етравирине (Лопинавир/ритонавир таблетки 400/100 mg BID)	Етравирин: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% лопинавир: AUC: ↔	Не се налага адаптиране на дозата

	C_{min} : ↓ 20% C_{max} : ↔	
Рилпивири (Лопинавир/ритонавир капсули 400/100 mg BID)	Рилпивири: AUC: ↑ 52% C_{min} : ↑ 74% C_{max} : ↑ 29% Лопинавир: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 11% C_{max} : ↔ (потискане на ензимите CYP3A)	Съпътстващото приложение на Kaletra с рилпивири води до повишена плазмена концентрация на рилпивири, но не се налага адаптиране на дозата
<i>HIV CCR5 – антагонисти</i>		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295% C_{max} : ↑ 97% Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	При едновременно прилагане с Kaletra 400/100 mg два пъти дневно, дозата на маравирок трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно.
<i>Интегразен инхибитор</i>		
Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{12} : ↓ 30% Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
<i>Едновременно прилагане с други HIV протеазни инхибитори (PIs)</i> Съгласно съвременните насоки за лечение, двойната терапия с протеазни инхибитори не се препоръчва като цяло.		
Фозампренавир/ ритонавир (700/100 mg BID) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID) или Фозампренавир (1 400 mg BID) (Лопинавир/ритонавир 533/133 mg BID)	Фозампренавир: Концентрациите на ампренавир са значително понижени.	Едновременното прилагане на високи дози фозампренавир (1 400 mg два пъти дневно) и Kaletra перорален разтвор (533/133 mg два пъти дневно) при лекувани с протеазни инхибитори пациенти води до по-висока честота на стомашно-чревните нежелани събития и повишаване на триглицеридите при комбинирания режим на лечение, без повишаване на вирусологичната ефикасност, в сравнение със стандартните дози фозампренавир /ритонавир. Съпътстващото приложение на тези лекарствени продукти не се препоръчва. Kaletra не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с ампренавир.
Типранавир/ритонавир (500/100 mg BID)	Лопинавир: AUC: ↓ 55% C_{min} : ↓ 70% C_{max} : ↓ 47%	Съпътстващото приложение на тези лекарствени продукти не се препоръчва.
<i>Антацидни средства</i>		
Омепразол (40 mg QD)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.

Ранитидин (150 mg единична доза)	Ранитидин: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
<i>Алфа1 адренорецепторни антагонисти</i>		
Алфузозин	Алфузозин: Очаква се концентрациите на алфузозин да се увеличат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Съпътстващото приложение на Kaletra и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като алфузозин-свързаната токсичност, включително хипотонията може да се увеличи.
<i>Аналгетици</i>		
Фентанил	Фентанил: Повишен риск от нежелани реакции (респираторна депресия, седация) дължащи се на висока плазмена концентрация, поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се внимателно проследяване на нежеланите реакции (особено респираторна депресия, а така също и седация), когато фентанил се прилага съпътстващо с Kaletra.
<i>Антистенокардни средства</i>		
Ранолазин	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на ранолазин да се повишат.	Съпътстващото приложение на Kaletra с ранолазин е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Антиаритмици</i>		
Амиодарон, Дронедарон	Амиодарон, дронедарон: Концентрациите може да бъдат повишени, поради инхибирането на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra и амиодарон или дронедарон е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като съществува повишен риск от аритмии и други нежелани реакции.
Дигоксин	Дигоксин: Плазмените концентрации може да бъдат повишени, поради инхибирането на Р-гликопротеин (Р-gp) от лопинавир/ритонавир. Повишен ите нива на дигоксин може да намалееят с времето, поради индуциране на Р-gp.	Препоръчва се повишено внимание и терапевтично лекарство проследяване на концентрациите на дигоксин, когато това е възможно, при едновременно прилагане на Kaletra и дигоксин. Необходимо е особено внимание при предписване на Kaletra при пациенти на лечение с дигоксин, тъй като силният инхибиращ ефект на ритонавир върху Р-gp се очаква да доведе до значително повишение на нивата на дигоксин. Започването на лечение с дигоксин при пациенти, вече приемащи Kaletra, обикновено води до по- ниско от очакваното повишение на концентрациите на дигоксин.
Бепридил, системен лидокаин и хинидин	Бепридил, системен лидокаин и хинидин: Концентрациите могат да се увеличат при едновременно прилагане с лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните лекарствени концентрации, когато това е възможно.
<i>Антибиотици</i>		
Кларитромицин	Кларитромицин:	При пациенти с увреждане на бъбречната функция (CrCL

	Очаква се умерено повишение на AUC на кларитромицин, поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	< 30 ml/min) трябва да се обмисли понижаване на дозата на кларитромицин (вж. точка 4.4). Необходимо е повишено внимание при прилагане на кларитромицин с Kaletra при пациенти с нарушение на чернодробната или бъбречна функция.
<i>Противоракови средства и киназни инхибитори</i>		
Абемациклиб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир.	Едновременното приложение на абемациклиб и Kaletra трябва да се избягва. Ако се прецени, че това приложение е неизбежно, вижте Кратката характеристика на продукта за абемациклиб относно препоръки за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с абемациклиб.
Апалутамид	Апалутамид е умерен до силен индуктор на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на лопинавир/ритонавир. Серумните концентрации на апалутамид може да бъдат повишени поради инхибирането на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Понижената експозиция на Kaletra може да доведе до потенциална загуба на вирусологичен отговор. В допълнение, едновременното приложение на апалутамид и Kaletra може да доведе до сериозни нежелани събития, включително гърч поради по-високите нива на апалутамид. Съпътстващото прилагане на Kaletra с апалутамид не е препоръчително.
Афатиниб (Ритонавир 200 mg два пъти дневно)	Афатиниб: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Степента на увеличение на AUC и C _{max} зависи от времето на прилагане на ритонавир. Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на BCRP (BCRP/ABCG2) и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на афатиниб с Kaletra. Вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ афатиниб относно препоръките за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с афатиниб.
Церитиниб	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на церитиниб с Kaletra. Вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ церитиниб относно препоръките за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с церитиниб.
Повечето от инхибиторите на тирозин киназа, като	Повечето от инхибиторите на тирозин киназа, като дасатиниб и нилотиниб, а също и винкрестин и винбластин: Риск	Препоръчва се внимателно проследяване на поносимостта към тези противотуморни средства.

дасатиниб и нилотиниб, винкристин, винбластин	от повишаване броя на нежеланите събития, дължащ се на по-високи серумни концентрации, поради инхибиране на СУР3А от лопинавир/ритонавир.	
Енкорафениб	Серумните концентрации може да бъдат повишени поради инхибирането на СУР3А от лопинавир/ритонавир.	Едновременното приложение на енкорафениб с Kaletra може да повиши експозицията на енкорафениб, което може да повиши риска от токсичност, включително риск от сериозни нежелани събития като например удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на енкорафениб и Kaletra трябва да се избягва. Ако се счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва Kaletra, пациентите трябва да се проследяват по отношение на безопасността..
Фостаматиниб	Повишение на експозицията на метаболита на фостаматиниб R406.	Едновременното приложение на фостаматиниб с Kaletra може да повиши експозицията на метаболита на фостаматиниб R406, водещо до свързани с дозата нежелани събития, като например хепатотоксичност, неутропения, хипертония, диария. Вижте КХП на фостаматиниб за препоръки относно намаляване на дозата при поява на такива събития.
Ибрутиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на СУР3А от лопинавир/ритонавир.	Едновременно приложение на ибрутиниб и Kaletra може да увеличи експозицията на ибрутиниб, което да повиши риска от токсичност, включително риска от синдром на туморния разпад. Трябва да се избягва едновременно приложение на ибрутиниб и Kaletra. Ако се счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва Kaletra, намалете дозата на ибрутиниб до 140 mg и внимателно наблюдавайте пациента за токсичност.
Нератиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на СУР3А от ритонавир.	Съпътстващата употреба на нератиниб с Kaletra е противопоказано поради сериозни и/или животозастрашаващи потенциални реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.3).

Венетоклакс	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, което води до повишен риск от синдром на туморния разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.3 и направете справка с КХП за венетоклакс). При пациенти, които са завършили фазата на титриране и са на постоянна дневна доза венетоклакс, намалете дозата венетоклакс с поне 75% когато се използва със силни инхибитори на CYP3A (направете справка с КХП на венетоклакс относно указанията за дозиране). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност, свързани с венетоклакс.
<i>Антикоагуланти</i>		
Варфарин	Варфарин: Концентрациите може да бъдат променени при едновременно прилагане с лопинавир/ритонавир., поради индуциране на CYP2C9.	Препоръчва се проследяване на INR (international normalised ratio).
Ривароксабан (Ритонавир 600 mg два пъти дневно)	Ривароксабан AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Поради инхибиране на CYP3A и P-гр от лопинавир/ритонавир.	Едновременното приложение на ривароксабан и Kaletra може да увеличи експозицията на ривароксабан, което може да увеличи риска от кървене. Употребата на ривароксабан не се препоръчва при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с Kaletra (вж. точка 4.4).
Дабигатран етексилат, Едоксабан	Дабигатран етексилат, Едоксабан: Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на P-гр от лопинавир/ритонавир.	Трябва да се обмисли клинично проследяване и/или намаляване на дозата на директно действащите перорални антикоагуланти (direct oral anticoagulants, DOAC), когато DOAC, който се транспортира от P-гр, но не се метаболизира чрез CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с Kaletra.

<i>Антиконвулсанти</i>		
Фенитоин	Фенитоин: Равновесните концентрации са умерено понижени поради индуциране на CYP2C9 и CYP2C19 от лопинавир/ритонавир. Лопинавир: Концентрациите са понижени, поради индуциране на CYP3A от фенитоин.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на фенитоин с Kaletra. Нивата на фенитоин трябва да бъдат проследявани при едновременно прилагане с Kaletra. При едновременно прилагане с фенитоин може да се обмисли повишаване на дозата на Kaletra. Адаптирането на дозата не е проучено в клиничната практика. Kaletra не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с фенитоин.
Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: Серумните концентрации може да бъдат повишени, поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир. Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени, поради индуциране на CYP3A от карбамазепин и фенобарбитал.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на карбамазепин или фенобарбитал с Kaletra. Нивата на карбамазепин и фенобарбитал трябва да бъдат проследявани при едновременно прилагане с Kaletra. При едновременно прилагане с карбамазепин или фенобарбитал може да се обмисли повишаване на дозата на Kaletra. Адаптирането на дозата не е проучено в клиничната практика. Kaletra не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с карбамазепин и фенобарбитал.
Ламотригин и валпроат	Ламотригин: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Поради индукция на глюкуронирането на ламотригин Валпроат: ↓	Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за намаляване на VPA ефекта, когато Kaletra и валпроева киселина или валпроат се прилагат съпътстващо. <u>При пациенти започващи или спиращи Kaletra и в момента приемащи поддържаща доза ламотригин:</u> може да се наложи дозата ламотригин да бъде увеличена, ако се добави Kaletra, или да се намали, ако се преустанови Kaletra; следователно трябва да се проведе мониторинг на плазмените нива на ламотригин, особено преди и по време на 2 седмици след започване или спиране на Kaletra, за да се види дали е необходимо адаптиране на дозата на ламотригин.

		<u>При пациенти, в момента приемащи Kaletra и започващи ламотригин:</u> може да не е необходимо адаптиране на дозата към препоръчителното увеличаване на дозата ламотригин.
<i>Антидепресанти и анксиолитици</i>		
Тразодон единична доза (Ритонавир, 200 mg BID)	Тразодон: AUC: ↑ 2,4-пъти След едновременно прилагане на тразодон и ритонавир са наблюдавани нежелани събития на гадене, замаяност, хипотония и синкоп.	Не е известно дали комбинацията с Kaletra води до подобно повишение в експозицията на тразодон. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание и преценка на възможността за приемане на по-ниска доза тразодон.
<i>Противогъбични средства</i>		
Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: Серумните концентрации може да бъдат повишени, поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Не се препоръчват високи дози кетоконазол и итраконазол (> 200 mg/дневно).
Вориконазол	Вориконазол: Концентрациите може да бъдат понижени.	Едновременното прилагане на вориконазол и ниска доза ритонавир (100 mg BID), както съдържащата се в Kaletra, трябва да бъде избягвано, освен в случаите когато оценката на съотношението полза/риск оправдава употребата на вориконазол.
<i>Антиподагрозни средства</i>		
Колхицин единична доза (Ритонавир 200 mg два пъти дневно)	Колхицин: AUC: ↑ 3-пъти C _{max} : ↑ 1,8-пъти Поради инхибиране на P-gp и/или CYP3A4 от ритонавир	Съпътстващото приложение на Kaletra и колхицин при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения е противопоказано, поради възможността за увеличение на колхицин-свързани сериозни и/или животозастрашаващи реакции като невромускулна токсичност (включително рабдомиолиза) (вж. точки 4.3 и 4.4). Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако се налага лечение с Kaletra. Направете справка с Кратката характеристика на продукта на колхицин.
<i>Антихистамини</i>		
Астемизол Терфенадин	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra и астемизол и терфенадин е противопоказано, тъй като може да повиши риска от сериозни аритмии от тези средства (вж. точка 4.3)

<i>Антиинфекционни средства</i>		
Фузидова киселина	Фузидова киселина: Концентрациите може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Съпътстващото приложение на Kaletra и фузидова киселина е противопоказано при дерматологични показания поради повишен риск от нежелани събития свързани с фузидовата киселина, особено рабдомиолиза (вж. точка 4.3). Когато се прилага при костно-ставни инфекции, където едновременното приложение не може да бъде избегнато, е препоръчителен строг мониторинг за мускулни нежелани събития (вж. точка 4.4)
<i>Антимикобактериални средства</i>		
Бедаквилин (единична доза) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID, многократна доза)	Бедаквилин: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ По-изразен ефект върху плазмената експозиция на бедаквилин може да се наблюдава при продължително едновременно приложение с лопинавир/ритонавир. Инхибиране на CYP3A4, вероятно дължащо се на лопинавир/ритонавир.	Поради риска от нежелани събития, свързани с бедаквилин, комбинирането на бедаквилин с Kaletra трябва да се избягва. Ако ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с Kaletra трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансаминазите (вж. точка 4.4 и направи справка с Кратката характеристика на продукта на бедаквилин).
Деламанид (100 mg BID) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID)	Деламанид: AUC: ↑ 22% DM-6705 (ективен метаболит на деламанид): AUC: ↑ 30% По-изразен ефект върху експозицията на DM-6705 може да се наблюдава при продължително едновременно приложение с лопинавир/ритонавир.	Поради риска от удължаване на QTc, свързано с DM-6705, ако едновременното приложение с Kaletra се счита за необходимо, препоръчва се много често мониториране на ЕКГ през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.4 и направи справка с КХП на деламанид).

Рифабутин, 150 mg QD	Рифабутин (изходно лекарство и активен 25-О-дезацетилов метаболит): AUC: ↑ 5,7-пъти C _{max} : ↑ 3,5-пъти	Когато се приема с Kaletra препоръчителната доза от рифабутин е 150 mg три пъти седмично, на определени дни (например понеделник-сряда-петък). Препоръчва се внимателно проследяване за рифабутин свързани нежелани реакции, в това число неутропении и увеити, дължащи се на увеличената експозиция спрямо рифабутин. При пациенти, при които дозата 150mg три пъти седмично не се понася, се препоръчва намаляване на дозата рифабутин - 150mg два пъти седмично, в определени дни.Трябва да се има предвид, че два пъти седмично доза от 150mg рифабутин може би няма да осигури оптималната експозиция от рифабутин, което води до риск от проява на резистентност към рифамицин и до липса на лечение.Не се налага адаптиране на дозата за Kaletra.
Рифампицин	Лопинавир: Може да се наблюдава значително понижение на концентрациите на лопинавир, поради индуциране на CYP3A от рифампицин.	Не се препоръчва едновременното прилагане на Kaletra с рифампицин, тъй като понижението на концентрациите на лопинавир може на свой ред да доведе до значително понижение на терапевтичния ефект на лопинавир. Коригиране на дозата на Kaletra 400 mg/400 mg (т.е. Kaletra 400/100 mg + ритонавир 300 mg) два пъти дневно позволява компенсиране на индуцирания ефект на рифампицина върху CYP 3A4. Подобно адаптиране на дозата, обаче, може да бъде свързано с повишаване на ALT/AST и увеличаване на стомашно-чревните нарушения. Ето защо, подобно едновременно прилагане трябва да се избягва, освен ако не се прецени за абсолютно необходимо. Ако такова едновременно прилагане се прецени като неизбежно, то тогава заедно с рифампицин могат да се прилагат повишени дози на Kaletra 400 mg/400 mg, два пъти дневно при внимателно проследяване на безопасността и терапевтичния ефект. Дозата на Kaletra трябва да се титрира нагоре едва след

		започване на лечението с рифампицин (вж. точка 4.4).
<i>Антипсихотици</i>		
Луразидон	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на луразидон да се повишат.	Съпътстващото приложение с луразидон е противопоказано (вж. точка 4.3).
Пимозид	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на пимозид да се повишат.	Съпътстващото приложение на Kaletra и пимозид е противопоказано, тъй като може да се повиши риска от сериозни хематологични отклонения или други сериозни нежелани реакции от това средство (вж. точка 4.3).
Кветиапин	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на кветиапин да се повишат.	Съпътстващото приложение на Kaletra и кветиапин е противопоказано, тъй като кветиапин-свързаната токсичност може да се увеличи.
<i>Бензодиазепини</i>		
Мидазолам	Перорален мидазолам: AUC: ↑ 13-пъти Парентерален мидазолам: AUC: ↑ 4-пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Kaletra не трябва да се прилага едновременно с перорален мидазолам (вж. точка 4.3), а едновременното прилагане на Kaletra с парентерален мидазолам, трябва да става с повишено внимание. Ако Kaletra се прилага едновременно с парентерален мидазолам, то това трябва да става в интензивно отделение или подобен сектор, където е осигурено постоянно клинично проследяване и подходяща медицинска намеса в случай на респираторна депресия или удължена седация. Трябва да се има предвид коригиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам.
<i>Бета₂-адренорецепторни агонисти (дълго действащи)</i>		
Салметерол	Салметерол: Очаква се концентрациите да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Комбинацията може да доведе до повишен риск от кардиоваскуларни нежелани събития свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, палпитации и синусова тахикардия. Следователно не се препоръчва съпътстващо приложение на Kaletra и салметерол (вж. точка 4.4).
<i>Блокери на калциевите канали</i>		
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин:	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти при съпътстващо

	Концентрациите може да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	прилагане на тези лекарства с Kaletra.
<i>Кортикостероиди</i>		
Дексаметазон	Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени поради индуциране на CYP3A от дексаметазон.	Препоръчва се клинично проследяване на антивирусната ефикасност при съпътстващо прилагане на тези лекарства с Kaletra.
Инхалаторно, инжекционно или интраназално приложен флутиказон пропионат, будезонид, триамцинолон	Флутиказон пропионат, 50 µg интраназално, 4 пъти дневно:: Плазмени концентрации ↑ Кортизолови нива ↓ 86%	По-изразени ефекти могат да се очакват, когато флутиказон пропионат се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторно или интраназално прилаган флутиказон пропионат; това може също да се прояви и при други кортикостероиди, метаболизиращи се по пътя на P450 3A, например будезонид и триамцинолон. Следователно, съпътстващото прилагане на Kaletra и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението не надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида и редовно проследяване за локалните и системни ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това, прекратяването на приема на глюкокортикоидите трябва да става при постепенно намаляване на дозата им за по-продължителен период от време.
<i>Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)</i>		
Аванафил (ритонавир 600 mg BID)	Аванафил: AUC: ↑ 13-пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Прилагането на аванафил с Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).

Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ 2-пъти Поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	<u>За лечението на пулмонална артериална хипертония:</u> Едновременното прилагане на Kaletra със силденафил е протополоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на Kaletra със тадалафил не се препоръчва. <u>За еректилна дисфункция:</u> Специални предпазни мерки трябва да се приложат при назначаване на силденафил или тадалафил на пациенти, приемащи Kaletra, повишено наблюдение за нежелани събития, включително хипотония, синкоп, зрителни промени и удължена ерекция (вж. точка 4.4). При едновременно прилагане с Kaletra, дозата на силденафил не трябва да превишава 25 mg за 48 часа, а дозата на тадалафил не трябва да превишава 10 mg за 72 часа.
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ 11-пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ 49-пъти поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Прилагането на варденафил с Kaletra е протополоказано (вж. точка 4.3).
<i>Ерго алкалоиди</i>		
Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra и ерго алкалоиди е протополоказано, тъй като може да доведе до остра ерготаминова токсичност, включително вазоспазм и исхемия (вж. точка 4.3).
<i>Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет</i>		
Цизаприд	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra и цизаприд е протополоказано, тъй като може да повиши риска от сериозни аритмии от това средство (вж. точка 4.3).

<i>HCV-директно-действащи антивирусни средства</i>		
Елбасвир/Гразопревир (50/200 mg QD)	Елбасвир: AUC: ↑ 2,71-пъти C_{max}: ↑ 1,87- пъти C₂₄: ↑ 3,58 - пъти Гразопревир: AUC: ↑ 11,86-пъти C_{max}: ↑ 6,31- пъти C₂₄: ↑ 20,7 - пъти (комбинации от механизми, включително инхибиране на СУР3А) Лопинавир: ↔	Съпътстващото приложение на елбасвир/газопревир и Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).
Глекапревир/ пибрентасвир	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на глекапревир/пибрентасвир и Kaletra не се препоръчва поради повишен риск от повишаване на ALT, свързано с повишена експозиция на глекапревир.
Софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир	Серумните концентрации на софосбувир, велпатасвир и воксилапревир може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 от лопинавир/ритонавир. Приема се обаче, че клинично значение има само повишаването на експозицията на воксилапревир.	Не се препоръчва едновременно приложение на Kaletra и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир.
<i>HCV протеазни инхибитори</i>		
Симепревир 200 mg дневно (ритонавир 100 mg BID)	Симепревир: AUC: ↑ 7,2-пъти C _{max} : ↑ 4,7- пъти C _{min} : ↑ 14,4- пъти	Едновременното приложение на Kaletra със симепревир не се препоръчва.

<i>Растителни продукти</i>		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени поради индуциране на CYP3A от растителни продукти съдържащи жълт кантарион.	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с лопинавир и ритонавир. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, то той трябва да се прекрати и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Нивата на лопинавир и ритонавир може да се повишат при преустановяване приема на жълтия кантарион. Възможно е да се наложи коригиране на дозата на Kaletra. Индуциращият ефект може да персистира в продължение на поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (вж. точка 4.3). Ето защо, лечението с Kaletra може да започне безопасно 2 седмици след преустановяване приема на жълтия кантарион.
<i>Имуносупресори</i>		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин) и такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин) и такролимус: Концентрациите може да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се по-често проследяване на терапевтичната концентрация до стабилизиране на плазмените нива на тези лекарствени продукти.
<i>Липидопонижаващи средства</i>		
Ловастатин и симвастатин	Ловастатин и симвастатин: Подчертано повишение на плазмените концентрации поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Тъй като повишените концентрации на HMG-CoA редуктазните инхибитори могат да предизвикат миопатия, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Липидомодифициращи средства</i>		
Ломитапид	Инхибиторите на CYP3A4 повишават експозицията на ломитапид, като силните инхибитори повишават експозицията приблизително 27 пъти. Поради инхибирането на CYP3A от лопинавир/ритонавир се очаква повишаване на концентрациите на ломитапид.	Съпътстващата употреба на Kaletra с ломитапид е противопоказана (вж. информация за предписване на ломитапид) (вж. точка 4.3).

Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ 5,9-пъти C _{max} ↑ 4,7-пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Комбинирането на Kaletra с аторвастатин не се препоръчва. Ако приложението на аторвастатин се прецени като абсолютно необходимо, то трябва да се прилагат възможно най-ниските дози при внимателно проследяване на безопасността (вж. точка 4.4).
Росувастатин, 20 mg QD	Росувастатин: AUC: ↑ 2-пъти C _{max} : ↑ 5-пъти Тъй като росувастатин се метаболизира слабо от CYP3A4, е наблюдавано повишение на неговите плазмени концентрации. Механизмът на това взаимодействие може да бъде обяснен с инхибиране на транспортните протеини.	Необходимо е повишено внимание и понижаване на дозата при едновременно прилагане на Kaletra с росувастатин (вж. точка 4.4).
Флувастатин или Правастатин	Флувастатин, правастатин: Не се очакват клинично значими взаимодействия. Правастатин не се метаболизира от CYP450. Флувастатин се метаболизира частично от CYP2C9.	При необходимост от лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва приложението на флувастатин или правастатин.
<i>Опиати</i>		
Бупренорфин, 16 mg QD	Бупренорфин: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Метадон	Метадон: ↓	Препоръчва се проследяване на плазмените концентрации на метадон.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинил естрадиол	Етинил естрадиол: ↓	В случай на едновременно прилагане на Kaletra и контрацептиви, съдържащи етинил естрадиол (независимо от метода на контрацепция напр. перорален или трансдермален), трябва да се прилагат допълнителни контрацептивни методи.
<i>Средства за отказване на тютюнопушенето</i>		
Бупропион	Бупропион и неговия активен метаболит, хидроксипропион: AUC и C _{max} ↓ ~50% Този ефект може да се дължи на индуциране на бупропионовия метаболизъм.	Ако едновременното прилагане на Kaletra и бупропион се прецени като неизбежно, то това трябва да става при редовно клинично проследяване на ефикасността на бупропион, без превишаване на препоръчителните дози, независимо от наблюдаваната индукция.

<i>Заместителна терапия с тиреоидни хормони</i>		
Левотироксин	Съобщени са постмаркетингови случаи, показателни за потенциално взаимодействие между левотироксин и продукти, които съдържат ритонавир.	Трябва да се наблюдава тиреостимулиращият хормон (ТСХ) при пациентите, лекувани с левотироксин, поне през първия месец след началото и/или края на лечението с лопинавир/ритонавир.
<i>Вазодилататори:</i>		
Бозентан	Лопинавир - ритонавир: Плазмените концентрации на лопинавир/ритонавир може да се понижат поради индукция на CYP3A4 от бозентан. Бозентан: AUC: ↑ 5-пъти C_{max}: ↑ 6-пъти Първоначално, бозентан C_{min}: ↑ приблизително 48-пъти. Поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Приложението на Kaletra с бозентан трябва да е с повишено внимание. При съпътстващо приложение на Kaletra с бозентан, трябва да се наблюдава ефикасността на HIV лечението и трябва пациентите да бъдат наблюдавани внимателно за токсичност от бозентан, особено по време на първата седмица на едновременното приложение.
Риоцигуат	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Не се препоръчва едновременната употреба на риоцигуат с Kaletra (вж. точка 4.4 и Кратката характеристика на продукта, съдържащ риоцигуат).
<i>Други лекарствени продукти</i>		
Въз основа на известните метаболитни профили не се очакват клинично значими взаимодействия между Kaletra и дапсон, триметоприм/сулфаметоксазол, азитромицин или флуконазол.		

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се прилагат антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и следователно за намаляване на риска от вертикално предаване на HIV на новороденото, данните от проучванията при животни, както и клиничният опит при бременни жени трябва да се имат предвид, за да се охарактеризира безопасността за фетуса.

Оценка на лопинавир/ритонавир е направена при повече от 3 000 жени по време на бременност, включително повече от 1000, които са били в първия триместър.

При пост-маркетинговото наблюдение, отчитано чрез Регистъра на бременността при антиретровирусно лечение (Antiretroviral Pregnancy Registry), въведен от януари 1989 г., не е съобщаван повишен риск от вродени дефекти при експозиции с Kaletra сред над 1 000 жени, експонирани по време на първия триместър. Честотата на вродените дефекти след експозиция с лопинавир след който и да е триместър е сравнима с честотата, наблюдавана в общата популация. Не е наблюдаван модел от вродени дефекти, предполагащ обща етиология. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на споменатите данни, рискът за малформации е малко вероятен при хора. Лопинавир може да се използва по време на бременност при клинична необходимост.

Кърмене

Проучвания при плъхове показват, че лопинавир се екскретира в млякото. Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в кърмата при човека. Като общо правило, се

препоръчва жени, живеещи с HIV да не кърмят своите бебета, за да избегнат предаването на HIV.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват въздействие върху фертилитета. Няма данни за въздействието на лопинавир/ритонавир върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работата с машини. Пациентите да бъдат информирани за случаите на гадене по време на лечението с Kaletra (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщен профил на безопасност

Безопасността на Kaletra е изследвана при над 2 600 пациента във Фаза II-IV клинични изпитвания, от които над 700 са получавали доза от 800/200 mg (6 капсули или 4таблетки) веднъж дневно. Наред с нуклеозните инхибитори на обратната трансфераза (НИОТ) в някои проучвания, Kaletra е използвана в комбинация с ефавиренц или невирапин.

Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението с Kaletra по време на клиничните изпитвания са били диария, гадене, повръщане, хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия. Диария, гадене и повръщане могат да възникнат в началото на лечението, докато хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия могат да настъпят по-късно. Възникналите, вследствие на лечението нежелани събития са довели до преждевременно прекъсване на проучването при 7% от участниците във Фаза II-IV проучванията.

Важно е да се отбележи, че са докладвани случаи на панкреатит при пациенти, приемащи Kaletra, включително тези, които са развили хипертриглицеридемия. Освен това, са съобщени редки случаи на удължаване на PR интервала по време на лечението с Kaletra (вж. точка 4.4).

б. Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежелани реакции от клинични изпитвания и пост-маркетинговия опит при възрастни пациенти и при деца

Следните събития са били посочени като нежелани лекарствени реакции. Категорията честота включва всички съобщени събития с умерена или тежка интензивност, независимо от индивидуалната оценка за причинност. Нежеланите реакции са представени по системно-органични класове. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани лекарствени реакции при клинични и пост-маркетингови проучвания при възрастни пациенти		
Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекции на горния респираторен тракт
	Чести	Инфекции на долния респираторен тракт инфекции на кожата, включително целулит, фоликулит и фурункул
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, левкопения, неутропения, лимфаденопатия

Нарушения на имунната система	Чести	Свърхчувствителност, включително уртикария и ангиоедем
	Нечести	Синдром на имунно реактивиране
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Хипогонадизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Нарушения в кръвната захар включително захарен диабет, хипертриглицеридемия,, хиперхолестеролемия, загуба на тегло, понижаване на апетита.
	Нечести	Увеличаване на теглото, повишаване на апетита
Психични нарушения	Чести	Тревожност
	Нечести	Патологични сънища, намалено либидо
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие (включително мигрена), невропатия (включително периферна невропатия), сънливост, безсъние
	Нечести	Инсулт, конвулсия, дисгеузия, агеузия, тремор
Нарушения на очите	Нечести	Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус, вертиго
Сърдечни нарушения	Нечести	Атеросклероза под формата на миокарден инфаркт, атриовентрикуларен блок, инсуфициенция на трикуспидалната клапа
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
	Нечести	Дълбока венозна тромбоза
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене
	Чести	Панкреатит ¹ , повръщане, гастро-езофагеална рефлуксна болест, гастроентерит и колит, коремна болка(в горната част и по-долу), раздуване на корема, диспепсия, хемороиди, метеоризъм.
	Нечести	Стомашно-чревни кръвоизливи включително, язва, дуоденит, гастрит и ректални кръвоизливи, стоматит и улцерации в устата, фекална инконтиненция, запек и сухота в устата.
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Хепатит включително завишаване на AST, ALT и GGT
	Нечести	Жълтеница, чернодробна стеатоза, хепатомегалия, холангит, хипербилирубинемия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив включително макуло-папулозен обрив, дерматит/обрив, включително екзема и себореен дерматит, нощно потене, пруритус.
	Нечести	Алоpecia, възпаление на капилярите, васкулит
	Редки	Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия, мускулно-скелетна болка включително артралгия и болки в гърба, мускулни нарушения като спазми и слабост
	Нечести	Рабдомиолиза, остеонекроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Понижен креатинов клиранс, нефрит, хематурия
	С неизвестна честота	Нефролитиаза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Еректилна дисфункция, менструални нарушения – аменорея, менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, включително астения

¹ Вижте точка 4.4: панкреатит и липиди

в. Описание на подбрани нежелани лекарствени реакции

Синдрома на Cushing е съобщен при пациенти, приемащи ритонавир и инхалиран или интраназално приложен флутиказон пропионат; той също може да се прояви и при други кортикостероиди, които се метаболизират посредством пътя на P450 3A, напр. буденозид (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

Повишена креатинфосфокиназа (КФК), миалгия, миозит и, рядко, рабдомиолиза са съобщени при протеазни инхибитори, по-специално в комбинация с нуклеозидни инхибитори на обратната трансфераза.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

По време на въвеждане на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с тежък имуен дефицит, инфектирани с HIV, може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщавани са също и автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Въпреки че съобщеното време на проявлението им е много различно, то може да настъпи много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общопризнати рискови фактори, напреднало HIV заболяване или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) Честотата на тези случаи не е известна (вж. точка 4.4).

г. Педиатрична популация

При деца на 2-годишна и над тази възраст, профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван при възрастните (вж. Таблицата в точка б).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Досега има ограничени данни за случаи на остро предозиране с Kaletra при хора.

Нежеланите клинични признаци, наблюдавани при кучета включват саливация, повръщане и диария/абнормни изпражнения. Белезите на токсичност, наблюдавани при мишки, плъхове или кучета включват намалена активност, атаксия, изтощение, дехидратация и тремори.

При предозиране с Kaletra няма специфичен антидот. Лечението на предозирането с Kaletra се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Ако е показано, трябва да се постигне елиминиране на нерезорбираното количество активно вещество чрез повръщане или промивка на стомаха. Прилагането на активен въглен може също да бъде използвано за подпомагане отстраняването на нерезорбираното активно вещество. Тъй като Kaletra се свързва с протеините във висока степен, малко вероятно е диализата да бъде от полза за значимо отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовирусни средства за системна употреба, противовирусни средства за лечение на инфекции с HIV, комбинации, АТС код: J05AR10

Механизъм на действие

Лопинавир осигурява антивирусната активност на Kaletra. Лопинавир е инхибитор на протеазите на HIV-1 и HIV-2. Инхибирането на протеазата на HIV предотвратява разцепването на полипротеина *gag-pol*, което води до производство на незрял, невирулентен вирус.

Ефекти върху електрокардиограмата

В рандомизирано, плацебо и активно (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно) контролирано кръстосано проучване при 39 здрави възрастни е оценен QTcF интервала с 10 измервания за 12 часа в Ден 3. Средните максимални разлики в QTcF (95% горна граница на доверителния интервал), сравнени с тези при плацебо, са 3,6 (6,3) и 13,1 (15,8) за дози от 400/100 mg два пъти дневно и супратерапевтичните дози от 800/200 mg два пъти дневно за лопинавир/ритонавир (LPV/r), съответно. Индуцираното с високи дози лопинавир/ритонавир (800/200 mg два пъти дневно) удължаване на QRS интервала от 6 ms на 9,5 ms допринася за удължаването на QT. Двата дозировъчни режима са довели до експозиции в Ден 3, приблизително 1,5 и 3-пъти по-високи от тези, наблюдавани при препоръчителната доза LPV/r, веднъж или два пъти дневно, в стационарно състояние. При никой от участниците не е наблюдавано удължаване на QTcF ≥ 60 ms, в сравнение с изходното ниво или QTcF интервал, превишаващ потенциално клинично значимия праг от 500 ms.

При същото проучване в Ден 3 е наблюдавано и умерено удължаване на PR- интервала при участници, приемащи лопинавир/ритонавир. Средните промени в PR-интервала, сравнени с изходното ниво, са варирали от 11,6 ms до 24,4 ms в 12-часовия интервал след прилагане на дозата. Максималният PR интервал е бил 286 ms и не е наблюдаван сърдечен блок от II-ра или III-та степен (вж. точка 4.4).

Антивирусна активност *in vitro*

In vitro антивирусната активност на лопинавир срещу лабораторни и клинични щамове на HIV е оценена, съответно, в остро инфектирани лимфобластни клетъчни линии и периферни кръвни лимфоцити. При отсъствие на човешки серум, средната стойност на IC₅₀ на лопинавир срещу пет различни HIV-1 лабораторни щамове е била 19 nM. При отсъствие и при наличие на 50% човешки серум, средната стойност на IC₅₀ на лопинавир срещу HIV-1_{ПВ} в MT4 клетките е била, съответно, 17 nM и 102 nM. При отсъствие на човешки серум, средната IC₅₀ на лопинавир срещу няколко клинични изолата на HIV-1 е била 6,5 nM.

Резистентност

In vitro изследване за резистентност

Селектирани са *in vitro* HIV-1 изолати с понижена чувствителност към лопинавир. HIV-1 се пасира (пресява) *in vitro* само с лопинавир и с лопинавир плюс ритонавир, в съотношения на концентрациите, представящи плазмените концентрационни съотношения, установени по време на лечението с Kaletra. Генотипният и фенотипният анализ на вирусите, селектирани при тези пасажии, предполага, че наличието на ритонавир в тези концентрационни съотношения, не повлиява измеримо селекцията на лопинавир-резистентните вируси. Като цяло, *in vitro* характеризирането на фенотипната кръстосана резистентност между лопинавир и другите протеазни инхибитори показва, че намалената чувствителност към лопинавир корелира тясно с намалената чувствителност към ритонавир и индинавир, но не корелира тясно с намалената чувствителност към ампренавир, саквинавир и нелфинавир.

Анализ на резистентността при пациенти, нелекувани с ARV препарати

При клинични проучвания с ограничен брой анализирани изолати, не е била наблюдавана селекция на резистентността към лопинавир при нелекувани пациенти без значима първоначална резистентност към протеазните инхибитори. Вижте по-нататък за подробно описание на клиничното проучване.

Анализ на резистентността при пациенти, лекувани с PI препарати

Селекцията на резистентността към лопинавир при пациенти с неуспешно прилагана предходна терапия с протеазни инхибитори, е била охарактеризирана чрез анализиране на лонгитудиялните изолати от 19 пациенти, лекувани с протеазни инхибитори в две Фаза II и едно Фаза III проучвания, при които са постигнати или непълна вирусологична супресия или вирусологичен ребаунд, последващ първоначалния отговор към Kaletra, и при които е установена увеличена *in vitro* резистентност между изходните данни и момента на ребаунд (дефиниран като поява на нови мутации или двукратна промяна във фенотипната чувствителност към лопинавир). Повишената резистентност е била най-честа при участниците, чиито изходни изолати са имали редица мутации, свързани с протеазните инхибитори, но < 40-пъти намалена чувствителност към лопинавир. Най-често са възниквали мутациите V82A, I54V и M46I. Наблюдавани са и мутациите L33F, I50V и V32I, комбинирани с I47V/A. При изследваните 19 пациенти е установено 4,3-пъти нарастване на IC₅₀ в сравнение с изходните данни (от 6,2 до 43 пъти в сравнение с див вирус).

Установени са генотипни корелации на намалена фенотипна чувствителност към лопинавир при вируси, селектирани от други протеазни инхибитори. Оценена е *in vitro* антивирусната активност на лопинавир срещу 112 клинични изолати от пациенти, при които лечението с един или повече протеазни инхибитори не е било успешно. Следните мутации на HIV протеазата са свързани с намалената *in vitro* чувствителност към лопинавир в този панел: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Медианата на EC₅₀ за лопинавир срещу изолати с 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 и 8 – 10 мутации в указаните по-горе

позиции на аминокиселините е била, съответно, 0,8; 2,7; 13,5 и 44,0-кратно по-висока от EC_{50} срещу HIV от див тип. Всичките 16 вируса, показали > 20-кратно промяна в чувствителността, са съдържали мутации в позиции 10, 54, 63 плюс 82 и/или 84. В допълнение, те са съдържали медианна стойност от 3 мутации в аминокиселинните позиции 20, 24, 46, 53, 71 и 90. В допълнение към мутациите описани по-горе, мутациите V321 и I47A са наблюдавани в ребаунд изолати с намалена чувствителност към лопинавир при пациенти, предходно лекувани с протеазни инхибитори, приемащи лечение с Kaletra, а мутациите I47A и L76V са наблюдавани в ребаунд изолати с намалена чувствителност към лопинавир при пациенти, приемащи лечение с Kaletra.

Заклученията относно значимостта на специфичните мутации или мутационни модели са предмет на промяна от допълнителни данни, като винаги се препоръчва консултиране с текущите интерпретационни системи за анализиране на резултатите от тестовите за резистентност.

Антивирусна активност на Kaletra при пациенти с неуспешна терапия с протеазен инхибитор
Клиничното значение на намалената *in vitro* чувствителност към лопинавир е проучено чрез оценяване на вирусологичния отговор към терапията с Kaletra по отношение на изходния вирусен генотип и фенотип при 56 пациенти, с неуспешна предходна терапия с няколко протеазни инхибитора. EC_{50} за лопинавир срещу 56 изходни вирусни изолати е вариала от 0,6 до 96-кратно по-високи стойности от EC_{50} срещу дивия тип HIV. След 48-седмично лечение с Kaletra, ефавиренц и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, са наблюдавани плазмени нива на HIV РНК ≤ 400 копия/ml при съответно 93% (25/27), 73% (11/15) и 25% (2/8) от пациентите с < 10-кратно, 10 до 40-кратно и > 40-кратно намалена изходна чувствителност към лопинавир. В допълнение, вирусологичен отговор е отбелязан при 91% (21/23), 71% (15/21) и 33% (2/6) пациенти със съответно 0 – 5, 6 – 7 и 8 – 10 мутации от горните мутации в HIV протеазата, свързани с намалена *in vitro* чувствителност към лопинавир. Тъй като тези пациенти не са били преди това експонирани на Kaletra или ефавиренц, част от отговора може да се отдаде на антивирусното действие на ефавиренц, по-специално при пациенти с високо резистентен на лопинавир вирус. Проучването не е включвало контролна група от пациенти, приемащи Kaletra.

Кръстосана резистентност

Активност на други протеазни инхибитори срещу изолати, развили повишена резистентност към лопинавир след терапия с Kaletra при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори: Изследвано е наличието на кръстосана резистентност към други протеазни инхибитори при 18 изолати по време на ребаунд, които са показали развитие на резистентност към лопинавир при 3 Фаза II и едно Фаза III проучвания на Kaletra при пациенти, предходно лекувани с протеазни инхибитори. Средната промяна в IC_{50} на лопинавир за тези 18 изолати в началото и по време на ребаунд е била съответно 6,9 и 63 пъти, в сравнение с див вирус. Изобщо ребаунд-пробите или задържат наличната кръстосана резистентност (ако са показали такава в началото), или развиват значителна кръстосана резистентност към индинавир, саквинавир и атазанавир. Установено е незначително намаляване на активността на ампренавир със средно повишаване на IC_{50} от 3,7 до 8 пъти за ребаунд-пробите спрямо изходните. Материалите запазват чувствителност към типранавир със средно нарастване на IC_{50} в изходните проби и в тези по време на ребаунд съответно 1,9- и 1,8 пъти, в сравнение с див вирус. Моля, прочетете кратката характеристика на продукта Artivus за допълнителна информация относно използването на типранавир, включително генотипните предиктори на клиничния отговор при лечение на лопинавир-резистентна HIV-1 инфекция.

Клинични резултати

Ефектите на Kaletra (в комбинация с други антиретровирусни средства) върху биологични маркери (нива на плазмената HIV РНК и брой CD_4^+ Т-клетки) са проучени в контролирани проучвания на Kaletra с продължителност 48 до 360 седмици.

Пациенти без предходно антиретровирусно лечение

Проучване M98-863 е рандомизирано, двойно-сляпо изпитване при 653 пациенти без предходно антиретровирусно лечение, за оценка на Kaletra (400/100 mg два пъти дневно), в сравнение с нелфинавир (750 mg три пъти дневно) плюс ставудин и ламивудин. Средният изходен брой на CD4⁺ Т-клетките е бил 259 клетки/mm³ (обхват: от 2 до 949 клетки/mm³ и средното изходно ниво на плазмената HIV РНК е било 4,9 log₁₀ копия/ml (обхват: от 2,6 до 6,8 log₁₀ копия/ml).

Таблица 1

Резултати на 48-седмица: Проучване M98-863

	Kaletra (N=326)	Нелфинавир (N=327)
HIV РНК < 400 копия/ml*	75%	63%
HIV РНК < 50 копия/ml*†	67%	52%
Средното увеличение на броя CD4 +Т-клетки (клетки/mm ³) спрямо изходното ниво	207	195

* анализ на пациентите с намерение за лечение, при който пациентите с липсващи данни се считат за неуспешно вирусологично излекувани

*†p < 0,001

Сто и тринадесет пациенти, лекувани с нелфинавир и 74 пациенти, лекувани с лопинавир/ритонавир са имали HIV РНК над 400 копия/ml по време на лечението от Седмица 24 до Седмица 96. От тях, изолатите от 96 пациенти, лекувани с нелфинавир и 51 пациенти, лекувани с лопинавир/ритонавир са могли да бъдат амплифицирани за тестване на резистентността. Резистентност спрямо нелфинавир, дефинирана като наличие на мутациите D30N или L90M в протеазата, е била наблюдавана при 41/96 (43%) пациенти. Резистентност спрямо лопинавир, дефинирана като наличие на каквато и да е първична мутация или мутация в активен участък на протеазата (виж по-горе), е била наблюдавана при 0/51 (0%) пациенти. Отсъствието на резистентност спрямо лопинавир е потвърдено от фенотипните анализи.

Проучване M 05-730 е рандомизирано, отворено, мултицентрово проучване, сравняващо лечение с Kaletra 800/200 mg веднъж дневно плюс тенофовир DF и емтрицитабин срещу Kaletra 400/100 mg два пъти дневно плюс тенофовир DF и емтрицитабин при 664 пациенти без предходно антивирусно лечение. Имайки предвид фармакокинетичните взаимодействия между Kaletra и тенофовир (вж. точка 4.5), резултатите от това проучване не трябва стриктно да се екстраполират, когато друг основен режим е използван с Kaletra. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Kaletra 800/200 mg веднъж дневно (n = 333) или Kaletra 400/100 mg два пъти дневно (n = 331). Допълнителната стратификация във всяка група е била 1:1 (таблетки към меки капсули). На пациентите са прилагани или таблетки или меки капсули за 8 седмици, след което на пациентите са прилагани таблетки веднъж или два пъти дневно за останалия период от проучването. На пациентите е прилаган емтрицитабин 200 mg веднъж дневно и тенофовир DF 300 mg веднъж дневно (еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил). Демонстрирана е дефинирана по протокол не по-малка ефикасност на прилагането веднъж дневно спрямо прилагането два пъти дневно (BID), ако долната граница на 95%-ия доверителен интервал за разликата в дяла на пациентите с отговор (веднъж дневно минус два пъти дневно) е изключвала -12% в 48-та седмица. Средната възраст на включените пациенти е била 39 години (от 19 до 71); 75% са принадлежали към европейската раса, и 78% са били от мъжки пол. Средния брой на CD4⁺ Т-клетките на изходно ниво е 216 клетки/mm³ (от 20 до 775 клетки/mm³) и средното изходно ниво на плазмената РНК на HIV-1 е било 5,0 log₁₀ копия/ml (от 1,7 до 7,0 log₁₀ копия/ml).

Таблица 2

Вирусологичен отговор на проучваните индивиди на седмица 48 и седмица 96

	Седмица 48			Седмица 96		
	QD	BID	Разлика [95% CI]	QD	BID	Разлика [95% CI]
NC= липса на отговор	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]
Наблюдавани данни	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]
Средно увеличение на броя CD ₄ ⁺ Т-клетки (клетки/mm ³) спрямо изходното ниво	186	198		238	254	

До 96 седмица са били налични резултати от тестовете за генотипна резистентност при 25 пациенти от групата с прилагане веднъж дневно и 26 пациенти от групата с прилагане два пъти дневно, които са имали непълен вирусологичен отговор. В групата с прилагане веднъж дневно нито един пациент не е показал резистентност към лопинавир, а в групата с прилагане два пъти дневно за 1 пациент, който е имал значителна протеазна инхибиторна резистентност на изходно ниво е установена допълнителна резистентност към лопинавир по време на проучването.

Продължителен вирусологичен отговор към Kaletra (в комбинация с нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза) е наблюдаван и при едно малко клинично Фаза II проучване (M97-720) в продължение на 360 седмично лечение. Първоначално сто пациенти са лекувани с Kaletra (в това число 51 пациенти, получаващи 400/100 mg два пъти дневно и 49 пациенти, получаващи или 200/100 mg два пъти дневно или 400/200 mg два пъти дневно). Всички пациенти са преминали на "открит" прием на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно между 48 и 72 седмица. Тридесет и девет пациенти (39%) са прекъснали проучването, в това число 16 (16%) поради нежелани събития, едно от които с летален изход. Шестдесет и един пациенти са завършили проучването (35 пациенти, получавали препоръчителната доза от 400/100 mg два пъти дневно по време на цялото проучване).

Таблица 3

Резултати на 360-седмица: Проучване M97-720

	Kaletra (N=100)
HIV РНК < 400 копия/ml	61%
HIV РНК < 50 копия/ml	59%
Средното увеличение на броя CD ₄ ⁺ Т-клетки (клетки/mm ³)	501

По време на 360-седмичния период на лечение, генотипният анализ на вирусни изолати е бил успешно проведен при 19 от 28 пациенти с потвърдени HIV РНК над 400 копия/ml, неразкрили първични мутации или мутации в активните участъци на протеазата (аминокиселини в позиция 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 и 90) или фенотипна резистентност към протеазния инхибитор.

Пациенти с предходно антиретровирусно лечение

M06-802 е рандомизирано, открито проучване, сравняващо безопасността, поносимостта и противовирусната активност на лопинавир/ритонавир таблетки, прилагани веднъж дневно спрямо два пъти дневно при 599 участници с установим вирусен товар по време на приемането на текущата си антивирусна терапия. Пациентите не са били на предходно лечение с лопинавир/ритонавир. Те са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават лопинавир/ритонавир 800/200 mg веднъж дневно (n = 300) или лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно (n = 299). Пациентите са получавали най-малко

2 нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, избрани от изследователя. Включените пациенти са имали умерен опит в предходно лечение с протеазни инхибитори, като повече от половината пациенти никога не са получавали предходни протеазни инхибитори (PI), а и около 80% от пациентите са имали вирусни щамове с по-малко от 3 PI мутации. Средната възраст на включените пациенти е била 41 години (обхват: 21 до 73); 51% са принадлежали към европейската раса, а 66% са били от мъжки пол. Средният изходен брой на CD4+ Т клетките е бил 254 клетки/mm³ (обхват: 4 до 952 клетки/mm³), а средното изходно ниво на плазмената РНК на HIV-1 е било 4,3 log₁₀ копия/ml (обхват: 1,7 до 6,6 log₁₀ копия/ml). Около 85% от пациентите са имали вирусен товар < 100 000 копия/ml.

Таблица 4

Вирусологичен отговор на проучваните индивиди на седмица 48 Проучване 802

	QD	BID	Разлика [95% CI]
<u>NC= липса на отговор</u>	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%,; 11,1%]
Наблюдавани данни	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%,; 11,9%]
Средно увеличение на броя CD4+ Т-клетки (клетки/mm ³) спрямо изходното ниво	135	122	

До седмица 48 са били налични резултати от тестването за генотипна резистентност при 75 пациенти от групата с дозиране веднъж дневно и 75 пациенти от групата с дозиране два пъти дневно, които са имали непълен вирусологичен отговор. В групата с еднократно за деня дозиране 6/75 (8%) от пациентите са показали нови първични мутации на протеазния инхибитор (кодони 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), каквито са показали и 12/77 (16%) от пациентите в групата с дозиране два пъти дневно.

Педиатрична употреба

М98-940 е отворено проучване на пероралния разтвор на Kaletra при 100 нелекувани до този момент с антиретровирусна терапия педиатрични пациенти (44%) и такива, вече били на антиретровирусна терапия педиатрични пациенти (56%). Всички пациенти до момента не са били на терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Пациентите са рандомизирани или на 230 mg лопинавир/57,5 mg ритонавир на m², или на 300 mg лопинавир /75 mg ритонавир на m². Пациентите без предходно лечение са приемали също нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Пациентите, лекувани вече с антиретровирусни агенти, са приемали невирапин плюс до два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза. Безопасността, ефикасността и фармакокинетичните профили на двата дозови режима са оценявани при всеки пациент, след 3 седмична терапия. След това всички пациенти са продължили с доза от 300/75 mg на m². Пациентите са били на средна възраст 5 години (интервал: 6 месеца до 12 години), като 14 пациенти са били под 2-годишна възраст и 6 пациенти са били на възраст една или под една години. Средният изходен брой на CD4 клетките е бил 838 клетки/mm³, а средната начална плазмена РНК на HIV-1 е била 4,7 log₁₀ копия/ml.

Таблица 5

Резултати на 48-седмица: Проучване M98-940

	Антивирусно лечение – пациенти без предходно лечение (N=44)	Антивирусно лечение – пациенти с предходно лечение (N=56)
HIV РНК < 400 копия/ml	84%	75%
Средното увеличение на броя CD ₄ +T-клетки(клетки/mm ³) спрямо изходното ниво	404	284

KONCERT/PENTA 18 е проспективно многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване, което оценява фармакокинетичния профил, ефикасността и безопасността на двукратно дозиране за деня в сравнение с еднократно дневно дозиране на таблетки лопинавир/ритонавир 100 mg/25 mg на килограм тегло, като част от комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) при вирусно потиснати деца, инфектирани с HIV-1 (n=173). Децата са били подходящи, ако са на възраст < 18 години, с тегло ≥ 15 kg, могат да поглъщат таблетки и получават КАРТ, която включва лопинавир/ритонавир и HIV-1 рибонуклеинова киселина (РНК) < 50 копия/ml в продължение на най-малко 24 седмици. Ефикасността и безопасността в 48-ма седмица, при приложение на таблетки лопинавир/ритонавир 100 mg/25 mg два пъти дневно (n=87) при деца, са съизмерими с установените ефикасност и безопасност при предишни изследвания при възрастни и деца, с прилагане на лопинавир/ритонавир два пъти дневно. Процентът на пациентите с доказан вирусологичен ребаунд > 50 копия/ml през 48-те седмици на проследяване е по-висок при деца, приемащи таблетки лопинавир/ритонавир веднъж дневно (12%), в сравнение с пациентите, получавали два пъти дневно (8%, $p = 0,19$), което се дължи основно на по-слабото придържане към лечението в групата с еднократно за деня дозиране. Данните за ефикасност в полза на схемата с двукратно за деня дозиране са подсилени от разликата във фармакокинетичните параметри, която е значително в полза на схема с двукратно за деня дозиране (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на лопинавир, прилаган съвместно с ритонавир са оценени при здрави възрастни доброволци и при HIV инфектирани пациенти; не се установяват съществени разлики между двете групи. Лопинавир напълно се метаболизира от CYP3A. Ритонавир инхибира метаболизма на лопинавир, посредством което повишава плазмените нива на лопинавир. По време на проучванията, прилагането на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно дава средни равновесни плазмени концентрации на лопинавир от 15 до 20 пъти по-високи от тези на ритонавир при инфектирани с HIV пациенти. Плазмените нива на ритонавир са под 7% от тези, получени след прием на ритонавир в доза 600 mg два пъти дневно. Антивирусната EC₅₀ in vitro на лопинавир е приблизително 10 пъти по-ниска от тази на ритонавир. Следователно, антивирусната активност на Kaletra се дължи на лопинавир.

Абсорбция

Многократният прием на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно за 2 седмици без ограничения на хранителния режим води до средни $\pm$ SD максимални плазмени концентрации на лопинавир (C_{max}) от $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$, които настъпват приблизително 4 часа след приложението. Средната минимална концентрация в установено състояние преди сутрешната доза е $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. Стойността на AUC за лопинавир за 12-часовия дозов интервал е средно $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Абсолютната бионаличност при човека на лопинавир в комбинация с ритонавир в един продукт не е установена.

Ефекти на храната върху оралната абсорбция

Приложението на единична доза от 400/100 mg Kaletra таблетки след нахранване (високо съдържание на мазнини, 872 kcal, 56% от мазнини), сравнено с условия на гладно, не е свързано със свързва със значителни промени на C_{max} и AUC_{inf}. Следователно, Затова таблетките Kaletra могат да се приемат със или без храна. Kaletra таблетки са показали

ипоказват също по-малка фармакокинетична вариабилност при всякакви условия на хранене, сравнени с Kaletra меки капсули.

Разпределение

При стационарно състояние, лопинавир е приблизително 98-99% свързан с плазмените протеини. Лопинавир се свързва и с алфа-1-киселия гликопротеин (AAG) и с албумина, като все пак афинитетът му към AAG е по-висок. При стационарно състояние, свързването на лопинавир с протеините остава константно за всички наблюдавани концентрации над 400/100 mg Kaletra два пъти дневно и е сходно при здрави доброволци и HIV-позитивни пациенти.

Биотрансформация

In vitro експериментите с човешки хепатални микrozоми показват, че лопинавир е подложен основно на окислителен метаболизъм. Лопинавир се метаболизира в хепаталната цитохром P450 система, почти изключително от изоензима CYP3A. Ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A, който инхибира метаболизма на лопинавир и следователно увеличава неговите плазмени нива. Проучване с ¹⁴C-маркиран лопинавир при хора показва, че 89% от плазмената радиоактивност след единична доза от 400/100 mg Kaletra се дължи на изходното активно вещество. При човека са идентифицирани най-малко 13 оксидативни метаболита на лопинавир. Главните метаболити с антивирусна активност са епимерната двойка 4-окси и 4--хидроксиметаболитите, но съставляват съвсем малка част от общата плазмена радиоактивност. Установено е, че ритонавир индуцира метаболитни ензими, което води до индукция на неговия собствен метаболизъм и вероятно до индукция на метаболизма на лопинавир. При многократен прием концентрациите на лопинавир преди прием на следваща доза се понижават с времето, като се стабилизират след приблизително 10 дни до 2 седмици.

Елиминиране

След приложение на доза от 400/100 mg ¹⁴C-лопинавир/ритонавир, приблизително $10,4 \pm 2,3\%$ и $82,6 \pm 2,5\%$ от приетата доза ¹⁴C-лопинавир може да се установи съответно в урината и изпражненията. Непромененият лопинавир представлява приблизително 2,2% и 19,8% от приетата доза, установявана съответно в урината и изпражненията. След многократно дозиране, по-малко от 3% от дозата на лопинавир се екскретира, непроменена с урината. Ефективното време на полуживот на лопинавир (от максимална до C_{trough}) при 12-часов междудозов интервал е средно 5 – 6 часа, а видимият клирънс при перорален прием (CL/F) на лопинавир е 6 до 7 l/h.

Приложение веднъж дневно: фармакокинетиката на Kaletra е проучена при инфектирани с HIV пациенти без предходно антиретровирусно лечение. Kaletra 800/200 mg е прилагана в комбинация с емтрицитабин 200 mg и тенофовир DF 300 mg като част от схема на приложение веднъж дневно. Многократното прилагане на 800/200 mg Kaletra веднъж дневно за 2 седмици, със или без храна (n = 16) е довело до средна $\pm$ SD максимална плазмена концентрация на лопинавир (C_{max}) от $14,8 \pm 3,5$ µg/ml, около 6 часа след приема. Средната стойност на минималната концентрация в стационарно състояние преди сутрешно прилагане е била $5,5 \pm 5,4$ µg/ml. AUC на лопинавир през 24-часовия интервал на прилагане е била средно $206,5 \pm 89,7$ µg•h/ml.

В сравнение със схема на двукратно прилагане на ден, еднократното за деня прилагането е свързано с намаляване стойностите на C_{min}/C_{trough} с около 50%.

Специални популации

Педиатрична популация

Има ограничени фармакокинетични данни за деца под 2-годишна възраст. Фармакокинетиката на Kaletra перорален разтвор в доза 300/75 mg/m² два пъти дневно и в доза 230/57,5 mg/m² два пъти дневно е проучена при 53 педиатрични пациенти, на възраст от 6 месеца до 12 години. Средните стойности на AUC, C_{max} и C_{min} на лопинавир при стационарно състояние са били $72,6 \pm 31,1$ µg•h/ml, $8,2 \pm 2,9$ µg/ml и $3,4 \pm 2,1$ µg/ml, респективно след доза Kaletra перорален

разтвор от 230/57,5 mg/m² два пъти дневно без невирапин (n = 12) и 85,8 ± 36,9 µg•h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml и 3,6 3,5 µg/ml, респективно след доза Kaletra от 300/75 mg/m² два пъти дневно, съвместно с невирапин (n = 12). Дозовият режим с 230/57,5 mg/m² два пъти дневно без невирапин и с 300/75 mg/m² два пъти дневно, едновременно с невирапин дава плазмени концентрации на лопинавир, сходни с тези, установени при възрастни пациенти, приемащи доза от 400/100 mg два пъти дневно без невирапин.

Пол, раса и възраст

Фармакокинетиката на Kaletra при хора в напреднала възраст не е проучена. При възрастни пациенти не са наблюдавани свързани с възрастта или пола разлики във фармакокинетичните свойства. Разлики във фармакокинетичните свойства, свързани с расата, не са идентифицирани.

Бременност и следродилен период

При отворено фармакокинетично проучване, 12 бременни жени, инфектирани с HIV, които не са достигнали 20-тата седмица от бременността си и приемащи комбинирана антиретровирусна терапия, първоначално са приели лопинавир/ритонавир 400 mg/100 mg (две таблетки 200/50 mg) два пъти дневно до достигане на 30-та седмица от бременността. На 30-тата седмица от бременността дозата се увеличава до 500/125 mg (две таблетки 200/50 mg плюс една таблетка 100/25 mg) два пъти дневно до две седмици след раждането. Плазмените концентрации на лопинавир са измерени по време на четири 12-часови периода през втория триместър (20-24 седмица от бременността), през третия триместър преди повишаване на дозата (30-та седмица на бременността), третия триместър след повишаване на дозата (32-ра седмица на бременността), както и 8 седмици след раждането. Повишаването на дозата не води до значително увеличаване на плазмените концентрации на лопинавир.

При друго отворено фармакокинетично проучване, 19 бременни жени, инфектирани с HIV по време на бременността са приемали лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно като част от комбинирана антиретровирусна терапия, която е започнала преди зачеването. Взети са поредица от кръвни проби преди дозата и на интервали в рамките на 12 часа през триместър 2, триместър 3, при раждане, както и 4-6 седмици след раждането (при жени, които са продължили лечението след раждане) с цел фармакокинетичен анализ на общите и свободни нива на плазмена концентрация на лопинавир.

Фармакокинетичните данни от инфектираните с HIV-1 бременни жени, които приемат таблетки лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно са представени в Табл. 6 (вж. точка 4.2).

Таблица 6

Средни (%CV) стационарни фармакокинетични параметри на лопинавир при бременни жени, инфектирани с HIV			
Фармакокинетичен параметър	Втори триместър n = 17*	Трети триместър n = 23	Следродилен период n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•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 _{предозиране} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 за C _{max}			
** n = 16 за C _{предозиране}			

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на Kaletra не е проучена при пациенти с бъбречна недостатъчност; но тъй като бъбречният клирънс на лопинавир е пренебрежимо малък, не се очаква намаление на общия телесен клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Чернодробна недостатъчност

При проучване с лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно при многократно дозиране са сравнявани равновесните фармакокинетични параметри на лопинавир при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, инфектирани с HIV, и тези при пациенти с нормална чернодробна функция, инфектирани с HIV. Наблюдавано е ограничено повишение в общите концентрации на лопинавир с приблизително 30%, което не се очаква да има клинична значимост (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания за токсичност при многократен прием у гризачи и кучета сочат, че главни прицелни органи са черен дроб, бъбрек, щитовидна жлеза, слезка и циркулиращи еритроцити. Чернодробните промени показват клетъчен оток с фокална дегенерация. Въпреки че, експозицията като причина за тези промени е била сравнима със или под клиничната експозиция при човека, дозите при животните са превишавали 6-кратно препоръчителните клинични дози. Лека бъбречна тубулна дегенерация е регистрирана при мишки, експонирани на поне два пъти по-високи дози от препоръчителните при хора; при кучета и плъхове бъбреците са незасегнати. Редуцираният серумен тироксин води до увеличено освобождаване на TSH с резултат – хипертрофия на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза при плъхове. Тези промени са обратими след прекратяване на активното вещество и липсват при мишки и кучета. При плъхове, но не и при мишки и кучета, се установяват Coombs-негативна анизоцитоза и пойкилоцитоза. При плъхове се установява увеличение на слезката с хистиоцитоза; такова не се наблюдава при другите видове. Серумният холестерол е повишен при гризачи, но не и при кучета, докато триглицеридите са повишени само при мишки.

По време на *in vitro* проучвания, са инхибирани до 30% от клонирани човешки сърдечни калиеви канали (HERG) при най-високите проучвани концентрации на лопинавир/ритонавир, съответстващи на експозиция на лопинавир 7-кратно общите и 15-кратно свободните максимални плазмени нива, достигани при хора на максималната препоръчителна лечебна доза. За разлика от сърдечните фибри на Purkinje при кучета, при които същите концентрации лопинавир/ритонавир не показват забавяне на реполяризацията. По-ниски концентрации лопинавир/ритонавир не водят до значително блокиране на калиевия (HERG) поток. Проведените проучвания при плъхове за тъканно разпределение не предполагат значително сърдечно задържане на активното вещество; 72-часова AUC в сърцето е била приблизително 50% от измерената плазмена AUC. Следователно е приемливо да се очаква, че сърдечните нива на лопинавир няма да са значително по-високи от плазмените нива.

При кучета се установява поява на U вълни на електрокардиограмата, свързани с удължен PR интервал и брадикардия. Счита се, че тези ефекти се дължат на електролитни смущения. Клиничната значимост на тези предклинични данни не е известна, все пак не могат да изключат никакви потенциални сърдечни ефекти на лекарствения продукт при хора (вж. също точки 4.4 и 4.8).

При плъхове е установена ембриотоксичност (загуба на плода, понижена жизнеспособност на плода, понижена телесна маса на плода, повишена честота на скелетните отклонения) и постнатална токсичност за развитието (понижена преживяемост на новородените) при токсичните за майката дози. Системното експониране на лопинавир/ритонавир при токсични за майката и свързаните с развитието на поколението дози е по-ниско от предвидената терапевтична експозиция при хора.

Дългосрочни проучвания за карциногенност на лопинавир/ритонавир при мишки разкриват негенотоксична, митогенна индукция на чернодробни тумори, за които като цяло се счита, че имат малко значение за риска при хора.

Проучвания за карциногенност при плъхове не разкриват находки на тумори. Не се установява мутагенност или кластогенност на лопинавир/ритонавир при проучванията *in vitro* и *in vivo*,

които включват теста на Ames за обратимост на мутации при бактерии, миши лимфомен тест, миши микронуклеиден тест и тест на хромозомните аберации при човешки лимфоцити.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетката съдържа:

Коповидон

Сорбитанов лаурат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макроголи тип 400 (Полиетилен гликол 400)

Хидроксипропилцелулоза

Талк

Силициев диоксид, колоиден безводен

Макроголи тип 3350 (Полиетилен гликол 3350)

Червен железен оксид E172

Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Бутилки: 2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленова запушалка. Всяка бутилка съдържа 120 таблетки.

Налични са два вида опаковки:

- 1 бутилка със 120 таблетки
- групова опаковка, съдържаща 360 (3 бутилки със 120) филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 март 2001 г.
Дата на последно подновяване: 28 март 2011 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата (ЕМА) <https://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra 100 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лопинавир (lopinavir) съвместно с 25 mg ритонавир (ritonavir) като фармакокинетичен енхансер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бледорозови, с вдлъбнато релефно означение “АС” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kaletra е показана, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, за лечение на инфектирани с вируса на човешкия имунодефицит (HIV-1) деца над 2-годишна възраст, юноши и възрастни.

Изборът на Kaletra за лечение на HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани вече с протеазни инхибитори, е необходимо да бъде базиран на изследване на индивидуалната вирусна резистентност и на историята на лечение на пациентите (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Kaletra трябва да се назначава от лекари, които имат опит в лечението на инфекцията с HIV.

Таблетките Kaletra трябва да се гълтат цели, да не се дъвчат, чупят или разтрошават.

Дозировка

Възрастни и юноши

Препоръчителната доза Kaletra таблетки е 400/100 mg (две 200/50 mg таблетки), два пъти дневно, приети със или без храна. При възрастни, в случаите за които се счита, че е необходимо еднократно дневно прилагане за лечението на пациента, Kaletra таблетки може да бъде прилагана като 800/200 mg (четири 200/50 mg таблетки) веднъж дневно със или без храна. Еднократното дневно прилагане, трябва да бъде ограничено само до тези възрастни, при които са налице съвсем малък брой свързани с протеазния инхибитор (PI) мутации (т.е. с по-малко от 3 PI мутации в съответствие с резултатите от клиничните изпитвания, вижте точка 5.1 за пълното описание на популацията), като трябва да се има предвид и риска от по-малката степен на поддържане на вирусологично потискане (вж. точка 5.1) и по-високия риск от диария (вж. точка 4.8), в сравнение с препоръчаната стандартна схема на прилагане два пъти дневно. Наличен е перорален разтвор за пациенти със затруднено преглъщане. Относно указанията за дозиране, моля вижте кратката характеристика на продукта Kaletra перорален разтвор.

Педиатрична популация (2-годишни и над 2-годишна възраст)

Дозата за възрастни на таблетките Kaletra (400/100 mg два пъти дневно) може да се използва при деца с тегло 40 kg или повече или с телесна повърхност (ТП)* по-голяма от 1,4 m². При деца с тегло под 40 kg или с ТП между 0,5 и 1,4 m², които могат да гълтат таблетки, моля отнесете се към кратката характеристика на продукта Kaletra 100 mg/25 mg таблетки. При деца, които не могат да гълтат таблетки, моля отнесете се към кратката характеристика на продукта Kaletra перорален разтвор. На базата на наличните към момента данни, Kaletra не трябва да бъде прилаган веднъж дневно при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1).

Способността на кърмачетата и малките деца да гълтат цяла таблетка трябва да бъде преценена преди да бъде предписан Kaletra 100/25 mg таблетки. Ако детето не е в състояние да глътне Kaletra таблетка, трябва да бъде предписан пероралния разтвор Kaletra.

Следващата таблица съдържа указания за дозиране на Kaletra 100/25 mg таблетки въз основа на телесното тегло и ТП.

Указания за дозиране в педиатрията без съпътстващо прилагане с ефавиренц или невирапин*		
Тегло (kg)	Телесна повърхност (m ²)	Препоръчителен брой таблетки от 100/25 mg два пъти дневно
15 до 25	≥ 0,5 до < 0,9	2 таблетки (200/50 mg)
> 25 до 35	≥ 0,9 до < 1,4	3 таблетки (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 таблетки (400/100 mg)

*препоръките за дозиране въз основа на теглото са базирани на ограничени данни

За постигане на препоръчителната доза може да се обмисли също и използването на таблетките Kaletra 200/50 mg самостоятелно или в комбинация с таблетките Kaletra 100/25 mg.

* Телесната повърхност може да бъде изчислена по следната формула:

$$\text{Телесна повърхност (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{ръст (cm)} \times \text{телесно тегло (kg)}) / 3\,600}$$

Деца под 2-годишна възраст

Безопасността и ефикасността на Kaletra при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Съпътстваща терапия: ефавиренц или невирапин

Следващата таблица съдържа указания за дозиране на Kaletra 100/25 mg таблетки или перорален разтвор, въз основа на ТП, когато се прилага в комбинация с ефавиренц или невирапин при деца.

Указания за дозиране в педиатрията при съпътстващо прилагане с ефавиренц или невирапин	
Телесна повърхност (m ²)	Препоръчителен брой таблетки от 100/25 mg или обем перорален разтвор два пъти дневно
≥ 0,5 до < 0,8	2 таблетки (200/50 mg)
≥ 0,8 до < 1,2	3 таблетки (300/75 mg)
≥ 1,2 до < 1,4	4 таблетки (400/100 mg)
≥ 1,4	6,5 ml перорален разтвор*

* Направете справка с КХП на Kaletra перорален разтвор относно препоръка за дозирането.

За постигане на препоръчителната доза може да се обмисли също и използването на таблетките Kaletra 200/50 mg самостоятелно или в комбинация с таблетките Kaletra 100/25 mg.

Чернодробно увреждане

При инфектирани с HIV пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания е наблюдавано повишение на експозицията към лопинавир от приблизително 30%, но не се очаква да е от клинично значение (вж. точка 5.2). Няма данни за пациенти с тежки чернодробни увреждания. Kaletra не трябва да се прилага при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречният клирънс на лопинавир и ритонавир е незначителен, не се очаква повишаване на плазмените концентрации при пациенти с бъбречни увреждания. Поради високата степен на свързване на лопинавир и ритонавир с протеините, е малко вероятно те да бъдат отстранени в значителна степен с помощта на хемодиализа или перитонеална диализа.

Бременност и следродилен период

- Не се налага коригиране на дозата лопинавир/ритонавир по време на бременност и следродилен период.
- При бременни жени не се препоръчва прием на лопинавир/ритонавир веднъж дневно, поради липса на фармакокинетични и клинични данни.

Начин на приложение

Таблетките Kaletra се прилагат перорално и трябва да се приемат цели и не трябва да се дъвчат, чупят или разтрошават. Таблетките Kaletra могат да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка чернодробна недостатъчност.

Kaletra съдържа лопинавир и ритонавир, и единият, и другият от които са инхибитори на CYP3A изоформата на P450. Kaletra не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, чиито клирънс е зависим в голяма степен от CYP3A и за които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития. Тези лекарствени продукти включват:

Клас на лекарствения продукт	Лекарствени продукти в класа	Обосновка
Повишени нива на съпътстващи лекарствени продукти		
Алфа ₁ -адренорецепторни антагонисти	Алфузозин	Повишени плазмени концентрации на алфузозин, което може да доведе до тежка хипотония. Съпътстващото приложение със алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Антистенокардни средства	Ранолазин	Повишени плазмени концентрации на ранолазин, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).

Антиаритмици	Амиодарон, дронедарон	Повишени плазмени концентрации на амиодарон и дронедарон. Следователно рискът от аритмии или други сериозни нежелани реакции се повишава (вж. точка 4.5).
Антибиотици	Фузидова киселина	Повишени плазмени концентрации на фузидова киселина. Съпътстващото приложение с фузидова киселина е противопоказано при дерматологични инфекции. (вж. точка 4.5).
Противоракови средства	Нератиниб	Повишени плазмени концентрации на нератиниб, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
	Венетоклакс	Повишени плазмени концентрации на венетоклакс. Повишен риск от синдром на туморен разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.5).
Антиподагрозни средства	Колхицин	Повишени плазмени концентрации на колхицин. Риск от сериозни и/или животозастрашаващи реакции при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения (вж. точки 4.4 и 4.5).
Антихистамини	Астемизол, терфенадин	Повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин. Следователно, рискът от сериозни аритмии от тези средства се увеличава (вж. точка 4.5).
Антипсихотици/ Невролептици	Луразидон	Повишени плазмени концентрации на луразидон, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).

	Пимозид	Повишени плазмени концентрации на пимозид. Следователно, рискът от сериозни хематологични отклонения или други сериозни нежелани ефекти от това средство се увеличава (вж. точка 4.5).
	Кветиапин	Повишени плазмени концентрации на кветиапин, което може да доведе до кома. Съпътстващото приложение с кветиапин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Ерготови алкалоиди	Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Повишени плазмени концентрации на ерго дериватите води до остра ерго токсичност, включваща вазоспазм и исхемия (вж. точка 4.5).
Средства стимулиращи перисталтиката	Цизаприд	Повишени плазмени концентрации на цизаприд. Следователно, рискът от сериозни аритмии от това средство се повишава (вж. точка 4.5).
Директно-действащи антивирусни средства срещу вируса на Хепатит С	Елбасвир/гразопревир	Повишен риск от повишаване на трансаминазата (ALT) (вж. точка 4.5).
Липидомодифициращи средства		
HMG Co-A редуктазни инхибитори	Ловастатин, симвастатин	Повишени плазмени концентрации на ловастатин и симвастатин. Следователно рискът от миопатия, включително рабдомиолиза се увеличава (вж. точка 4.5).
Инхибитор на микрозомния триглицерид трансфериращ протеин (MTTP)	Ломитапид	Повишени плазмени концентрации на ломитапид (вж. точка 4.5).
Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)	Аванафил	Повишени плазмени концентрации на аванафил (вж. точки 4.4 и 4.5)

	Силденафил	Когато се прилага за лечение само на пулмонална артериална хипертония (ПАХ) е противопоказан. Повишени плазмени концентрации на силденафил. Следователно, рискът от свързани със силденафил нежелани събития (което включва хипотония и синкоп).се увеличава. Вижте точка 4.4 и точка 4.5 за едновременно приложение на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция.
	Варденафил	Повишени плазмени концентрации на варденафил (вж. точки 4.4 и 4.5)
Седативи/хипнотици	Перорален мидазолам, триаолоам	Повишени плазмени концентрации на перорален мидазолам и триаолоам. Следователно, рискът от прекомерна седация и респираторна депресия от тези средства се увеличава. За повишено внимание при парентерално приложение на мидазолам вижте точка 4.5.
Намалени нива на лекарствения продукт лопинавир/ритонавир		
Растителни продукти	Жълт кантарион	Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) поради риск от намалени плазмени концентрации и намалени клинични ефекти на лопинавир и ритонавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

Не са установени безопасността и ефективността на Kaletra при пациенти със съпътстващи значителни подлежащи чернодробни нарушения. Kaletra е противопоказана при пациенти с тежки чернодробни увреждания (вж. точка 4.3). Пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирано антиретровирусно лечение са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, вижте съответната кратка характеристика на тези лекарствени продукти.

По време на комбинираното антиретровирусно лечение, пациентите с предшестващо нарушение на чернодробната функция, включително хроничен хепатит, имат повишена честота на чернодробните функционални отклонения и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. При такива пациенти, ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се има предвид прекъсване или преустановяване на лечението.

Повишени трансаминази със или без повишени нива на билирубин са били съобщавани при HIV-1 моно-инфектирани и при индивиди, третирани с цел постекспозиционна профилактика до 7 дни след започване на лопинавир/ритонавир заедно с други антиретровирусни средства. В някои случаи нарушението на чернодробната функция е било сериозно.

Преди започване на лечението с лопинавир/ритонавир трябва да бъдат проведени съответните лабораторни тестове, а по време на лечението трябва да се провежда строго проследяване.

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречният клирънс на лопинавир и ритонавир е незначителен, не се очакват повишени плазмени концентрации при пациенти с бъбречни увреждания. Поради високата степен на свързване на лопинавир и ритонавир с плазмените протеини, е малко вероятно те да бъдат отстранени в значителна степен с помощта на хемодиализа или перитонеална диализа.

Хемофилия

Има съобщения за повишен риск от кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е бил даван допълнително фактор VIII. В повече от половината от съобщаваните случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължено или въведено отново, ако преди това е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Поради това, пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупредени за възможността от увеличено кървене.

Панкреатит

Има съобщения за случаи на панкреатит при пациенти, приемащи Kaletra, включително онези, които развиват хипертриглицеридемия. В повечето от тези случаи пациентите са имали анамnestични данни за панкреатит и/или съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, свързвани с панкреатит. Подчертаното повишение на нивата на триглицеридите представлява рисков фактор за развитие на панкреатит. Пациентите в напреднала фаза на HIV може да са изложени на риск от повишени нива на триглицеридите и панкреатит.

Панкреатит трябва да се предполага, ако са налице клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните показатели (като повишени нива на серумната липаза или амилаза), които навеждат на мисълта за панкреатит. Пациентите с подобни признаци или симптоми трябва да се оценяват, а лечението с Kaletra да бъде преустановено, ако се постави диагноза панкреатит (вж. точка 4.8).

Синдром на имунно реактивиране

По време на въвеждане на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с тежък имуен дефицит, инфектирани с HIV, може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни, опортюнистични патогени и да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Такива реакции типично са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Подходящи примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции, и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и, когато е необходимо, да бъде започнато лечение.

При прояви на имунно реактивиране се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Съобщеното време на проявлението им обаче е много различно и може да настъпи много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да търсят лекарски съвет, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Удължаване на PR интервала

Доказано е, че комбинацията лопинавир/ритонавир причинява умерено асимптоматично удължаване на PR-интервала при някои здрави възрастни индивиди. Сред пациентите, приемащи лопинавир/ритонавир, рядко се съобщава за атриовентрикуларен блок от II-ра или III-та степен при пациенти с подлежащо структурно сърдечно заболяване и предшестващи абнормни изменения в проводната система или при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават PR-интервала (като верапамил или атазанавир). Kaletra трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Kaletra съдържа лопинавир и ритонавир, които са инхибитори на CYP3A изоформата на P450. Има вероятност Kaletra да предизвиква повишение на плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират главно от CYP3A. Тези повишени плазмени концентрации на едновременно прилагани лекарствени продукти може да увеличат или удължат техния терапевтичен ефект и нежеланите им събития (вж. точки 4.3 и 4.5).

Силни инхибитори на CYP3A4, като протеазните инхибитори, могат да повишат експозицията на бедаквилин, което потенциално би могло да повиши риска от нежелани реакции, свързани с бедаквилин. Поради това, комбинирането на бедаквилин с лопинавир/ритонавир трябва да се избягва. Ако обаче ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с лопинавир/ритонавир трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансаминазите (вж. точка 4.5 и направете справка с Кратката характеристика на продукта на бедаквилин).

Едновременното приложение на деламанид със силен инхибитор на CYP3A (като лопинавир/ритонавир) може да повиши експозицията на метаболит на деламанид, който е свързан с удължаване на QTc. Поради това, ако едновременното приложение на деламанид с лопинавир/ритонавир се счита за необходимо, препоръчва се много често мониториране на ЕКГ през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.5 и направете справка с КХП на деламанид).

Животозастрашаващи и летални лекарствени взаимодействия са съобщени при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A като ритонавир. Съпътстващото приложение с колхицин е противопоказано при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения (вж. точки 4.3 и 4.5)

Комбиниране на Kaletra с:

- тадалафил, показан за лечение на пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.5) не се препоръчва;
- риоцигуат не се препоръчва (вж. точка 4.5);
- фузидинова киселина при костно-ставни инфекции (вж. точка 4.5) не се препоръчва;
- салметерол (вж. точка 4.5) не се препоръчва;
- ривароксабан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбинирането на Kaletra с аторвастатин. Ако приложението на аторвастатин се прецени като абсолютно необходимо, то той трябва да се прилага във възможно най-ниска доза, при внимателно проследяване на безопасността. Необходимо е да се подхожда внимателно и да се обмисли намаляване на дозите, в случай че Kaletra се употребява едновременно с росувастатин. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори, се препоръчва правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

PDE5 инхибитори

Необходимо е особено внимание при изписване на силденафил или тадалафил за лечение на еректилна дисфункция при пациенти получаващи Kaletra. Очаква се едновременното прилагане на Kaletra с тези лекарствени продукти съществено да увеличи техните концентрации и може да доведе до свързани нежелани събития като хипотония, синкоп, зрителни нарушения и продължителна ерекция (вж. точка 4.5). Съпътстващото прилагане на аванафил или варденафил и лопинавир/ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Съпътстващото прилагане на силденафил изписан за лечение на белодробна артериална хипертония с Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3)

Необходимо е особено внимание при предписване на Kaletra и лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират удължаване на QT интервала, като: хлорфенирамин, хинидин, еритромицин, кларитромицин. Действително, Kaletra би могла да увеличи концентрациите на едновременно прилаганите лекарствени продукти и това може да доведе до усилване на техните нежелани реакции върху сърцето. Сърдечни събития при употреба на Kaletra са съобщавани в предклинични проучвания; следователно, потенциалните сърдечни ефекти на Kaletra засега не могат да бъдат изключени (вж. точки 4.8 и 5.3).

Едновременното прилагане на Kaletra с рифампицин не се препоръчва. Рифампицин в комбинация с Kaletra предизвиква силно понижаване на концентрацията на лопинавир, което от своя страна може значително да намали терапевтичния ефект на лопинавир. Адекватна експозиция към лопинавир/ритонавир може да се постигне, когато се използва по-висока доза Kaletra, но това е свързано с по-висок риск от чернодробна и стомашно-чревна токсичност. Следователно, такова едновременно прилагане трябва да се избягва, освен ако не се прецени като строго необходимо (вж. точка 4.5).

Съпътстващото прилагане на Kaletra и флутиказон или други глюкокортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4, такива като будезонид и триамцинолон, не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включващи синдром на Cushing и адренална супресия (вж. точка 4.5).

Други

Kaletra не лекува HIV инфекцията или СПИН. Пациентите, приемащи Kaletra, могат все още да развият инфекции или други заболявания, свързани с HIV и СПИН.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Kaletra съдържа лопинавир и ритонавир, които са инхибитори на CYP3A изоформата на P450 *in vitro*. Едновременното прилагане на Kaletra и лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A може да доведе до повишени плазмени концентрации на другия лекарствен продукт, което може да усилва или удължи неговите терапевтични и нежелани реакции. Kaletra не инхибира CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 при клинично приложимите концентрации (вж. точка 4.3).

Доказано е, че *in vivo* Kaletra индуцира собствения си метаболизъм и увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, метаболизирани от ензимната система цитохром P450 (включително CYP2C9 и CYP2C19) и чрез глюкуронизация. Това може да доведе до понижени плазмени концентрации и възможно намаляване на ефикасността на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Лекарствените продукти, които са противопоказани, особено поради очакваната степен на взаимодействие и потенциал за сериозни нежелани събития, са изброени в точка 4.3. Всички проучвания за взаимодействия, освен когато не е посочено друго, са проведени с използване на Kaletra капсули, които дават приблизително 20% по-ниска експозиция на лопинавир, в сравнение с таблетките 200/50 mg.

В таблицата по-долу са представени известните и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и не-антиретровирусни лекарствени продукти. Този списък не е предвиден да бъде пълен или изчерпателен. Необходимо е да се правят справки с отделните КХП.

Таблица на взаимодействията

Взаимодействията между Kaletra и едновременно прилаганите лекарствени продукти са представени в таблицата по-долу (повишението е означено с “↑”, понижението с “↓”, липсата на промяна с “↔”, веднъж дневно с “QD”, два пъти дневно с “BID” и три пъти дневно с “TID”).

Ако не е посочено друго, представените по-долу проучвания са проведени с препоръчителната доза лопинавир/ритонавир (т.е 400/100 mg два пъти дневно).

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху нивата на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното прилагане с Kaletra
Антиретровирусни средства		
<i>Нуклеозидни/Нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i>		
Ламивудин	Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Абакавир, зидовудин	Абакавир, зидовудин: Концентрациите може да бъдат понижени поради повишеното глюкоронидиране от лопинавир/ритонавир.	Клиничната значимост на понижението на концентрациите на абакавир и зидовудин не е известна.
Тенофовир дизопростил фумарат (DF), 300 mg QD	Тенофовир: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата. По-високите концентрации на тенофовир може да потенцират свързаните с тенофовир нежелани

(еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопротексил)		събития, включително бъбречни нарушения.
<i>Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)</i>		
Ефавиренц, 600 mg QD	Лопинавир: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Вижте точка 4.2 относно препоръките за дозиране на Kaletra или обмислете алтернативна терапия. Kaletra не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с ефавиренц.
Невирепин, 200 mg BID	Лопинавир: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Вижте точка 4.2 относно препоръките за дозиране на Kaletra или обмислете алтернативна терапия. Kaletra не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с невивирепин.
Етравирин (Лопинавир/ритонавир таблетки 400/100 mg BID)	Етравирин: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата.
Рилпивирин (Лопинавир/ритонавир капсули 400/100 mg BID)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (потискане на ензимите CYP3A)	Съпътстващото приложение на Kaletra с рилпивирин води до повишена плазмена концентрация на рилпивирин, не се налага адаптиране на дозата.
<i>HIV CCR5 – антагонисти</i>		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	При едновременно прилагане с Kaletra 400/100 mg два пъти дневно, дозата на маравирок трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно.
<i>Интегразен инхибитор</i>		
Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.

<i>Едновременно прилагане с други HIV протеазни инхибитори (PIs)</i> Съгласно съвременните насоки за лечение, двойната терапия с протеазни инхибитори не се препоръчва като цяло.		
Фозампренавир/ ритонавир (700/100 mg BID) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID) или Фозампренавир (1 400 mg BID) (Лопинавир/ритонавир 533/133 mg BID)	Фозампренавир: Концентрациите на ампренавир са значително понижени.	Едновременното прилагане на високи дози фозампренавир (1 400 mg два пъти дневно) и Kaletra перорален разтвор (533/133 mg два пъти дневно) при лекувани с протеазни инхибитори пациенти води до по-висока честота на стомашно-чревните нежелани събития и повишаване на триглицеридите при комбинирания режим на лечение, без повишаване на вирусологичната ефикасност, в сравнение със стандартните дози фозампренавир /ритонавир. Съпътстващото прилагане на тези лекарствени продукти не се препоръчва. Kaletra не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с ампренавир.
Типранавир/ритонавир (500/100 mg BID)	Лопинавир: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%	Съпътстващото прилагане на тези лекарствени продукти не се препоръчва.
<i>Антиацидни средства</i>		
Омепразол (40 mg QD)	Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Ранитидин (150 mg единична доза)	Ранитидин: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
<i>Алфа1 адренорецепторни антагонисти</i>		
Алфузозин	Алфузозин: Очаква се концентрациите на алфузозин да се увеличат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Съпътстващото приложение на Kaletra и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като алфузозин-свързаната токсичност, включително хипотонията може да се увеличи.
<i>Аналгетици</i>		
Фентанил	Фентанил: Повишен риск от нежелани реакции (респираторна депресия, седация) дължащи се на висока плазмена концентрация, поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се внимателно проследяване на нежеланите реакции (особено респираторна депресия, а така също и седация), когато фентанил се прилага съпътстващо с Kaletra.
<i>Антистенокардни средства</i>		
Ранолазин	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на ранолазин да се повишат.	Съпътстващото приложение на Kaletra с ранолазин е противопоказано (вж. точка 4.3).

<i>Антиаритмици</i>		
Амиодарон, Дронедарон	Амиодарон, дронедарон: Концентрациите може да бъдат повишени, поради инхибирането на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra и амиодарон или дронедарон е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като съществува повишен риск от аритмии или други сериозни нежелани реакции.
Дигоксин	Дигоксин: Плазмените концентрации може да бъдат повишени, поради инхибирането на Р-гликопротеин (Р-gp) от лопинавир/ритонавир. Повишените нива на дигоксин може да намалееят с времето, поради индуциране на Р-gp.	Препоръчва се повишено внимание и терапевтично лекарствено проследяване на концентрациите на дигоксин, когато това е възможно, при едновременно прилагане на Kaletra и дигоксин. Необходимо е особено внимание при предписване на Kaletra при пациенти на лечение с дигоксин, тъй като силният инхибиращ ефект на ритонавир върху Р-gp се очаква да доведе до значително повишение на нивата на дигоксин. Започването на лечение с дигоксин при пациенти, вече приемащи Kaletra, обикновено води до по-ниско от очакваното повишение на концентрациите на дигоксин.
Бепридил, системен лидокаин и хинидин	Бепридил, системен лидокаин и хинидин: Концентрациите могат да се увеличат при едновременно прилагане с лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните лекарствени концентрации, когато това е възможно.

<i>Антибиотици</i>		
Кларитромицин	Кларитромицин: Очаква се умерено повишение на AUC на кларитромицин, поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	При пациенти с увреждане на бъбречната функция (CrCL < 30 ml/min) трябва да се обмисли понижаване на дозата на кларитромицин (вж. точка 4.4). Необходимо е повишено внимание при прилагане на кларитромицин с Kaletra при пациенти с нарушение на чернодробната или бъбречна функция.
<i>Противоракови средства и коназни инхибитори</i>		
Абемациклиб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир.	Едновременното приложение на абемациклиб и Kaletra трябва да се избягва. Ако се прецени, че това приложение е неизбежно, вижте Кратката характеристика на продукта за абемациклиб относно препоръки за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с абемациклиб.
Апалутамид	Апалутамид е умерен до силен индуктор на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на лопинавир/ритонавир. Серумните концентрации на апалутамид може да бъдат повишени поради инхибирането на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Понижената експозиция на Kaletra може да доведе до потенциална загуба на вирусологичен отговор. В допълнение, едновременното приложение на апалутамид и Kaletra може да доведе до сериозни нежелани събития, включително гърч поради повисоките нива на апалутамид. Съпътстващото прилагане на Kaletra с апалутамид не е препоръчително.

Афатиниб (Ритонавир 200 mg два пъти дневно)	Афатиниб: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Степента на увеличение на AUC и C _{max} зависи от времето на прилагане на ритонавир. Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на BCRP (BCRP/ABCG2) и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на афатиниб с Kaletra. Вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ афатиниб относно препоръките за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с афатиниб.
Церитиниб	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на церитиниб с Kaletra. Вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ церитиниб относно препоръките за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с церитиниб.
Повечето от инхибиторите на тирозин киназа, като дасатиниб и нилотиниб, винкрестин, винбластин	Повечето от инхибиторите на тирозин киназа, като дасатиниб и нилотиниб, а също и винкрестин и винбластин: Риск от повишаване броя на нежеланите събития, дължащ се на по-високи серумни концентрации, поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се внимателно проследяване на поносимостта към тези противотуморни средства.
Енкорафениб	Серумните концентрации може да бъдат повишени поради инхибирането на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Едновременното приложение на енкорафениб с Kaletra може да повиши експозицията на енкорафениб, което може да повиши риска от токсичност, включително риск от сериозни нежелани събития като например удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на енкорафениб и Kaletra трябва да се избягва. Ако се счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва Kaletra, пациентите трябва да се проследяват по отношение на безопасността.
Фостаматиниб	Повишение на експозицията на метаболита на фостаматиниб R406.	Едновременното приложение на фостаматиниб с Kaletra може да повиши експозицията на метаболита на фостаматиниб R406, водещо до свързани с дозата нежелани събития, като например хепатотоксичност, неутропения, хипертония, диария. Вижте КХП на фостаматиниб за препоръки относно намаляване на

		дозата при поява на такива събития.
Ибрутиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Едновременно приложение на ибрутиниб и Kaletra може да увеличи експозицията на ибрутиниб, което да повиши риска от токсичност, включително риска от синдром на туморния разпад. Трябва да се избягва едновременно приложение на ибрутиниб и Kaletra. Ако се счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва Kaletra, намалете дозата на ибрутиниб до 140 mg и внимателно наблюдавайте пациента за токсичност.
Нератиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир.	Съпътстващата употреба на нератиниб с Kaletra е противопоказано поради сериозни и/или животозастрашаващи потенциални реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.3).
Венетоклакс	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, което води до повишен риск от синдром на туморния разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.3 и направете справка с КХП за венетоклакс). При пациенти, които са завършили фазата на титриране и са на постоянна дневна доза венетоклакс, намалете дозата венетоклакс с поне 75% когато се използва със силни инхибитори на CYP3A (направете справка с КХП на венетоклакс относно указанията за дозиране). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност, свързани с венетоклакс.

<i>Антикоагуланти</i>		
Варфарин	Варфарин: Концентрациите може да бъдат променени при едновременно прилагане с лопинавир/ритонавир, поради индуциране на CYP2C9.	Препоръчва се проследяване на INR (international normalised ratio).
Ривароксабан (Ритонавир 600 mg два пъти дневно)	Ривароксабан AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Поради инхибиране на CYP3A и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Едновременното приложение на ривароксабан и Kaletra може да увеличи експозицията на ривароксабан, което може да увеличи риска от кървене. Употребата на ривароксабан не се препоръчва при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с Kaletra (вж. точка 4.4).
Дабигатран етексилат, Едоксабан	Дабигатран етексилат, Едоксабан: Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на P-gp от лопинавир/ритонавир.	Трябва да се обмисли клинично проследяване и/или намаляване на дозата на директно действащите перорални антикоагуланти (direct oral anticoagulants, DOAC), когато DOAC, който се транспортира от P-gp, но не се метаболизира от CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с Kaletra.
<i>Антиконвулсанти</i>		
Фенитоин	Фенитоин: Равновесните концентрации са умерено понижени поради индуциране на CYP2C9 и CYP2C19 от лопинавир/ритонавир. Лопинавир: Концентрациите са понижени, поради индуциране на CYP3A от фенитоин.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на фенитоин с Kaletra. Нивата на фенитоин трябва да бъдат проследявани при едновременно прилагане с Kaletra. При едновременно прилагане с фенитоин може да се обмисли повишаване на дозата на Kaletra. Адаптирането на дозата не е проучено в клиничната практика. Kaletra не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с фенитоин.

Карбамазепин и фенобарбитал	Карбамазепин: Серумните концентрации може да бъдат повишени, поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир. Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени, поради индуциране на CYP3A от карбамазепин и фенобарбитал.	Необходимо е повишено внимание при прилагане на карбамазепин или фенобарбитал с Kaletra. Нивата на карбамазепин и фенобарбитал трябва да бъдат проследявани при едновременно прилагане с Kaletra. При едновременно прилагане с карбамазепин или фенобарбитал може да се обмисли повишаване на дозата на Kaletra. Адаптирането на дозата не е проучено в клиничната практика. Kaletra не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с карбамазепин и фенобарбитал.
Ламотригин и валпроат	Ламотригин: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Поради индукция на глюкуронирането на ламотригин Валпроат: ↓	Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за намаляване на VPA ефекта, когато Kaletra и валпроева киселина или валпроат се прилагат съпътстващо. <u>При пациенти започващи или спиращи Kaletra и в момента приемащи поддържаща доза ламотригин:</u> може да се наложи дозата ламотригин да бъде увеличена, ако се добави Kaletra, или да се намали, ако се преустанови Kaletra; следователно трябва да се проведе мониторинг на плазмените нива на ламотригин, особено преди и по време на 2 седмици след започване или спиране на Kaletra, за да се види дали е необходимо адаптиране на дозата на ламотригин. <u>При пациенти, в момента приемащи Kaletra и започващи ламотригин:</u> може да не е необходимо адаптиране на дозата към препоръчителното увеличаване на дозата ламотригин.

<i>Антидепресанти и анксиолитици</i>		
Тразодон единична доза (Ритонавир, 200 mg BID)	Тразодон: AUC: ↑ 2,4-пъти След едновременно прилагане на тразодон и ритонавир са наблюдавани нежелани събития на гадене, замаяност, хипотония и синкоп.	Не е известно дали комбинацията с Kaletra води до подобно повишение в експозицията на тразодон. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание и преценка на възможността за приемане на по-ниска доза тразодон.
<i>Противогъбични средства</i>		
Кетоконазол и итраконазол	Кетоконазол, итраконазол: Серумните концентрации може да бъдат повишени, поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Не се препоръчват високи дози кетоконазол и итраконазол (> 200 mg/дневно).
Вориконазол	Вориконазол: Концентрациите може да бъдат понижени.	Едновременното прилагане на вориконазол и ниска доза ритонавир (100 mg BID), както съдържащата се в Kaletra, трябва да бъде избягвано, освен в случаите когато оценката на съотношението полза/риск оправдава употребата на вориконазол.
<i>Антиподагрозни средства</i>		
Колхицин единична доза (Ритонавир 200 mg два пъти дневно)	Колхицин: AUC : ↑ 3-пъти C _{max} : ↑ 1,8-пъти Поради инхибиране на P-gp и/или CYP3A4 от ритонавир	Съпътстващото приложение на Kaletra и колхицин при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения е противопоказано, поради възможността за увеличение на колхицин-свързани сериозни и/или животозастрашаващи реакции като невромускулна токсичност (включително рабдомиолиза) (вж. точки 4.3 и 4.4). Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако се налага лечение с Kaletra. Направете справка с Кратката характеристика на продукта на колхицин.
<i>Антихистамини</i>		
Астемизол Терфенадин	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra и астемизол и терфенадин е противопоказано, тъй като може да повиши риска от сериозни аритмии от тези средства (вж. точка 4.3)

<i>Антиинфекциозни средства</i>		
Фузидова киселина	Фузидова киселина: Концентрациите може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Съпътстващото приложение на Kaletra и фузидова киселина е противопоказано при дерматологични показания поради повишен риск от нежелани събития свързани с фузидовата киселина, особено рабдомиолиза (вж. точка 4.3). Когато се прилага при костно-ставни инфекции, където едновременното приложение не може да бъде избегнато, е препоръчителен строг мониторинг за мускулни нежелани събития (вж. точка 4.4)
<i>Антимикобактериални средства</i>		
Бедаквилин (единична доза) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID, многократна доза)	Бедаквилин: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ По-изразен ефект върху плазмената експозиция на бедаквилин може да се наблюдава при продължително едновременно приложение с лопинавир/ритонавир. Инхибиране на CYP3A4, вероятно дължащо се на лопинавир/ритонавир.	Поради риска от нежелани събития, свързани с бедаквилин, комбинирането на бедаквилин с Kaletra трябва да се избягва. Ако ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с Kaletra трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансаминазите (вж. точка 4.4 и направете справка с Кратката характеристика на продукта на бедаквилин).
Деламанид (100 mg BID) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID)	Деламанид: AUC: ↑ 22% DM-6705 (активен метаболит на деламанид): AUC: ↑ 30% По-изразен ефект върху експозицията на DM-6705 може да се наблюдава при продължително едновременно приложение с лопинавир/ритонавир.	Поради риска от удължаване на QTc, свързано с DM-6705, ако едновременното приложение с Kaletra се счита за необходимо, препоръчва се много често мониториране на ЕКГ през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.4 и направете справка с КХП на деламанид).

Рифабутин, 150 mg QD	Рифабутин (изходно лекарство и активен 25-О-дезацетилов метаболит): AUC: ↑ 5,7-пъти C _{max} : ↑ 3,5-пъти	Когато се приема с Kaletra препоръчителната доза от рифабутин е 150 mg три пъти седмично, на определени дни (например понеделник-сряда-петък). Препоръчва се внимателно проследяване за рифабутин свързани нежелани реакции, в това число неутропении и увеити, дължащи се на увеличената експозиция спрямо рифабутин. При пациенти, при които дозата 150mg три пъти седмично не се понася, се препоръчва намаляване на дозата рифабутин - 150mg два пъти седмично, в определени дни.Трябва да се има предвид, че два пъти седмично доза от 150mg рифабутин може би няма да осигури оптималната експозиция от рифабутин, което води до риск от проява на резистентност към рифамицин и до липса на лечение.Не се налага адаптиране на дозата за Kaletra.
Рифампицин	Лопинавир: Може да се наблюдава значително понижение на концентрациите на лопинавир, поради индуциране на CYP3A от рифампицин.	Не се препоръчва едновременно прилагане на Kaletra с рифампицин, тъй като понижението на концентрациите на лопинавир може на свой ред да доведе до значително понижение на терапевтичния ефект на лопинавир. Коригиране на дозата на Kaletra 400 mg/400 mg (т.е. Kaletra 400/100 mg + ритонавир 300 mg) два пъти дневно позволява компенсиране на индуциращия ефект на рифампицина върху CYP 3A4. Подобно адаптиране на дозата, обаче, може да бъде свързано с повишаване на ALT/AST и увеличаване на стомашно-чревните нарушения. Ето защо, подобно едновременно прилагане трябва да се избягва, освен ако не се прецени за абсолютно необходимо. Ако такова едновременно прилагане се прецени като неизбежно, то тогава заедно с рифампицин могат да се прилагат повишени дози на Kaletra 400 mg/400 mg,

		два пъти дневно при внимателно проследяване на безопасността и терапевтичния ефект. Дозата на Kaletra трябва да се титрира нагоре едва след започване на лечението с рифампицин (вж. точка 4.4).
<i>Антипсихотици</i>		
Луразидон	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на луразидон да се повишат.	Съпътстващото приложение с луразидон е противопоказано (вж. точка 4.3).
Пимозид	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на пимозид да се повишат.	Съпътстващото приложение на Kaletra и пимозид е противопоказано, тъй като може да се повиши риска от сериозни хематологични отклонения или други сериозни нежелани реакции от това средство (вж. точка 4.3).
Кветиапин	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на кветиапин да се повишат.	Съпътстващото приложение на Kaletra и кветиапин е противопоказано, тъй като кветиапин-свързаната токсичност може да се увеличи.
<i>Бензодиазепини</i>		
Мидазолам	Перорален мидазолам: AUC: ↑ 13-пъти Парентерален мидазолам: AUC: ↑ 4-пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Kaletra не трябва да се прилага едновременно с перорален мидазолам (вж. точка 4.3), а едновременното прилагане на Kaletra с парентерален мидазолам, трябва да става с повишено внимание. Ако Kaletra се прилага едновременно с парентерален мидазолам, то това трябва да става в интензивно отделение или подобен сектор, където е осигурено постоянно клинично проследяване и подходяща медицинска намеса в случай на респираторна депресия или удължена седация. Трябва да се има предвид коригиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам.

<i>Бета₂-адренорецепторни агонисти (дълго действащи)</i>		
Салметерол	Салметерол: Очаква се концентрациите да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Комбинацията може да доведе до повишен риск от кардиоваскуларни нежелани събития свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, палпитации и синусова тахикардия. Следователно не се препоръчва съпътстващо приложение на Kaletra и салметерол (вж. точка 4.4).
<i>Блокери на калциевите канали</i>		
Фелодипин, нифедипин и никардипин	Фелодипин, нифедипин и никардипин: Концентрациите може да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти при съпътстващо прилагане на тези лекарства с Kaletra.
<i>Кортикостероиди</i>		
Дексаметазон	Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени поради индуциране на CYP3A от дексаметазон.	Препоръчва се клинично проследяване на антивирусната ефикасност при съпътстващо прилагане на тези лекарства с Kaletra.
Инхалаторно, инжекционно или интраназално приложен флутиказон пропионат, будезонид, триамцинолон	Флутиказон пропионат, 50 µg интраназално, 4 пъти дневно: Плазмени концентрации ↑ Кортизолови нива ↓ 86%	По-изразени ефекти могат да се очакват, когато флутиказон пропионат се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторно или интраназално прилаган флутиказон пропионат; това може също да се прояви и при други кортикостероиди, метаболизиращи се по пътя на P450 3A, например будезонид и триамцинолон. Следователно, съпътстващото прилагане на Kaletra и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението не надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида и редовно проследяване за локалните и системни ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това,

		прекрътяването на приема на глюкокортикоидите трябва да става при постепенно намаляване на дозата им за по-продължителен период от време.
<i>Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)</i>		
Аванафил (ритонавир 600 mg BID)	Аванафил: AUC: ↑ 13-пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Прилагането на аванафил с Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).
Тадалафил	Тадалафил : AUC: ↑ 2-пъти Поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир	<u>За лечение на пулмонална артериална хипертония:</u> Едновременното прилагане на Kaletra със силденафил е протополоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на Kaletra със тадалафил не се препоръчва.
Силденафил	Силденафил: AUC: ↑ 11-пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	<u>За еректилна дисфункция:</u> Специални предпазни мерки трябва да се приложат при назначаване на силденафил или тадалафил на пациенти, приемащи Kaletra, повишено наблюдение за нежелани събития, включително хипотония, синкоп, зрителни промени и удължена ерекция (вж. точка 4.4). При едновременно прилагане с Kaletra, дозата на силденафил не трябва да превишава 25 mg за 48 часа, а дозата на тадалафил не трябва да превишава 10 mg за 72 часа.
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ 49-пъти поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Прилагането на варденафил с Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Ерго алкалоиди</i>		
Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra и ергоалкалоиди е противопоказано, тъй като може да доведе до остра ерготаминова токсичност, включително вазоспазм и исхемия (вж. точка 4.3).
<i>Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет</i>		
Цизаприд	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Kaletra и цизаприд е противопоказано, тъй като може да повиши риска от сериозни аритмии от това средство (вж. точка 4.3).

<i>HCV-директно-действащи антивирусни средства</i>		
Елбасвир/Гразопревир (50/200 mg QD)	Елбасвир: AUC: ↑ 2,71-пъти C_{max}: ↑ 1,87- пъти C₂₄: ↑ 3,58 - пъти Гразопревир: AUC: ↑ 11,86-пъти C_{max}: ↑ 6,31- пъти C₂₄: ↑ 20,7 - пъти (комбинации от механизми, включително инхибиране на СУР3А) Лопинавир: ↔	Съпътстващото приложение на елбасвир/газопревир и Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).
Глекапревир/пибрентасвир	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на глекапревир/пибрентасвир и Kaletra не се препоръчва поради повишен риск от повишаване на ALT, свързано с повишена експозиция на глекапревир.
Софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир	Серумните концентрации на софосбувир, велпатасвир и воксилапревир може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 от лопинавир/ритонавир. Приема се обаче, че клинично значение има само повишаването на експозицията на воксилапревир.	Не се препоръчва едновременно приложение на Kaletra и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир.
<i>HCV протеазни инхибитори</i>		
Симепревир 200 mg дневно (ритонавир 100 mg BID)	Симепревир: AUC: ↑ 7,2-пъти C _{max} : ↑ 4,7- пъти C _{min} : ↑ 14,4- пъти	Едновременното приложение на Kaletra със симепревир не се препоръчва.
<i>Растителни продукти</i>		

Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени поради индуциране на CYP3A от растителни продукти съдържащи жълт кантарион.	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с лопинавир и ритонавир. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, то той трябва да се прекрати и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Нивата на лопинавир и ритонавир може да се повишат при преустановяване приема на жълтия кантарион. Възможно е да се наложи коригиране на дозата на Kaletra. Индуциращият ефект може да персистира в продължение на поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (вж. точка 4.3). Ето защо, лечението с Kaletra може да започне безопасно 2 седмици след преустановяване приема на жълтия кантарион.
<i>Имуносупресори</i>		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин) и такролимус	Циклоспорин, сиролимус (рапамицин) и такролимус: Концентрациите може да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се по-често проследяване на терапевтичната концентрация до стабилизиране на плазмените нива на тези лекарствени продукти.
<i>Липидопонижаващи средства</i>		
Ловастатин и симвастатин	Ловастатин и симвастатин: Подчертано повишение на плазмените концентрации поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Тъй като повишените концентрации на HMG-CoA редуктазните инхибитори могат да предизвикат миопатия, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с Kaletra е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Липидомодифициращи средства</i>		
Ломитапид	Инхибиторите на CYP3A4 повишават експозицията на ломитапид, като силните инхибитори повишават експозицията приблизително 27 пъти. Поради инхибирането на CYP3A от лопинавир/ритонавир се очаква повишаване на концентрациите на ломитапид.	Съпътстваща употреба на Kaletra с ломитапид е противопоказана (вж. информация за предписване на ломитапид) (вж. точка 4.3).

Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ 5,9-пъти C _{max} : ↑ 4,7-пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Комбинирането на Kaletra с аторвастатин не се препоръчва. Ако приложението на аторвастатин се прецени като абсолютно необходимо, то трябва да се прилагат възможно най-ниските дози при внимателно проследяване на безопасността (вж. точка 4.4).
Росувастатин, 20 mg QD	Росувастатин: AUC: ↑ 2-пъти C _{max} : ↑ 5-пъти Тъй като росувастатин се метаболизира слабо от CYP3A4, е наблюдавано повишение на неговите плазмени концентрации. Механизмът на това взаимодействие може да бъде обяснен с инхибиране на транспортните протеини.	Необходимо е повишено внимание и понижаване на дозата при едновременно прилагане на Kaletra с росувастатин (вж. точка 4.4).
Флувастатин или Правастатин	Флувастатин, правастатин: Не се очакват клинично значими взаимодействия. Правастатин не се метаболизира от CYP450. Флувастатин се метаболизира частично от CYP2C9.	При необходимост от лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва приложението на флувастатин или правастатин.
<i>Опиати</i>		
Бупренорфин, 16 mg QD	Бупренорфин: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Метадон	Метадон: ↓	Препоръчва се проследяване на плазмените концентрации на метадон.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинил естрадиол	Етинил естрадиол: ↓	В случай на едновременно прилагане на Kaletra и контрацептиви, съдържащи етинил естрадиол (независимо от метода на контрацепция напр. перорален или трансдермален), трябва да се прилагат допълнителни контрацептивни методи.
<i>Средства за отказване на тютюнопушенето</i>		
Бупропион	Бупропион и неговия активен метаболит, хидроксибупропион: AUC и C _{max} ↓ ~50% Този ефект може да се дължи на индуциране на бупропионовия метаболизъм.	Ако едновременното прилагане на Kaletra и бупропион се прецени като неизбежно, то това трябва да става при редовно клинично проследяване на ефикасността на бупропион, без превишаване на препоръчителните дози, независимо от наблюдаваната индукция.

<i>Заместителна терапия с тиреоидни хормони</i>		
Левотироксин	Съобщени са постмаркетингови случаи, позителни за потенциално взаимодействие между левотироксин и продукти, които съдържат ритонавир.	Трябва да се наблюдава тиреостимулиращият хормон (ТСХ) при пациентите, лекувани с левотироксин, поне през първия месец след началото и/или края на лечението с лопинавир/ритонавир.
<i>Вазодилататори:</i>		
Бозентан	Лопинавир - ритонавир: Плазмените концентрации на лопинавир/ритонавир може да се понижат поради индукция на CYP3A4 от бозентан. Бозентан: AUC: ↑ 5-пъти C _{max} : ↑ 6-пъти Първоначално, бозентан C _{min} : ↑ приблизително 48-пъти. Поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Приложението на Kaletra с бозентан трябва да е с повишено внимание. При съпътстващо приложение на Kaletra с бозентан, трябва да се наблюдава ефикасността на HIV лечението и трябва пациентите да бъдат наблюдавани внимателно за токсичност от бозентан, особено по време на първата седмица на едновременното приложение.
Риоцигуат	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Не се препоръчва едновременната употреба на риоцигуат с Kaletra (вж. точка 4.4 и Кратката характеристика на продукта, съдържащ риоцигуат).
<i>Други лекарствени продукти</i>		
Въз основа на известните метаболитни профили не се очакват клинично значими взаимодействия между Kaletra и дапсон, триметоприм/сулфаметоксазол, азитромицин или флуконазол.		

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се прилагат антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и следователно за намаляване на риска от вертикално предаване на HIV на новороденото, данните от проучванията при животни, както и клиничният опит при бременни жени трябва да се имат предвид, за да се охарактеризира безопасността за фетуса.

Оценка на лопинавир/ритонавир е направена при повече от 3 000 жени по време на бременност, включително повече от 1000, които са били в първия триместър.

При пост-маркетинговото наблюдение, отчитано чрез Регистъра на бременността при антиретровирусно лечение (Antiretroviral Pregnancy Registry), въведен от януари 1989 г., не е съобщаван повишен риск от вродени дефекти при експозиции с Kaletra сред над 1 000 жени, експонирани по време на първия триместър. Честотата на вродените дефекти след експозиция с лопинавир след който и да е триместър е сравнима с честотата, наблюдавана в общата популация. Не е наблюдаван модел от вродени дефекти, предполагащ обща етиология. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на споменатите данни, рискът за малформации е малко вероятен при хора. Лопинавир може да се използва по време на бременност при клинична необходимост.

Кърмене

Проучванията при плъхове показват, че лопинавир се екскретира в млякото. Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в кърмата при човека. Като общо правило, се препоръчва жени, живеещи с HIV да не кърмят своите бебета, за да избегнат предаването на HIV.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват въздействие върху фертилитета. Няма данни за въздействието на лопинавир/ритонавир върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работата с машини. Пациентите да бъдат информирани за случаите на гадене по време на лечението с Kaletra (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщен профил на безопасност

Безопасността на Kaletra е изследвана при над 2 600 пациенти във Фаза II-IV клинични изпитвания, от които над 700 са получавали доза от 800/200 mg (6 капсули или 4таблетки) веднъж дневно. Наред с нуклеозните инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) в някои проучвания, Kaletra е използвана в комбинация с ефавиренц или невирапин.

Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението с Kaletra по време на клиничните изпитвания са били диария, гадене, повръщане, хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия. Диария, гадене и повръщане могат да възникнат в началото на лечението, докато хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия могат да настъпят по-късно. Възникналите, вследствие на лечението нежелани събития са довели до преждевременно прекъсване на проучването при 7% от участниците във Фаза II-IV проучванията.

Важно е да се отбележи, че са докладвани случаи на панкреатит при пациенти, приемащи Kaletra, включително тези, които са развили хипертриглицеридемия. Освен това, са съобщени редки случаи на удължаване на PR интервала по време на лечението с Kaletra (вж. точка 4.4)

б. Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежелани реакции от клинични изпитвания и пост-маркетинговия опит при възрастни пациенти и при деца

Следните събития са били посочени като нежелани лекарствени реакции. Категорията честота включва всички съобщени събития с умерена или тежка интензивност, независимо от индивидуалната оценка за причинност. Нежеланите реакции са представени по системно-органични класове. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани лекарствени реакции при клинични и пост-маркетингови проучвания при възрастни пациенти		
Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекции на горния респираторен тракт
	Чести	Инфекции на долния респираторен тракт инфекции на кожата, включително целулит, фоликулит и фурункул
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, левкопения, неутропения, лимфаденопатия
Нарушения на имунната система	Чести	Свърхчувствителност, включително уртикария и ангиоедем
	Нечести	Синдром на имунно реактивиране
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Хипогонадизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Нарушения в кръвната захар включително захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, загуба на тегло, понижаване на апетита.
	Нечести	Увеличаване на теглото, повишаване на апетита
Психични нарушения	Чести	Тревожност
	Нечести	Патологични сънища, намалено либидо
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие (включително мигрена), невропатия (включително периферна невропатия), сънливост, безсъние
	Нечести	Инсулт, конвулсия, дисгеузия, агеузия, тремор
Нарушения на очите	Нечести	Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус, вертиго
Сърдечни нарушения	Нечести	Атеросклероза под формата на миокарден инфаркт, атриовентрикуларен блок, инсуфициенция на трикуспидалната клапа
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
	Нечести	Дълбока венозна тромбоза

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене
	Чести	Панкреатит ¹ , повръщане, гастро-езофагеална рефлуксна болест, гастроентерит и колит, коремна болка(в горната част и по-долу), раздуване на корема, диспепсия, хемороиди, метеоризъм.
	Нечести	Стомашно-чревни кръвоиливи включително, язва, дуоденит, гастрит и ректални кръвоизливи, стоматит и улцерации в устата, фекална инконтиненция, запек и сухота в устата.
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Хепатит включително завишаване на AST, ALT и GGT
	Нечести	Жълтеница, чернодробна стеатоза, хепатомегалия, холангит, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, включително макуло-папулозен обрив, дерматит/обрив, включително екзема и себореен дерматит, нощно потене, пруритус.
	Нечести	Алоpecia, възпаление на капилярите, васкулит
	Редки	Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия, мускулно-скелетна болка включително артралгия и болки в гърба, мускулни нарушения като спазми и слабост
	Нечести	Рабдомиолиза, остеонекроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Понижен креатинов клиранс, нефрит, хематурия
	С неизвестна честота	Нефролитиаза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Еректилна дисфункция, менстурални нарушения – аменорея, менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, включително астения

¹ Вижте точка 4.4: панкреатит и липиди

в. Описание на подбрани нежелани лекарствени реакции

Синдрома на Cushing е съобщен при пациенти, приемащи ритонавир и инхалиран или интраназално приложен флутиказон пропионат; той също може да се прояви и при други кортикостероиди, които се метаболизират посредством пътя на P450 3A, напр. буденозид (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

Повишена креатинфосфокиназа (КФК), мialгия, миозит и, рядко, рабдомиолиза са съобщени при протеазни инхибитори, по-специално в комбинация с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

По време на въвеждане на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с тежък имунен дефицит, инфектирани с HIV, може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщавани са също и автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Въпреки че съобщеното време на проявлението им е много различно, то може да настъпи много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общопризнати рискови фактори, напреднало HIV заболяване или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) Честотата на тези случаи не е известна (вж. точка 4.4).

г. Педиатрична популация

При деца на 2-годишна и над тази възраст, профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван при възрастните (вж. Таблицата в точка б).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Досега има ограничени данни за случаи на остро предозиране на Kaletra при хора.

Нежеланите клинични признаци, наблюдавани при кучета включват саливация, повръщане и диария/абнормени изпражнения. Белезите на токсичност, наблюдавани при мишки, плъхове или кучета включват намалена активност, атаксия, изтощение, дехидратация и тремори.

При предозиране с Kaletra няма специфичен антидот. Лечението на предозирането с Kaletra се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Ако е показано, трябва да се постигне елиминиране на нерезорбираното количество активно вещество чрез повръщане или промивка на стомаха. Прилагането на активен въглен може също да бъде използвано за подпомагане отстраняването на нерезорбираното активно вещество. Тъй като Kaletra се свързва с протеините във висока степен, малко вероятно е диализата да бъде от полза за значимо отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовирусни средства за системна употреба, противовирусни средства за лечение на инфекции с HIV, комбинации, АТС код: J05AR10

Механизъм на действие

Лопинавир осигурява антивирусната активност на Kaletra. Лопинавир е инхибитор на протеазите на HIV-1 и HIV-2. Инхибирането на протеазата на HIV предотвратява разцепването на полипротеина *gag-pol*, което води до производство на незрял, невирулентен вирус.

Ефекти върху електрокардиограмата

В рандомизирано, плацебо и активно (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно) контролирано кръстосано проучване при 39 здрави възрастни е оценен QTcF интервала с 10 измервания за 12 часа в Ден 3. Средните максимални разлики в QTcF (95% горна граница на доверителния интервал), сравнени с тези при плацебо, са 3,6 (6,3) и 13,1 (15,8) за дози от 400/100 mg два пъти дневно и супратерапевтичните дози от 800/200 mg два пъти дневно за лопинавир/ритонавир (LPV/r), съответно. Индуцираното с високи дози лопинавир/ритонавир (800/200 mg два пъти дневно) удължаване на QRS интервала от 6 ms на 9,5 ms допринася за удължаването на QT. Двата дозировъчни режима са довели до експозиции в Ден 3, приблизително 1,5 и 3-пъти по-високи от тези, наблюдавани при препоръчителната доза LPV/r, веднъж или два пъти дневно, в стационарно състояние. При никой от участниците не е наблюдавано удължаване на $QTcF \geq 60$ ms, в сравнение с изходното ниво или QTcF интервал, превишаващ потенциално клинично значимия праг от 500 ms.

При същото проучване в Ден 3 е наблюдавано и умерено удължаване на PR- интервала при участници, приемащи лопинавир/ритонавир. Средните промени в PR-интервала, сравнени с изходното ниво, са варирали от 11,6 ms до 24,4 ms в 12-часовия интервал след прилагане на дозата. Максималният PR интервал е бил 286 ms и не е наблюдаван сърдечен блок от II-ра или III-та степен (вж. точка 4.4).

Антивирусна активност *in vitro*

In vitro антивирусната активност на лопинавир срещу лабораторни и клинични щамове на HIV е оценена, съответно, в остро инфектирани лимфобластни клетъчни линии и периферни кръвни лимфоцити. При отсъствие на човешки серум, средната стойност на IC_{50} на лопинавир срещу пет различни HIV-1 лабораторни щамове е била 19 nM. При отсъствие и при наличие на 50% човешки серум, средната стойност на IC_{50} на лопинавир срещу HIV-1_{ПВ} в MT4 клетките е била, съответно, 17 nM и 102 nM. При отсъствие на човешки серум, средната IC_{50} на лопинавир срещу няколко клинични изолата на HIV-1 е била 6,5 nM.

Резистентност

In vitro изследване за резистентност

Селектирани са *in vitro* HIV-1 изолати с понижена чувствителност към лопинавир. HIV-1 се пасира (пресява) *in vitro* само с лопинавир и с лопинавир плюс ритонавир, в съотношения на концентрациите, представящи плазмените концентрационни съотношения, установени по време на лечението с Kaletra. Генотипният и фенотипният анализ на вирусите, селектирани при тези пасажки, предполага, че наличието на ритонавир в тези концентрационни съотношения, не повлиява измеримо селекцията на лопинавир-резистентните вируси.

Като цяло, *in vitro* характеризирането на фенотипната кръстосана резистентност между лопинавир и другите протеазни инхибитори показва, че намалената чувствителност към лопинавир корелира тясно с намалената чувствителност към ритонавир и индинавир, но не корелира тясно с намалената чувствителност към ампренавир, саквинавир и нелфинавир.

Анализ на резистентността при пациенти, нелекувани с ARV препарати

При клинични проучвания с ограничен брой анализирани изолати, не е била наблюдавана селекция на резистентността към лопинавир при нелекувани пациенти без значима първоначална резистентност към протеазните инхибитори. Вижте по-нататък за подробно описание на клиничното проучване.

Анализ на резистентността при пациенти, лекувани с PI препарати

Селекцията на резистентността към лопинавир при пациенти с неуспешно прилагана предходна терапия с протеазни инхибитори, е била охарактеризирана чрез анализиране на лонгитудиялните изолати от 19 пациенти, лекувани с протеазни инхибитори в две Фаза II и едно Фаза III проучвания, при които са постигнати или непълна вирусологична супресия или вирусологичен ребаунд, последващ първоначалния отговор към Kaletra, и при които е установена увеличена *in vitro* резистентност между изходните данни и момента на ребаунд (дефиниран като поява на нови мутации или двукратна промяна във фенотипната чувствителност към лопинавир). Повишената резистентност е била най-честа при участниците, чиито изходни изолати са имали редица мутации, свързани с протеазните инхибитори, но < 40-пъти намалена чувствителност към лопинавир. Най-често са възниквали мутациите V82A, I54V и M46I. Наблюдавани са и мутациите L33F, I50V и V32I, комбинирани с I47V/A. При изследваните 19 пациенти е установено 4,3-пъти нарастване на IC₅₀ в сравнение с изходните данни (от 6,2 до 43 пъти в сравнение с див вирус).

Установени са генотипни корелации на намалена фенотипна чувствителност към лопинавир при вируси, селектирани от други протеазни инхибитори. Оценена е *in vitro* антивирусната активност на лопинавир срещу 112 клинични изолати от пациенти, при които лечението с един или повече протеазни инхибитори не е било успешно. Следните мутации на HIV протеазата са свързани с намалената *in vitro* чувствителност към лопинавир в този панел: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Медианата на EC₅₀ за лопинавир срещу изолати с 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 и 8 – 10 мутации в указаните по-горе позиции на аминокиселините е била, съответно, 0,8; 2,7; 13,5 и 44,0-кратно по-висока от EC₅₀ срещу HIV от див тип. Всичките 16 вируса, показали > 20-кратно промяна в чувствителността, са съдържали мутации в позиции 10, 54, 63 плюс 82 и/или 84. В допълнение, те са съдържали медианна стойност от 3 мутации в аминокиселинните позиции 20, 24, 46, 53, 71 и 90. В допълнение към мутациите описани по-горе, мутациите V32I и I47A са наблюдавани в ребаунд изолати с намалена чувствителност към лопинавир при пациенти, предходно лекувани с протеазни инхибитори, приемащи лечение с Kaletra, а мутациите I47A и L76V са наблюдавани в ребаунд изолати с намалена чувствителност към лопинавир при пациенти, приемащи лечение с Kaletra.

Заклученията относно значимостта на специфичните мутации или мутационни модели са предмет на промяна от допълнителни данни, като винаги се препоръчва консултиране с текущите интерпретационни системи за анализиране на резултатите от тестовете за резистентност.

Антивирусна активност на Kaletra при пациенти с неуспешна терапия с протеазен инхибитор

Клиничното значение на намалената *in vitro* чувствителност към лопинавир е проучено чрез оценяване на вирусологичния отговор към терапията с Kaletra по отношение на изходния вирусен генотип и фенотип при 56 пациенти, с неуспешна предходна терапия с няколко протеазни инхибитора. EC₅₀ за лопинавир срещу 56 изходни вирусни изолати е вариала от 0,6 до 96-кратно по-високи стойности от EC₅₀ срещу дивия тип HIV. След 48-седмично лечение с Kaletra, ефавиренц и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, са наблюдавани плазмени нива на HIV РНК ≤ 400 копия/ml при съответно 93% (25/27), 73% (11/15) и 25% (2/8) от пациентите с < 10-кратно, 10 до 40-кратно и > 40-кратно намалена изходна чувствителност към лопинавир. В допълнение, вирусологичен отговор е отбелязан при 91% (21/23), 71% (15/21) и 33% (2/6) пациенти със съответно 0 – 5, 6 – 7 и 8 – 10 мутации от горните мутации в HIV протеазата, свързани с намалена *in vitro* чувствителност към лопинавир. Тъй като тези пациенти не са били преди това експонирани на Kaletra или ефавиренц, част от отговора може да се отдаде на антивирусното действие на ефавиренц, по-специално при пациенти с високо резистентен на лопинавир вирус. Проучването не е включвало контролна група от пациенти, приемащи Kaletra.

Кръстосана резистентност

Активност на други протеазни инхибитори срещу изолати, развили повишена резистентност към лопинавир след терапия с Kaletra при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори: Изследвано е наличието на кръстосана резистентност към други протеазни инхибитори при 18 изолати по време на ребаунд, които са показали развитие на резистентност към лопинавир при 3 Фаза II и едно Фаза III проучвания на Kaletra при пациенти, предходно лекувани с протеазни инхибитори. Средната промяна в IC_{50} на лопинавир за тези 18 изолати в началото и по време на ребаунд е била съответно 6,9 и 63 пъти, в сравнение с див вирус. Изобщо ребаунд-пробите или задържат наличната кръстосана резистентност (ако са показали такава в началото), или развиват значителна кръстосана резистентност към индинавир, саквинавир и атазанавир. Установено е незначително намаляване на активността на ампренавир със средно повишаване на IC_{50} от 3,7 до 8 пъти за ребаунд-пробите спрямо изходните. Материалите запазват чувствителност към типранавир със средно нарастване на IC_{50} в изходните проби и в тези по време на ребаунд съответно 1,9- и 1,8 пъти, в сравнение с див вирус. Моля, прочетете кратката характеристика на продукта Artivus за допълнителна информация относно използването на типранавир, включително генотипните предиктори на клиничния отговор при лечение на лопинавир-резистентна HIV-1 инфекция.

Клинични резултати

Ефектите на Kaletra (в комбинация с други антиретровирусни средства) върху биологични маркери (нива на плазмената HIV РНК и брой CD_4^+ Т-клетки) са проучени в контролирани проучвания на Kaletra с продължителност 48 до 360 седмици.

Употреба при възрастни

Пациенти без предходно антиретровирусно лечение

Проучване M98-863 е рандомизирано, двойно-сляпо изпитване при 653 пациенти без предходно антиретровирусно лечение, за оценка на Kaletra (400/100 mg два пъти дневно), в сравнение с нелфинавир (750 mg три пъти дневно) плюс ставудин и ламивудин. Средният изходен брой на CD_4^+ Т-клетките е бил 259 клетки/ mm^3 (обхват: от 2 до 949 клетки/ mm^3 и средното изходно ниво на плазмената HIV РНК е било 4,9 $\log_{10}$ копия/ml (обхват: от 2,6 до 6,8 $\log_{10}$ копия/ml).

Таблица 1

Резултати на 48-седмица: Проучване M98-863

	Kaletra (N=326)	Нелфинавир (N=327)
HIV РНК < 400 копия/ml*	75%	63%
HIV РНК < 50 копия/ml*†	67%	52%
Средното увеличение на броя CD_4^+ Т-клетки (клетки/ mm^3) спрямо изходното ниво	207	195

* анализ на пациентите с намерение за лечение, при който пациентите с липсващи данни се считат за неуспешно вирусологично излекувани

*†p < 0,001

Сто и тринадесет пациенти, лекувани с нелфинавир и 74 пациенти, лекувани с лопинавир/ритонавир са имали HIV РНК над 400 копия/ml по време на лечението от Седмица 24 до Седмица 96. От тях, изолатите от 96 пациенти, лекувани с нелфинавир и 51 пациенти, лекувани с лопинавир/ритонавир са могли да бъдат амплифицирани за тестване на резистентността. Резистентност спрямо нелфинавир, дефинирана като наличие на мутациите D30N или L90M в протеазата, е била наблюдавана при 41/96 (43%) пациенти. Резистентност спрямо лопинавир, дефинирана като наличие на каквато и да е първична мутация или мутация в активен участък на протеазата (виж по-горе), е била наблюдавана при 0/51 (0%) пациенти. Отсъствието на резистентност спрямо лопинавир е потвърдено от фенотипните анализи.

Проучване M 05-730 е рандомизирано, отворено, мултицентрово проучване, сравняващо лечение с Kaletra 800/200 mg веднъж дневно плюс тенофовир DF и емтрицитабин срещу Kaletra 400/100 mg два пъти дневно плюс тенофовир DF и емтрицитабин при 664 пациенти без предходно антивирусно лечение. Имайки предвид фармакокинетичните взаимодействия между Kaletra и тенофовир (вж. точка 4.5), резултатите от това проучване не трябва стриктно да се екстраполират, когато друг основен режим е използван с Kaletra. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Kaletra 800/200 mg веднъж дневно (n = 333) или Kaletra 400/100 mg два пъти дневно (n = 331). Допълнителната стратификация във всяка група е била 1:1 (таблетки към меки капсули). На пациентите са прилагани или таблетки или меки капсули за 8 седмици, след което на пациентите са прилагани таблетки веднъж или два пъти дневно за останалия период от проучването. На пациентите е прилаган емтрицитабин 200 mg веднъж дневно и тенофовир DF 300 mg веднъж дневно (еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил). Демонстрирана е дефинирана по протокол не по-малка ефикасност на прилагането веднъж дневно спрямо прилагането два пъти дневно (BID), ако долната граница на 95%-ия доверителен интервал за разликата в дяла на пациентите с отговор (веднъж дневно минус два пъти дневно) е изключвала -12% в 48-та седмица. Средната възраст на включените пациенти е била 39 години (от 19 до 71); 75% са принадлежали към европеидната раса, и 78% са били от мъжки пол. Средният брой на CD4+ Т-клетките на изходно ниво е 216 клетки/mm³ (от 20 до 775 клетки/mm³) и средното изходно ниво на плазмената РНК на HIV-1 е било 5,0 log₁₀ копия/ml (от 1,7 до 7,0 log₁₀ копия/ml).

Таблица 2

Вирусологичен отговор на проучваните индивиди на седмица 48 и седмица 96

	Седмица 48			Седмица 96		
	<u>QD</u>	<u>BID</u>	<u>Разлика</u> <u>[95% CI]</u>	<u>QD</u>	<u>BID</u>	<u>Разлика</u> <u>[95% CI]</u>
<u>NC= липса на отговор</u>	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]
<u>Наблюдавани данни</u>	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]
Средно увеличение на броя CD4+ Т-клетки (клетки/mm ³) спрямо изходното ниво	186	198		238	254	

До 96 седмица са били налични резултати от тестовете за генотипна резистентност при 25 пациенти от групата с прилагане веднъж дневно и 26 пациенти от групата с прилагане два пъти дневно, които са имали непълен вирусологичен отговор. В групата с прилагане веднъж дневно нито един пациент не е показал резистентност към лопинавир, а в групата с прилагане два пъти дневно за 1 пациент, който е имал значимателна протеазна инхибиторна резистентност на изходно ниво е установена допълнителна резистентност към лопинавир по време на проучването.

Продължителен вирусологичен отговор към Kaletra (в комбинация с нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза) е наблюдаван и при едно малко клинично Фаза II проучване (M97-720) в продължение на 360 седмично лечение. Първоначално сто пациенти са лекувани с Kaletra (в това число 51 пациенти, получаващи 400/100 mg два пъти дневно и 49 пациенти, получаващи или 200/100 mg два пъти дневно или 400/200 mg два пъти дневно). Всички пациенти са преминали на "открит" прием на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно между 48 и 72 седмица. Тридесет и девет пациенти (39%) са прекъснали проучването, в това число 16 (16%) поради нежелани събития, едно от които с летален изход. Шестдесет и един пациенти са завършили проучването (35 пациенти, получавали препоръчителната доза от 400/100 mg два пъти дневно по време на цялото проучване).

Таблица 3

Резултати на 360-седмица: Проучване M97-720

	Kaletra (N=100)
HIV РНК < 400 копия/ml	61%
HIV РНК < 50 копия/ml	59%
Средно увеличение на броя CD4+ Т клетки (клетки/mm ³) спрямо изходното ниво	501

По време на 360-седмичния период на лечение, генотипният анализ на вирусни изолати е бил успешно проведен при 19 от 28 пациенти с потвърдени HIV РНК над 400 копия/ml, неразкрили първични мутации или мутации в активните участъци на протеазата (аминокиселини в позиция 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 и 90) или фенотипна резистентност към протеазния инхибитор.

Пациенти с предходно антиретровирусно лечение

M06-802 е рандомизирано, открито проучване, сравняващо безопасността, поносимостта и противовирусната активност на лопинавир/ритонавир таблетки, прилагани веднъж дневно спрямо два пъти дневно при 599 учасници с установим вирусен товар по време на приемането на текущата си антивирусна терапия. Пациентите не са били предходно на лечение с лопинавир/ритонавир. Те са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават лопинавир/ритонавир 800/200 mgmg веднъж дневно (n = 300) или лопинавир/ритонавир 400/100 mgmg два пъти дневно (n = 299). Пациентите са получавали най-малко 2 нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, избрани от изследователя. Включените пациенти са имали умерен опит в предходно лечение с протеазни инхибитори, като повече от половината пациенти, които никога не са приемалиолучавали предходно протеазни инхибитори (PI), а и около 80% от пациентите са имали вирусни щамове с по-малко от 3 PI мутации. Средната възраст на включените пациенти е била 41 години (обхват: 21 до 73); 51% са принадлежали към европейската раса, а 66% са били от мъжки пол. Средният изходен брой на CD4+ Т клетките е бил 254 клетки/mm³ (обхват: 4 до 952 клетки/mm³), а средното изходно ниво на плазмената РНК на HIV-1 е било 4,3 log₁₀ копия/ml (обхват: 1,7 до 6,6 log₁₀ копия/ml). Около 85% от пациентите са имали вирусен товар < 100 000 копия/ml.

Таблица 4

Вирусологичен отговор на проучваните индивиди на седмица 48 Проучване 802

	QD	BID	Разлика [95% CI]
<u>NC= липса на отговор</u>	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%; 11,1%]
Наблюдавани данни	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%; 11,9%]
Средно увеличение на броя CD ₄ + Т-клетки (клетки/mm ³) спрямо изходното ниво)	135	122	

До седмица 48 са били налични резултати от тестването за генотипна резистентност при 75 пациенти от групата с дозиране веднъж дневно и 75 пациенти от групата с дозиране два пъти дневно, които са имали непълен вирусологичен отговор. В групата с еднократно за деня дозиране 6/75 (8%) от пациентите са показали нови първични мутации на протеазния инхибитор (кодони 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), каквито са показали и 12/77 (16%) от пациентите в групата с дозиране два пъти дневно.

M98-940 е отворено проучване на пероралния разтвор на Kaletra при 100 нелекувани до този момент с антиретровирусна терапия педиатрични пациенти (44%) и такива, вече били на антиретровирусна терапия педиатрични пациенти (56%). Всички пациенти до момента не са били на терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Пациентите са рандомизирани или на 230 mg лопинавир/57,5 mg ритонавир на m^2 , или на 300 mg лопинавир/75 mg ритонавир на m^2 . Пациентите без предходно лечение са приемали също нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Пациентите, лекувани вече с антиретровирусни агенти, са приемали невирапин плюс до два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза. Безопасността, ефикасността и фармакокинетичните профили на двата дозови режима са оценявани при всеки пациент, след 3 седмична терапия. След това всички пациенти са продължили с доза от 300/75 mg на m^2 . Пациентите са били на средна възраст 5 години (интервал: 6 месеца до 12 години), като 14 пациенти са били под 2-годишна възраст и 6 пациенти са били на възраст една или под една години. Средният изходен брой на CD₄ клетките е бил 838 клетки/mm³, а средната начална плазмена РНК на HIV-1 е била 4,7 log₁₀ копия/ml.

Таблица 5

Резултати на 48-седмица: Проучване M98-940

	Антивирусно лечение – пациенти без предходно лечение (N=44)	Антивирусно лечение – пациенти с предходно лечение (N=56)
HIV РНК < 400 копия/ml	84%	75%
Средно увеличение на броя CD4+ Т клетки (клетки/mm ³) спрямо изходното ниво	404	284

KONCERT/PENTA 18 е проспективно многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване, което оценява фармакокинетичния профил, ефикасността и безопасността на двукратно дозиране за деня в сравнение с еднократно дневно дозиране на таблетки лопинавир/ритонавир 100 mg/25 mg на килограм тегло, като част от комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) при вирусно потиснати деца, инфектирани с HIV-1 (n=173). Децата са били подходящи, ако са на възраст < 18 години, с тегло ≥15 kg, могат да поглъщат таблетки и получават КАРТ, която включва лопинавир/ритонавир и HIV-1 рибонуклеинова киселина (РНК) < 50 копия/ml в продължение на най-малко 24 седмици. Ефикасността и безопасността в 48-ма седмица, при приложение на таблетки лопинавир/ритонавир 100 mg/25 mg два пъти дневно (n=87) при деца, са съизмерими с установените ефикасност и безопасност при предишни изследвания при възрастни и деца, с прилагане на лопинавир/ритонавир два пъти дневно. Процентът на пациентите с доказан вирусологичен ребаунд >50 копия/ml през 48-те седмици на проследяване е по-висок при деца, приемащи таблетки лопинавир/ритонавир веднъж дневно (12%), в сравнение с пациентите, получавали два пъти дневно (8%, p = 0,19), което се дължи основно на по-слабото придържане към лечението в групата с еднократно за деня дозиране. Данните за ефикасност в полза на схемата с двукратно за деня дозиране са подсилени от разликата във фармакокинетичните параметри, която е значително в полза на схема с двукратно за деня дозиране (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на лопинавир, прилаган съвместно с ритонавир са оценени при здрави възрастни доброволци и при HIV инфектирани пациенти; не се установяват съществени разлики между двете групи. Лопинавир напълно се метаболизира от CYP3A. Ритонавир инхибира метаболизма на лопинавир, посредством което повишава плазмените нива на лопинавир. По време на проучванията, прилагането на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно дава средни равновесни плазмени концентрации на лопинавир от 15 до 20 пъти по-високи от тези на ритонавир при инфектирани с HIV пациенти. Плазмените нива на ритонавир са под 7% от тези,

получени след прием на ритонавир в доза 600 mg два пъти дневно. Антивирусната EC_{50} *in vitro* на лопинавир е приблизително 10 пъти по-ниска от тази на ритонавир. Следователно, антивирусната активност на Kaletra се дължи на лопинавир.

Абсорбция

Многократният прием на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно за 2 седмици без ограничения на хранителния режим води до средни $\pm$ SD максимални плазмени концентрации на лопинавир (C_{max}) от $12,3 \pm 5,4$ mcg/ml, които настъпват приблизително 4 часа след приложението. Средната минимална концентрация в установено състояние преди сутрешната доза е $8,1 \pm 5,7$ μ /ml. Стойността на AUC за лопинавир за 12-часовия дозов интервал е средно $113,2 \pm 60,5$ μ •h/ml. Абсолютната бионаличност при човека на лопинавир в комбинация с ритонавир в един продукт не е установена.

Ефекти на храната върху оралната абсорбция

Приложението на единична доза от 400/100 mg Kaletra таблетки след нахранване (високо съдържание на мазнини, 872 kcal, 56% от мазнини), сравнено с условия на гладно, не е свързано със свързва със значителни промени на C_{max} и AUC_{inf} . Следователно, Затова таблетките Kaletra могат да се приемат със или без храна. Kaletra таблетки са показали ипоказват също по-малка фармакокинетична вариабилност при всякакви условия на хранене, сравнено с Kaletra меки капсули.

Разпределение

При стационарно състояние, лопинавир е приблизително 98-99% свързан с плазмените протеини. Лопинавир се свързва и с алфа-1-киселия гликопротеин (AAG) и с албумина, като все пак афинитетът му към AAG е по-висок. При стационарно състояние, свързването на лопинавир с протеините остава константно за всички наблюдавани концентрации над 400/100 mg Kaletra два пъти дневно и е сходно при здрави доброволци и HIV-позитивни пациенти.

Биотрансформация

In vitro експериментите с човешки хепатални микrozоми показват, че лопинавир е подложен основно на окислителен метаболизъм. Лопинавир се метаболизира в хепаталната цитохром P450 система, почти изключително от изоензима CYP3A. Ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A, който инхибира метаболизма на лопинавир и следователно увеличава неговите плазмени нива. Проучване с 14 C-маркиран лопинавир при хора показва, че 89% от плазмената радиоактивност след единична доза от 400/100 mg Kaletra се дължи на изходното активно вещество. При човека са идентифицирани най-малко 13 оксидативни метаболита на лопинавир. Главните метаболити с антивирусна активност са епимерната двойка 4-окси и 4--хидроксиметаболитите, но съставляват съвсем малка част от общата плазмена радиоактивност. Установено е, че ритонавир индуцира метаболитни ензими, което води до индукция на неговия собствен метаболизъм и вероятно до индукция на метаболизма на лопинавир. При многократен прием концентрациите на лопинавир преди прием на следваща доза се понижават с времето, като се стабилизират след приблизително 10 дни до 2 седмици.

Елиминиране

След приложение на доза от 400/100 mg 14 C-лопинавир/ритонавир, приблизително $10,4 \pm 2,3\%$ и $82,6 \pm 2,5\%$ от приетата доза 14 C-лопинавир може да се установи съответно в урината и изпражненията. Непромененият лопинавир представлява приблизително 2,2% и 19,8% от приетата доза, установявана съответно в урината и изпражненията. След многократно дозиране, по-малко от 3% от дозата на лопинавир се екскретира, непроменена с урината. Ефективното време на полуживот на лопинавир (от максимална до C_{trough}) при 12-часов междудозов интервал е средно 5 – 6 часа, а видимият клирънс при перорален прием (CL/F) на лопинавир е 6 до 7 l/h.

Приложение веднъж дневно: фармакокинетиката на Kaletra е проучена при инфектирани с HIV пациенти без предходно антиретровирусно лечение. Kaletra 800/200 mg е прилагана в комбинация с емтрицитабин 200 mg и тенофовир DF 300 mg като част от схема на приложение веднъж дневно. Многократното прилагане на 800/200 mg Kaletra веднъж дневно за 2 седмици, със или без храна ($n = 16$) е довело до средна $\pm$ SD максимална плазмена концентрация на лопинавир ($C_{\max}$) от $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$, около 6 часа след приема. Средната стойност на минималната концентрация в стационарно състояние преди сутрешно прилагане е била $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$. AUC на лопинавир през 24-часовия интервал на прилагане е била средно $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

В сравнение със схемата на приложение два пъти дневно, приложението веднъж дневно е свързано с намаляване на стойностите на $C_{\min}/C_{\text{trough}}$ с около 50%.

Специални популации

Педиатрична популация

Има ограничени фармакокинетични данни за деца под 2-годишна възраст. Фармакокинетиката на Kaletra 100/25 mg таблетки при прилагане, два пъти дневно, без невирапин е проучена при общо 53 педиатрични пациенти. Средните стойности $\pm$ стандартно отклонение на AUC, $C_{\max}$ и C_{12} на лопинавир при стационарно състояние са били $112,5 \pm 37,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $12,4 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ и $5,71 \pm 2,99 \mu\text{g/ml}$ респективно. Дозирането въз основа на обхвата на телесното тегло два пъти дневно, без прилагане на невирапин дава плазмени концентрации на лопинавир, сходни с тези, установени при възрастни пациенти, приемащи доза от 400/100 mg два пъти дневно без невирапин.

Пол, раса и възраст

Фармакокинетиката на Kaletra при хора в напреднала възраст не е проучена. При възрастни пациенти не са наблюдавани свързани с възрастта или пола разлики във фармакокинетичните свойства. Разлики във фармакокинетичните свойства, свързани с расата, не са идентифицирани.

Бременност и следродилен период

При отворено фармакокинетично проучване, 12 бременни жени, инфектирани с HIV, които не са достигнали 20-тата седмица от бременността си и приемащи комбинирана антиретровирусна терапия, първоначално са приели лопинавир/ритонавир 400 mg/100 mg (две таблетки 200/50 mg) два пъти дневно до достигане на 30-та седмица от бременността. На 30-тата седмица от бременността дозата се увеличава до 500/125 mg (две таблетки 200/50 mg плюс една таблетка 100/25 mg) два пъти дневно до две седмици след раждането. Плазмените концентрации на лопинавир са измерени по време на четири 12 - часови периода през втория триместър (20-24 седмица от бременността), през третия триместър преди повешаване на дозата (30-та седмица на бременността), третия триместър след повишаване на дозата (32-ра седмица на бременността), както и 8 седмици след раждането. Повишаването на дозата не води до значително увеличаване на плазмените концентрации на лопинавир.

При друго отворено фармакокинетично проучване, 19 бременни жени, инфектирани с HIV по време на бременността са приемали лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно като част от комбинирана антиретровирусна терапия, която е започнала преди зачеването. Вzeti са поредица от кръвни проби преди дозата и на интервали в рамките на 12 часа през триместър 2, триместър 3, при раждане, както и 4-6 седмици след раждането (при жени, които са продължили лечението след раждане) с цел фармакокинетичен анализ на общите и свободни нива на плазмена концентрация на лопинавир.

Фармакокинетичните данни от инфектираните с HIV-1 бременни жени, които приемат таблетки лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно са представени в Табл. 6 (вж. точка 4.2).

Таблица 6

Средни (%CV) стационарни фармакокинетични параметри на лопинавир при бременни жени, инфектирани с HIV			
Фармакокинетичен параметър	Втори триместър n = 17*	Трети триместър n = 23	Следродилен период n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•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 _{предозиране} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 за C _{max}			
** n = 16 за C _{предозиране}			

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на Kaletra не е проучена при пациенти с бъбречна недостатъчност; но тъй като бъбречният клирънс на лопинавир е пренебрежимо малък, не се очаква намаление на общия телесен клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Чернодробна недостатъчност

При проучване с лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно при многократно дозиране са сравнявани равновесните фармакокинетични параметри на лопинавир при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, инфектирани с HIV, и тези при пациенти с нормална чернодробна функция, инфектирани с HIV. Наблюдавано е ограничено повишение в общите концентрации на лопинавир с приблизително 30%, което не се очаква да има клинична значимост (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания за токсичност при многократен прием у гризачи и кучета сочат, че главни прицелни органи са черен дроб, бъбрек, щитовидна жлеза, слезка и циркулиращи еритроцити. Чернодробните промени показват клетъчен оток с фокална дегенерация. Въпреки че, експозицията като причина за тези промени е била сравнима със или под клиничната експозиция при човека, дозите при животните са превишавали 6-кратно препоръчителните клинични дози. Лека бъбречна тубулна дегенерация е регистрирана при мишки, експонирани на поне два пъти по-високи дози от препоръчителните при хора; при кучета и плъхове бъбреците са незасегнати. Редуцираният серумен тироксин води до увеличено освобождаване на TSH с резултат – хипертрофия на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза при плъхове. Тези промени са обратими след прекратяване на активното вещество и липсват при мишки и кучета. При плъхове, но не и при мишки и кучета, се установяват Coombs-негативна анизоцитоза и пойкилоцитоза. При плъхове се установява увеличение на слезката с хистиоцитоза; такова не се наблюдава при другите видове. Серумният холестерол е повишен при гризачи, но не и при кучета, докато триглицеридите са повишени само при мишки.

По време на *in vitro* проучвания, са инхибирани до 30% от клонирани човешки сърдечни калиеви канали (HERG) при най-високите проучвани концентрации на лопинавир/ритонавир, съответстващи на експозиция на лопинавир 7-кратно общите и 15-кратно свободните максимални плазмени нива, достигани при хора на максималната препоръчителна лечебна доза. За разлика от сърдечните фибри на Purkinje при кучета, при които същите концентрации лопинавир/ритонавир не показват забавяне на реполяризацията. По-ниски концентрации лопинавир/ритонавир не водят до значително блокиране на калиевия (HERG) поток. Проведените проучвания при плъхове за тъканно разпределение не предполагат значително сърдечно задържане на активното вещество; 72-часова AUC в сърцето е била приблизително 50% от измерената плазмена AUC. Следователно е приемливо да се очаква, че сърдечните нива на лопинавир няма да са значително по-високи от плазмените нива.

При кучета се установява поява на U вълни на електрокардиограмата, свързани с удължен PR интервал и брадикардия. Счита се, че тези ефекти се дължат на електролитни смущения. Клиничната значимост на тези предклинични данни не е известна, все пак не могат да изключат никакви потенциални сърдечни ефекти на лекарствения продукт при хора (вж. също точки 4.4 и 4.8).

При плъхове е установена ембриотоксичност (загуба на плода, понижена жизнеспособност на плода, понижена телесна маса на плода, повишена честота на скелетните отклонения) и постнатална токсичност за развитието (понижена преживяемост на новородените) при токсичните за майката дози. Системното експониране на лопинавир/ритонавир при токсични за майката и свързаните с развитието на поколението дози е по-ниско от предвидената терапевтична експозиция при хора.

Дългосрочни проучвания за карциногенност на лопинавир/ритонавир при мишки разкриват негенотоксична, митогенна индукция на чернодробни тумори, за които като цяло се счита, че имат малко значение за риска при хора.

Проучвания за карциногенност при плъхове не разкриват находки на тумори. Не се установява мутагенност или кластогенност на лопинавир/ритонавир при проучванията *in vitro* и *in vivo*, които включват теста на Ames за обратимост на мутации при бактерии, миши лимфомен тест, миши микронуклеиден тест и тест на хромозомните аберации при човешки лимфоцити.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетката съдържа:

Коповидон

Сорбитанов лаурат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид

Талк

Макроголи тип 3350 (Полиетилен гликол 3350)

Червен железен оксид E172

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полиетиленови бутилки с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленова запушалка. Бутилка, съдържаща 60 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/172/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 март 2001 г.

Дата на последно подновяване: 20 март 2011 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата (ЕМЕА) <https://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И) ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Kaletra перорален разтвор:

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Нидерландия

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Германия

Kaletra 200 mg/50 mg филмирани таблетки и Kaletra 100 mg/25 mg филмирани таблетки:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Германия

Kaletra 200 mg/50 mg филмирани таблетки:

Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Ann Grove, Carrigtwohill, Co. Cork, Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА И ЕФЕКТИВНОСТТА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Перорален разтвор – кутия, съдържаща 300 ml (5 бутилки x 60 ml) перорален разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml перорален разтвор
(лопинавир + ритонавир)
За възрастни и деца с тегло над 15 kg

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа: лопинавир 80 mg и ритонавир 20 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Включва: алкохол, нишестен сироп с високо съдържание на фруктоза, пропиленгликол, глицерол, макроголглицеролов рицинолеат 40, калий (като ацесулфам калий).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

300 ml (5 бутилки x 60 ml) перорален разтвор с пет спринцовки за перорални форми от 5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
За обеми по-големи от 2 ml.
Използвайте спринцовката за перорални форми от 5 ml за приготвяне на дозата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/172/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРАМЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Перорален разтвор – картонена кутия, съдържаща 120 ml (две бутилки x 60 ml) перорален разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml перорален разтвор
(лопинавир + ритонавир)
За деца на и над 2 седмици и с тегло над 15 kg

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа: лопинавир 80 mg и ритонавир 20 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Включва: алкохол, нишестен сироп с високо съдържание на фруктоза, пропиленгликол, глицерол, полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло, калий (като ацесулфам калий).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 ml (2 бутилки x 60 ml) перорален разтвор с две спринцовки за перорални форми от 2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
За обеми по-малки от 2 ml.
Използвайте спринцовката за перорални форми от 2 ml за приготвяне на дозата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/172/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРАМЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Перорален разтвор – етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml перорален разтвор
(лопинавир + ритонавир)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа: лопинавир 80 mg и ритонавир 20 mg (фармакокинетичен енхансер).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Включва: алкохол (42% v/v, вижте листовката), глюкозо-фруктозен сироп, пропиленгликол, глицерол, макроголглицеролов рицинолеат 40, калий (като ацесулфам калий).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Важно
Уверете се, че сте взели правилната спринцовка за дозата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Защитена от деца запушалка

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Съхранение по време на употреба: Ако се държи извън хладилника, да не се съхранява при температура над 25°C и неизползваното след 42 дни (6 седмици) количество да се изхвърли. Препоръчително е, да се записва върху опаковката датата на изваждане от хладилника.

11. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie (лого)

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

200mg/50mg таблетки – опаковка от 1 бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra 200 mg/50 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лопинавир 200 mg , съвместно с 50 mg ритонавир като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/172/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРАМЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kaletra 200 mg/50 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

200 mg/50 mg таблетки – Картонена кутия на груповая опаковка, съдържаща 360 (3 бутилки по 120) филмирани таблетки – включително blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra 200 mg/50 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лопинавир 200 mg, съвместно с 50 mg ритонавир като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Груповая опаковка: 360 (3 бутилки по 120) филмирани таблетки
тримесечна опаковка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/172/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРАМЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kaletra 200 mg/50 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

200 mg/50 mg таблетки – етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra 200 mg/50 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа: лопинавир 200 mg и ритонавир 50 mg (фармакокинетичен енхансер).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРАМЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

100 mg/25 mg таблетки – Опаковка с 1 бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra 100 mg/25 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа: лопинавир 100 mg, съвместно с 25 mg ритонавир като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/172/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРАМЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kaletra 100 mg/25 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

100 mg/25 mg таблетки - етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaletra 100 mg/25 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа: лопинавир 100 mg, съвместно с 25 mg ритонавир като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/172/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml перорален разтвор

лопинавир+ритонавир
(lopinavir/ritonavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас или Вашето дете информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kaletra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Kaletra
3. Как да приемате Kaletra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kaletra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kaletra и за какво се използва

- Вашият лекар Ви е предписал Kaletra, за да подпомогне контрола на инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). Kaletra прави това, като забавя разпространението на инфекцията в организма Ви.
- Kaletra не може да излекува инфекцията с ХИВ или СПИН.
- Kaletra се прилага при деца на възраст 14 дни и по-големи, юноши и възрастни, инфектирани с ХИВ, който предизвиква синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН).
- Kaletra съдържа активните вещества лопинавир и ритонавир. Kaletra е антиретровирусно лекарство. То принадлежи към група лекарства наречени протеазни инхибитори.
- Kaletra се предписва в комбинация с други антивирусни лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас и определи кои лекарствени продукти са най-подходящи за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Kaletra

Не приемайте Kaletra:

- ако сте алергични към лопинавир, ритонавир или към някоя от другите съставки на Kaletra (изброени в точка 6);
- ако имате тежки чернодробни проблеми.

Не приемайте Kaletra с никое от следните лекарства:

- астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на симптомите на алергии – тези лекарствени продукти може да са достъпни и без рецепта);
- мидазолам, приеман перорално (приеман през устата), триазолам (използвани за намаляване на тревожността и/или при смущения на съня);
- пимозид (използван за лечение на шизофрения);
- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполарно разстройство и голямо депресивно разстройство);
- луразидон (използван за лечение на депресия);

- ранолазин (използван за лечение на хронична болка в гърдите (стенокардия));
- цизаприд (използван за облекчаване на някои стомашни проблеми);
- ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин (използвани за лечение на главоболие);
- амиодарон, дронедазон (използван за лечение при нарушения на сърдечния ритъм);
- ловастатин, симвастатин (използвани за намаляване на холестерола в кръвта);
- ломитапид (използван за намаляване на холестерола в кръвта);
- алфузозин (използван за лечение на симптоми на увеличена простата при мъже (доброкачествена хиперплазия на простатата) (ДХП)
- фузидова киселина (използвана за лечение на кожни инфекции, причинени от бактерии *Staphylococcus* такива като импетиго и инфектиран дерматит. Фузидова киселина за лечение на дълготрайни инфекции на кости и стави може да се прилага под лекарско наблюдение (вижте раздел „Други лекарства и Kaletra“);
- колхицин (използван за лечение на подагра), ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вижте раздел „Други лекарства и Kaletra“);
- елбасвир/гразопревир (използвани за лечение на хроничен Хепатит С [HCV]);
- нератиниб (използван за лечение на рак на гърдата);
- аванафил или варденафил (използван за лечение на еректилна дисфункция).
- силденафил (използван за лечение на белодробна артериална хипертония) (високо кръвно налягане в белодробната артерия). Силденафил използван за лечение на еректилна дисфункция може да бъде приеман под лекарско наблюдение (вижте точка „Други лекарства и Kaletra“)
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Прочетете списъка с лекарства по-долу в “Други лекарства и Kaletra” за информация относно някои други лекарства, които изискват специално внимание.

Ако в момента взимате някои от тези лекарства, поискайте от Вашия лекар да направи необходимите промени или в лечението на друго Ваше заболяване(ия) или в антиретровирусното Ви лечение.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Kaletra.

Важна информация

- Хората, лекуващи се с Kaletra все още могат да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ заболяването и СПИН. Следователно, важно е да останете под наблюдението на Вашия лекар, докато приемате Kaletra.

Уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете сте имали/имате

- **хемофилия** тип А и В, тъй като Kaletra може да увеличи риска от кървене.
- **диабет**, тъй като се съобщава за повишени нива на кръвната захар при пациенти, приемащи Kaletra.
- предшестващи **чернодробни проблеми**, тъй като пациентите с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, са изложени на повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции.

Уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете получите

- Гадене, повръщане, коремна болка, затруднено дишане и тежка мускулна слабост в краката и ръцете, тъй като тези симптоми могат да са признак на повишено ниво на млечна киселина.
- Жажда, често уриниране, замъглено зрение или загуба на тегло, тъй като това може да са признаци на повишено ниво на кръвната захар.

- Гадене, повръщане, коремна болка, тъй като значителното повишаване на триглицеридите (мазнините в кръвта) се счита рисков фактор за панкреатит (възпаление на задстомашната жлеза), а изброените симптоми могат да се дължат на това състояние.
- При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и история на опортюнистични инфекции, белези и симптоми на възпаление от предишните инфекции могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрението на имунния отговор на организма, даващ възможност на организма да се бори с инфекциите, които могат да се представят с не съвсем изявиени симптоми.
- След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата ХИВ инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, могат да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните заболявания могат да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност,, моля уведомете незабавно Вашия лекар за прилагане на необходимото лечение.
- **Скованост в ставите, болки в ставите** (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията, тъй като някои от пациентите, приемащи тези лекарства, могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, приложението на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия (намалена активност на имунната система), по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване.
- **Болки в мускулите**, болезненост или слабост, особено при комбинация с тези лекарства. В редки случаи наблюдаваните мускулни нарушения са били сериозни.
- Симптоми като замайване, примайване, слабост или усещане за абнормено сърцебиене. Kaletra може да причини промени в сърдечния ритъм и в електрическата активност на сърцето. Тези промени могат да бъдат видяни на ЕКГ (електрокардиограма).

Други лекарства и Kaletra

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

- антибиотици (например рифабутин, рифампицин, кларитромицин);
- противотуморни лекарства (например абемациклиб, афатиниб, апалутамид, церитиниб, енкарафениб, ибрутиниб, венетоклакс, повечето от инхибиторите на тирозин киназа като дасатиниб и нилотиниб, също и винкристин и винбластин);
- антикоагуланти (например дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан и варфарин);
- антидепресанти (например тразодон, бупропион);
- антиепилептични лекарства (например карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ламотригин и валпроат);
- противогъбични (например кетоконазол, итраконазол, вориконазол);
- антиподагрозни лекарства (например колхицин). Вие не трябва да приемате Kaletra с колхицин, ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вижте също „**Не приемайте Kaletra**“ по-горе);
- противотуберкулозни лекарства (бедаквилин, деламанид);
- противовирусни лекарства, използвани за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV) при възрастни (например глекапревир/пибрентасвир, симепревир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир);
- лекарства за еректилна дисфункция (например силденафил и тадалафил);
- фузидова киселина, използвана за лечение на дълготрайни инфекции на кости и стави (например остеомиелит);
- лекарства за сърце, включващи:
 - дигоксин;
 - блокери на калциевите канали (например фелодипин, нифедипин, никардипин);

- лекарства, използвани за регулиране на сърдечния ритъм (например бепридил, лидокаин за системно приложение, хинидин);
- ХИВ CCR5-антагонисти (например мавирок);
- ХИВ-1 интегразен инхибитор (например ралтегравир);
- лекарства, използвани за лечение на нисък брой на тромбоцитите (например фостаматиниб);
- левотироксин (използван за лечение на проблеми с щитовидната жлеза);
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола в кръвта (например аторвастатин, ловастатин, розувастатин или симвастатин);
- лекарства, използвани за лечение на астма и други свързани с белите дробове проблеми като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (например салметерол)
- лекарства, използвани за лечение на белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия) (например бозентан, риоцигуат, силденафил, тадалафил);
- лекарства, повлияващи имунната система (например циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус);
- болкоуспокояващи лекарства (например фентанил);
- Лекарства, използвани за отказване от тютюнопушене (например бупропион);
- морфиноподобни лекарства (например метадон);
- ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (например ефавиренц, невирапин)
- перорални контрацептиви или използване на контрацептивен пластир за предотвратяване на бременност (вижте раздела по-долу озаглавен **“Контрацептиви”**);
- протеазни инхибитори (например фозампренавир, ритонавир, типранавир);
- седативни средства (например мидазолам, прилаган чрез инжекция);
- стероиди (например будезонид, дексаметазон, флутиказон пропионат, етинил естрадиол, триамцинолон);
- лекарства, които взаимодействат с алкохол (например дисулфирам).

Прочетете списъка с лекарства по-горе в “Не приемайте Kaletra с никое от следните лекарства” за информация относно лекарствата, които не трябва да приемате с Kaletra.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Лекарства за еректилна дисфункция (аванафил, варденафил, силденафил и тадалафил)

- **Не вземайте Kaletra**, ако в момента приемате аванафил или варденафил.
- Не приемайте Kaletra със силденафил, използван за лечение на белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия) (вижте точка **“Не приемайте Kaletra”** по-горе)
- Ако приемате едновременно силденафил или тадалафил с Kaletra, може да сте изложени на риск от нежелани реакции като понижено кръвно налягане, припадък, промени в зрението и ерекция, траеща повече от 4 часа. Ако ерекцията продължи повече от 4 часа, трябва **незабавно** да потърсите лекарска помощ, за да предотвратите необратими увреждания на Вашия полов член (пенис). Вашият лекар може да Ви обясни тези симптоми.

Контрацептиви

- Ако в момента използвате перорални контрацептиви или контрацептивни пластири за предотвратяване на бременност, трябва да използвате допълнителен или различен метод за контрацепция (напр. презерватив), тъй като Kaletra може да намали ефективността на пероралните контрацептиви или контрацептивните пластири.

Бременност и кърмене

- Ако планирате да имате дете, ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, **незабавно** уведомете Вашия лекар.
- Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да го обсъдите с Вашия лекар възможно най-скоро.
- Ако сте бременна или кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на това лекарство, тъй като съдържа пропиленгликол и алкохол.
- Препоръчва се на жени, живеещи с ХИВ да не кърмят, тъй като има възможност от инфектиране на бебето с ХИВ чрез млякото.

Шофиране и работа с машини

Kaletra не е специално проучвана за възможните ѝ ефекти върху способността за шофиране или работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако получите нежелани реакции (напр. гадене), които повлияват на способността Ви да извършвате тези дейности безопасно. Вместо това, свържете се с Вашия лекар.

Kaletra съдържа 42% об./об. алкохол. Количеството алкохол в това лекарство може да повлияе на способността Ви за шофиране или работа с машини и може да повлияе на Вашата преценка и времето Ви за реакция.

Важна информация относно някои от съставките на Kaletra

Kaletra съдържа 42% об./об. алкохол и 15% пропилен гликол w/v. Всеки 1 ml Kaletra перорален разтвор съдържа 356.3 mg алкохол и 152.7 mg пропилен гликол. Алкохола и полиетилен гликола са потенциално опасно за тези, които страдат от чернодробно заболяване, бъбречно заболяване, алкохолизъм, епилепсия, мозъчно увреждане или заболяване, както и за бременни жени и деца. Те могат да променят или засилят ефектите на други лекарства.

При препоръчителната доза за възрастни на това лекарство, изчислената концентрация на алкохол в кръвта Ви е около 0,002 - 0,01 g/dl. Това е като 4-22 ml бира или 1-4 ml вино приети от възрастен.

Други лекарства може също да съдържат алкохол, а алкохолът може да се консумира в храна и напитки. Комбинираните ефекти може да доведат до повишени нива на алкохол в кръвта и да увеличат нежеланите реакции от алкохола.

Този лекарствен продукт съдържа до 0,8 g фруктоза на доза, когато се приема съгласно препоръките за дозиране. Не е подходящ при наследствена непоносимост към фруктоза. Поради възможност за неустановена фруктозна непоносимост, този лекарствен продукт трябва да се дава на кърмачета и деца само след консултация с лекар.

Kaletra съдържа глицерол, който може да бъде вреден във високи дози. Той може да доведе до появата на главоболие, стомашно неразположение и диария.

Kaletra съдържа макроголглицерол хидроксистеарат 40 (полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло). Това може да доведе до появата на гадене, повръщане, колики и тежка диария при високи дози. Не трябва да се дава при стомашно-чревни обструкции.

Kaletra съдържа калий под формата на калиев ацесулфам, който може да бъде вреден при хора, които са на диета с ограничен прием на калий. Високото съдържание на калий в кръвта може да доведе до появата на стомашно неразположение и диария.

Kaletra съдържа натрий като захарин натрий, натриев хлорид и натриев цитрат, който може да бъде вреден при хора, които са на диета с ограничен прием на натрий.

Kaletra съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Kaletra

Kaletra се препоръчва за употреба при възрастни и деца на възраст 14 дни и по-големи, инфектирани с ХИВ.
Бъдете внимателни при дозирането на продукта при деца. Дозата трябва да бъде по-малка от 5 ml два пъти дневно, при деца с телесно тегло по-малко от 40 kg.

Ако Вие или Вашето дете имате възможност да гълтате таблетки, Kaletra се предлага също като филмирани таблетки, съдържащи 200 mg лопинавир и 50 mg ритонавир, както и като филмирани таблетки, съдържащи 100 mg лопинавир и 25 mg ритонавир.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар.
Ако не сте сигурни как трябва да приемате лекарството, попитайте Вашият лекар или фармацевт.

Колко Kaletra трябва да се приема и кога?

При деца на възраст 14 дни и по-големи и с тегло до 15 kg

- Вашият лекар ще определи правилната доза, въз основа на височината и теглото на детето.
- Важно е всички дози на Kaletra перорален разтвор да бъдат приемани с храна.
- Използвайте предоставената спринцовка за перорални форми от **2 ml**, за да измерите дозата.

При деца с тегло над 15 kg

- Вашият лекар ще определи правилната доза, въз основа на височината и теглото на детето.
- Важно е всички дози на Kaletra перорален разтвор да бъдат приемани с храна.
- Използвайте предоставената спринцовка за перорални форми от **5 ml**, за да измерите дозата.

Приложение при възрастни

- Обичайната доза за възрастни е 5 ml перорален разтвор, два пъти дневно или на всеки 12 часа, в комбинация с други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще Ви посъветва какво количество Kaletra трябва да приемате.
- Важно е всички дози на Kaletra перорален разтвор да бъдат приемани с храна.
- Използвайте предоставената спринцовка за перорални форми от **5 ml**, за да измерите дозата.

Как да измеря точната доза?

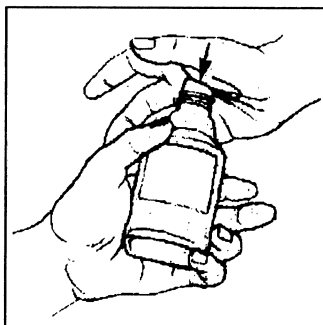
- Ако дозата е до 2 ml - използвайте спринцовката за перорални форми от **2 ml**, за да приготвите доза.
- Ако дозата е между 2 ml и 5 ml - използвайте спринцовката за перорални форми от **5 ml**, за да приготвите доза.

Проверете с Вашия фармацевт дали имате подходящ размер на спринцовката. Ако не сте сигурни как да използвате спринцовката за перорални форми, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Те ще Ви кажат как да използвате правилно спринцовката.

Преди да използвате спринцовката за перорални форми за първи път, измийте буталото и спринцовката с топла вода и течен препарат за съдове. Изплакнете с чиста вода и ги оставете да изсъхнат.

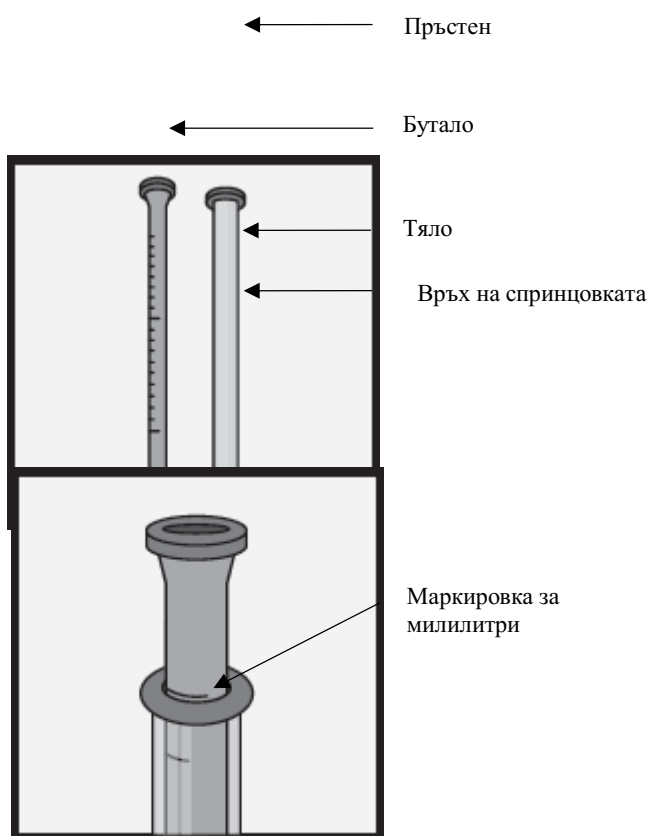
Не разклащайте бутилката, защото могат да се образуват въздушни мехурчета, които ще повлияят на измерването на дозата.

Отворете защитената от деца капачка на бутилката като я натиснете надолу с дланта си и едновременно с това завъртите обратно на часовниковата стрелка или по посоката на отбелязаната стрелка върху капачката. Попитайте Вашия фармацевт, ако имате затруднения при отваряне на бутилката.



Употреба на спринцовката за перорални форми от 2 ml

Спринцовката има две основни части, „бутало“ и „тяло“. На тази картинка буталото е извадено, така че да можете да видите ясно всяка част.



1. Натиснете буталото докрай в тялото.
2. Поставете върха на спринцовката в течността.
3. Изтеглете буталото нагоре, докато се покаже точната доза. Трябва да видите маркировката за милилитрите, подравнена с горната част на пръстена на тялото.
4. Обърнете спринцовката така, че върхът да сочи нагоре, внимателно я почукайте и натиснете буталото, за да премахнете въздушните мехурчета.
5. След отстраняване на въздушните мехурчета, погледнете маркировката за дозата.

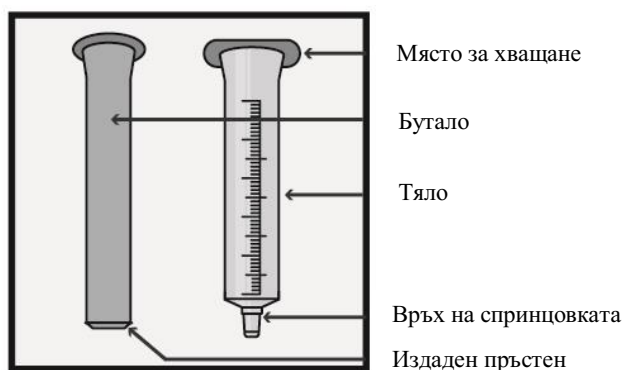
- Ако маркировката за милилитрите на нивото на пръстена е по-голяма от предписаната доза, натиснете буталото до предписаната доза.
- Ако маркировката за милилитрите на нивото на пръстена е по-малка от предписаната доза, изтеглете още разтвор до предписаната доза.

6. Поставете спринцовката в устата на Вашето дете, насочена към бузата, и леко натиснете буталото, за да приложите лекарството.

Поставяйте обратно капачката на бутилката след всяка доза.

Употреба на спринцовката за перорални форми от 5 ml за дози повече от 2 ml

Спринцовката има две основни части, „бутало“ и „тяло“. На тази картинка буталото е извадено, така че да можете да видите ясно всяка част.

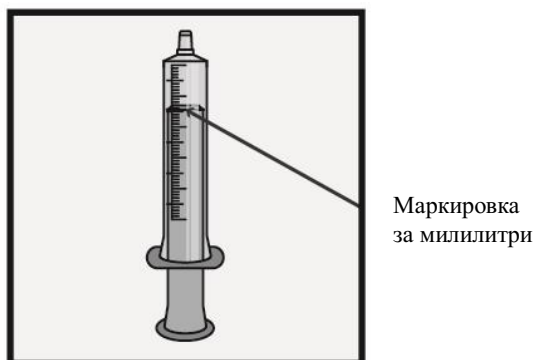


1. Натиснете буталото докрай в тялото.

2. Поставете върха на спринцовката в течността.

3. Изтеглете буталото, докато издаденият пръстен се изравни с маркировката за милилитрите на правилната доза на тялото.

4. Обърнете спринцовката така, че върхът да сочи нагоре, внимателно я почукайте и натиснете буталото, за да премахнете въздушните мехурчета.



5. След отстраняване на въздушните мехурчета, маркировката за дозата.

- Ако маркировката за милилитрите върху издадения пръстен е по-голяма от предписаната, натиснете буталото до предписаната доза.
- Ако маркировката за милилитрите върху издадения пръстен е по-малка от предписаната, изтеглете още разтвор до предписаната доза.

6. Поставете спринцовката в устата на Вашето дете, насочена към бузата, и леко натиснете буталото, за да приложите лекарството.

Поставяйте обратно капачката на бутилката след всяка доза.

След всяка доза Kaletra разделяйте буталото и спринцовката и измивайте с течен препарат за съдове и топла вода, възможно най-скоро след употреба. Можете да ги накиснете в сапунена вода за 15 минути. Изплакнете спринцовката и буталото с чиста вода. Сглобете спринцовката и я промийте няколко пъти, като изтеглете и изхвърляте чиста вода. Оставете спринцовката да изсъхне напълно, преди да я използвате отново.

Не използвайте спринцовките за дозиране, доставени с Kaletra перорален разтвор, за да прилагате други лекарства, които Вие или вашето дете приемате.

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Kaletra

- Ако установите, че сте приели повече Kaletra от предписаното, свържете се веднага с Вашия лекар.
- Ако не можете да се свържете с Вашия лекар, отидете в болницата.

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Kaletra

- Ако забележите, че сте пропуснали доза в рамките на 6 часа от обичайното време за прилагане, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро, след което продължете с редовната си доза в обичайното време, предписано от Вашия лекар.
- Ако забележите, че сте пропуснали доза 6 часа след нормалното време за дозиране не вземайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако Вие или Вашето дете сте прекратили приема на Kaletra

- Не прекратявайте приема на Kaletra и не променяйте дневната си доза без първо да се консултирате с Вашия лекар.
- Kaletra трябва да се взема всеки ден за да подпомага контрола на инфекцията с ХИВ, без значение колко по-добре се чувствате.
- Приемът на Kaletra, както се препоръчва, има за цел да осигури най-добрата възможност за забавяне на развитието на резистентност към продукта.
- Ако някоя нежелана реакция Ви попречи да приемате Kaletra така, както е предписано, веднага кажете на Вашия лекар.
- Винаги имайте под ръка достатъчно Kaletra за да не се налага да я прекъсвате. Когато пътувате или се налага да останете в болница уверете се, че имате достатъчно Kaletra до момента в който ще имате възможност да си набавите ново количество.
- Продължавайте да вземате това лекарство докато Вашия лекар не Ви препоръча друго.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Kaletra може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Може да се окаже трудно да се разграничат нежеланите реакции, предизвикани от Kaletra и тези, които са причинени от други лекарства, приемани по същото време или от усложненията на инфекцията с ХИВ.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Изброените по-долу нежелани реакции са били рапортувани от пациенти, приели това лекарство. Трябва да информирате Вашия лекар незабавно при поява на тези или на какви други симптоми. Ако състоянието не се подобри или се влоши, потърсете лекарска помощ.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- диария;
- гадене;
- инфекции на горните дихателни пътища.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 на 100 души

- възпаление на панкреаса;
- повръщане, уголемен корем; болки в долната и горната част на стомашната област; газове, лошо храносмилане, понижен апетит, рефлукс от стомаха до хранопровода, който може да причини болка;
 - **Кажете на Вашия лекар**, ако имате гадене, повръщане или болка в корема, тъй като това може да подсказва за възникването на панкреатит (възпаление на панкреаса).
- подуване или възпаление на стомаха, тънките черва и дебелото черво.
- повишени нива на холестерол, повишени нива на триглицериди (под формата на мазнини) в кръвта, високо кръвно налягане;
- намалена способност на организма да усвоява захарта, включително захарен диабет, загуба на тегло;
- нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, които се борят с инфекциите;
- обрив, екзема, натрупване на люспи от мазна кожа;
- замайване, безпокойство, проблеми със заспиването;
- усещане за умора, загуба на сила и енергия, главоболие включително мигрена;
- хемороиди;
- възпаление на черния дроб, включително повишени чернодробни ензими;
- алергични реакции, включително уртикария и възпаление в устата;
- инфекция на долните дихателни пътища;
- уголемяване на лимфните възли;
- импотентност, необичайно тежко или продължително менструално течение или преустановяване на менструацията;
- мускулни нарушения като слабост и спазми, болка в ставите, мускулите и гърба;
- увреждания на нервите на периферната нервна система;
- нощно изпотяване, сърбеж, появява на подутина по кожата, инфекция на кожата, възпаление на порите на кожата или косъмчетата, събиране на течност в клетките или тъканите.

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- ярки сънища;
- загуба или промяна на вкуса;
- косопад;
- отклонения във Вашата ЕКГ(електрокардиограма), наречен атриовентикularan блок;
- плака, отлагаща се в артериите, която може да доведе до коронарен инцидент и удар;
- възпаление на кръвоносните съдове и капиляри;
- възпаление на жлъчката;
- неконтролируемо треперене на тялото;
- запек;
- възпаление на дълбоките вени свързано с образуването на съсиреци;
- сухота в устата;
- неконтролируеми действия на вътрешностите;
- възпаление на първия дял на тънките черва, непосредствено след стомаха, рана или язва в храносмилателния тракт, кървене от червата тракт или ректума;
- червени кръвни клетки в урината;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница);
- отлагане на мазнини в черния дроб, уголемяване на черния дроб;
- липса на функциониране на тестисите;
- внезапна, бърза, силно изразена поява на симптоми, свързани с неактивни инфекции във Вашия организъм (имунно реактивиране);
- повишен апетит;
- необичайно високо ниво на билирубин (пигмент получаващ се при разрушаването на червените кръвни клетки) в кръвта;
- понижено сексуално желание;

- възпаление на бъбреците;
- костна смърт, причинена от слабото кръвоснабдяване на съответната област;
- рани в устата или язви, възпаление на стомаха и червата;
- бъбречна недостатъчност;
- разрушаване на мускулните влакна, в резултат на което се освобождава съдържащият се в мускулните влакна миоглобин в кръвния поток
- шум в едно от ушите или в двете уши, наподобяващ жужене, звънене или свистене;
- тремор;
- нарушения в затварянето на една от клапите (дясна атриовентрикуларна клапа)
- вертиго (усещане за световъртеж);
- проблеми с очите, нарушено зрение;
- увеличаване на телото.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежки или застрашаващи живота кожни обриви и мехури (синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе).

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- камъни в бъбреците.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kaletra

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Kaletra след срока на годност, отбелязан върху бутилката.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е с променен цвят или съдържа частици.

Как трябва да се съхранява Kaletra и колко дълго?

- Съхранявайте в хладилник (2°C - 8°C).
- Съхранение по време на употреба: ако се държи извън хладилник, да не се съхранява при температура над 25°C. Неизползваното количество след 42 дни (6 седмици) да се изхвърли. Препоръчва се да се отбележи датата на изваждането от хладилника върху опаковката.
- Важно е да съхранявате Kaletra в оригиналната бутилка и поставяйте обратно капачката на бутилката след всяка доза. Да не се прехвърля в други контейнери.

Как да се изхвърлят неизползваните количества Kaletra

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kaletra

Активните вещества са лопинавир и ритонавир.

Всеки ml Kaletra перорален разтвор съдържа 80 mg лопинавир и 20 mg ритонавир.

Другите съставки са:

Алкохол, нишестен сироп с високо съдържание на фруктоза, пропиленгликол, пречистена вода, глицерол, повидон, подсладител-110 (комбинация от моноамониев глициризинат и глицерол), аромат ваниля (съдържащ р-хидроксibenзоeва киселина, р-хидроксibenзалдехид, ванилова киселина, ванилин, хелиотроп, етил ванилин), макроголглицерол хидроксистеарат 40 (полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло), бонбонена есенция (съдържаща етил малтол, етил ванилин, ацетонин, дихидрокумарин, пропиленгликол), ацесулфам калий, захарин натрий, натриев хлорид, ментово масло, натриев цитрат, лимонена киселина, ментол.

Как изглежда Kaletra и какво съдържа опаковката

Kaletra перорален разтвор се предлага в многодозови 60 ml кафяви бутилки. Всеки ml Kaletra съдържа 80 mg лопинавир и 20 mg ритонавир.

Предлагат се два вида опаковки:

- 120 ml (2 бутилки x 60 ml). Опаковката от 2 бутилки съдържа и две спринцовки от 2 ml, градуирани през 0,1 ml.
За количества до 2 ml. За по-големи количества е налична алтернативна опаковка.
- 300 ml (5 бутилки x 60 ml). Опаковката от 5 бутилки съдържа и пет спринцовки от 5 ml, градуирани през 0,1 ml.

За количества по-големи от 2 ml. За по-малки количества е налична алтернативна опаковка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

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 OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 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

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

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 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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

За да изслушате или поискате екземпляр от листовката на <Брайл>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Листовка: информация за потребителя

Kaletra 200 mg/50 mg филмирани таблетки

лопинавир/ритонавир
(lopinavir/ritonavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас или Вашето дете информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, описани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kaletra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Kaletra
3. Как да приемате Kaletra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kaletra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kaletra и за какво се използва

- Вашият лекар Ви е предписал Kaletra, за да подпомогне контрола на инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). Kaletra прави това, като забавя разпространението на инфекцията в организма Ви.
- Kaletra не може да излекува инфекцията с ХИВ или СПИН.
- Kaletra се прилага при деца на 2-годишна възраст или по-големи, юноши и възрастни, инфектирани с ХИВ, който предизвиква синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН).
- Kaletra съдържа активните вещества лопинавир и ритонавир. Kaletra е антиретровирусно лекарство. То принадлежи към група лекарства наречени протеазни инхибитори.
- Kaletra се предписва в комбинация с други антивирусни лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас и определи кои лекарствени продукти са най-подходящи за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Kaletra

Не приемайте Kaletra:

- ако сте алергични към лопинавир, ритонавир или някоя от другите съставки на Kaletra (изброени в точка 6);
- ако имате тежки чернодробни проблеми.

Не приемайте Kaletra с никое от следните лекарства:

- астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на симптомите на алергии – тези лекарствени продукти може да са достъпни и без рецепта);
- мидазолам, приеман перорално (приеман през устата), триазолам (използвани за намаляване на тревожността и/или при смущения на съня);
- пимозид (използван за лечение на шизофрения);
- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполарно разстройство и голямо депресивно разстройство);
- луразидон (използван за лечение на депресия);
- ранолазин (използван за лечение на хронична болка в гърдите (стенокардия);

- цизаприд (използван за облекчаване на някои стомашни проблеми);
- ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин (използвани за лечение на главоболие);
- амиодарон, дронедарон (използван за лечение при нарушения на сърдечния ритъм);
- ловастатин, симвастатин (използвани за намаляване на холестерола в кръвта);
- ломитапид (използван за намаляване на холестерола в кръвта);
- алфузозин (използван за лечение на симптоми на увеличена простата при мъже (доброкачествена хиперплазия на простатата) (ДХП)
- фузидова киселина (използвана за лечение на кожни инфекции, причинени от бактерии *Staphylococcus* такива като импетиго и инфектиран дерматит. Фузидова киселина за лечение на дълготрайни инфекции на кости и стави може да се приложи под лекарско наблюдение (вижте раздела **Други лекарства и Kaletra**);
- колхицин (използван за лечение на подагра), ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вижте раздел **Други лекарства и Kaletra**);
- елбасвир/гразопревир (използвани за лечение на хроничен Хепатит С [HCV]);
- нератиниб (използван за лечение на рак на гърдата);
- аванафил или варденафил (използван за лечение на еректилна дисфункция).
- силденафил (използван за лечение на белодробна артериална хипертония) (високо кръвно налягане в белодробната артерия) Силденафил използван за лечение на еректилна дисфункция може да бъде приеман под лекарско наблюдение (вижте **Други лекарства и Kaletra**)
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Прочетете списъка с лекарства по-долу в “Други лекарства и Kaletra” за информация относно някои други лекарства, които изискват специално внимание.

Ако в момента взимате някои от тези лекарства, поискайте от Вашия лекар да направи необходимите промени или в лечението на друго Ваше заболяване(ия) или в антиретровирусното Ви лечение.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Kaletra.

Важна информация

- Хората, лекуващи се с Kaletra могат да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ заболяването и СПИН. Следователно, важно е Вие да останете под наблюдението на Вашия лекар, докато приемате Kaletra.

Уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете сте имали/имате

- **хемофилия** тип А и В, тъй като Kaletra може да увеличи риска от кървене.
- **диабет**, тъй като се съобщава за повишени нива на кръвната захар при пациенти, приемащи Kaletra.
- предшестващи **чернодробни проблеми**, тъй като пациентите с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, са изложени на повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции.

Уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете получите

- Гадене, повръщане, коремна болка, затруднено дишане и тежка мускулна слабост в краката и ръцете, тъй като тези симптоми могат да са признак на повишено ниво на млечна киселина.
- Жажда, често уриниране, замъглено зрение или загуба на тегло, тъй като това може да са признаци на повишено ниво на кръвната захар.

- Гадене, повръщане, коремна болка, тъй като значителното повишаване на триглицеридите (мазнините в кръвта) се счита рисков фактор за панкреатит (възпаление на задстомашната жлеза), а изброените симптоми могат да се дължат на това състояние.
- При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и история на опортюнистични инфекции, белези и симптоми на възпаление от предишните инфекции могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрението на имунния отговор на организма, даващ възможност на организма да се бори с инфекциите, които могат да се представят с не съвсем изявиени симптоми.
 - След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата ХИВ инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, могат да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните заболявания могат да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност,, моля уведомете незабавно Вашия лекар за прилагане на необходимото лечение.
- **Скованост в ставите, болки в ставите** (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията, тъй като някои от пациентите, приемащи тези лекарства, могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, приложението на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия (намалена активност на имунната система), по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване.
- **Болки в мускулите**, болезненост или слабост, особено при комбинация с тези лекарства. В редки случаи наблюдаваните мускулни нарушения са били сериозни.
- Симптоми като замаяване, прималяване, слабост или усещане за абнормено сърцебиене. Kaletra може да причини промени в сърдечния ритъм и в електрическата активност на сърцето. Тези промени могат да бъдат видяни на ЕКГ (електрокардиограма).

Други лекарства и Kaletra

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

- антибиотици (например рифабутин, рифампицин, кларитромицин);
- противотуморни лекарства (например абемациклиб, афатиниб, апалутамид, церитиниб, енкарафениб, ибрутиниб, венетоклакс, повечето от инхибиторите на тирозин киназа като дасатиниб и нилотиниб, също и винкристин и винбластин);
- антикоагуланти (например дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан и варфарин);
- антидепресанти (например тразодон, бупропион);
- антиепилептични лекарства (например карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ламотригин и валпроат);
- противогъбични (например кетоконазол, итраконазол, вориконазол);
- антиподагрозни лекарства (например колхицин). Вие не трябва да приемате Kaletra с колхицин, ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вижте също „**Не приемайте Kaletra**” по-горе);
- противотуберкулозни лекарства (бедаквилин, деламамид);
- противовирусни лекарства използвани за лечение на хронична инфекция с вирусен хепатит С (HCV) при възрастни (например глекапревир/пибрентасвир, симепревир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир);
- лекарства за еректилна дисфункция (например силденафил и тадалафил);
- фузидова киселина, използвана за лечение на дълготрайни инфекции на кости и стави (например остеомиелит);
- лекарства за сърце, включващи:
 - дигоксин;
 - блокери на калциевите канали (например фелодипин, нифедипин, никардипин);

- лекарства, използвани за регулиране на сърдечния ритъм (например бепридил, лидокаин за системно приложение, хинидин);
- ХИВ ССR5-антагонисти (например мавирок);
- ХИВ-1 интегразен инхибитор (например ралтегравир);
- лекарства, използвани за лечение на нисък брой на тромбоцитите (например фостаматиниб);
- левотироксин (използван за лечение на проблеми с щитовидната жлеза);
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола в кръвта (например аторвастатин, ловастатин, розувастатин или симвастатин);
- лекарства, използвани за лечение на астма и други свързани с белите дробове проблеми като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (например салметерол)
- лекарства, използвани за лечение на белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия) (например бозентан, риоцигуат, силденафил, тадалафил);
- лекарства, повлияващи имунната система (например циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус);
- болкоуспокояващи лекарства (например фентанил);
- лекарства, използвани за отказване от тютюнопушене (например бупропион);
- морфиноподобни лекарства (например метадон);
- венуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (например ефавиренц, невирапин)
- перорални контрацептиви или използване на контрацептивен пластир за предотвратяване на бременност (вижте раздела по-долу озаглавен **“Контрацептиви”**);
- протеазни инхибитори (например фозампренавир, ритонавир, типранавир);
- седативни средства (например мидазолам, прилаган чрез инжекция);
- стероиди (например будезонид, дексаметазон, флутиказон пропионат, етинил естрадиол, триамцинолон);
- лекарства, които взаимодействат с алкохол (например дисулфирам)

Прочетете списъка с лекарства по-горе в “ Не приемайте Kaletra с никое от следните лекарства:” за информация относно лекарствата, които не трябва да приемате с Kaletra.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Лекарства за еректилна дисфункция (аванафил, варденафил, силденафил и тадалафил)

- **Не вземайте Kaletra**, ако в момента приемате аванафил или варденафил.
- Не приемайте Kaletra със силденафил, използван за лечение на белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия) (вижте точката **“Не приемайте Kaletra” по-горе**)
- Ако приемате едновременно силденафил или тадалафил с Kaletra, може да сте изложени на риск от нежелани реакции като понижено кръвно налягане, припадък, промени в зрението и ерекция, траеща повече от 4 часа. Ако ерекцията продължи повече от 4 часа, трябва **незабавно** да потърсите лекарска помощ, за да предотвратите необратими увреждания на Вашия полов член (пенис). Вашият лекар може да Ви обясни тези симптоми.

Контрацептиви

- Ако в момента използвате перорални контрацептиви или контрацептивни пластири за предотвратяване на бременност, трябва да използвате допълнителен или различен метод за контрацепция (напр. презерватив), тъй като Kaletra може да намали ефективността на пероралните контрацептиви или контрацептивните пластири.

Бременност и кърмене

- Ако планирате да имате дете, ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, **незабавно** уведомете Вашия лекар.
- Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да го обсъдите с Вашия лекар възможно най-скоро.
- Препоръчва се на жени, живеещи с ХИВ да не кърмят, тъй като има възможност от инфектиране на бебето с ХИВ чрез млякото.

Шофиране и работа с машини

Kaletra не е специално проучвана за възможните ѝ ефекти върху способността за шофиране или работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако получите нежелани реакции (напр. гадене), които повлияват способността Ви да извършвате тези дейности безопасно. Вместо това, свържете се с Вашия лекар.

Kaletra съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Kaletra

Важно е таблетките Kaletra да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разтрошават.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни как трябва да приемате лекарството, попитайте Вашият лекар или фармацевт.

Колко Kaletra трябва да се приема и кога?

Приложение при възрастни

- Обичайната доза за възрастни е 400 mg/100 mg два пъти дневно, т.е. на всеки 12 часа, в комбинация с други анти-ХИВ лекарства. Възрастните пациенти, които преди това не са приемали други антивирусни лекарства може да приемат Kaletra и веднъж дневно като доза от 800/200 mg. Вашият лекар ще Ви посъветва колко таблетки или обем от пероралния разтвор трябва да вземате. Възрастните пациенти, които преди това са приемали други антивирусни лекарства може да приемат Kaletra веднъж дневно като доза от 800/200 mg, ако техният лекар прецени, че това е подходящо.
- Kaletra не трябва да се приема веднъж дневно с ефавиренц, невирапин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.
- Kaletra таблетки може да се вземат със или без храна.

Приложение при деца

- За деца, Вашият лекар ще определи подходящата доза (броя таблетки или обем от пероралния разтвор), въз основа на височината и теглото на детето.
- Kaletra таблетки може да се приемат с или без храна.

Kaletra се предлага и като 100 mg/25 mg филмирани таблетки. Kaletra под формата на перорален разтвор е на разположение за пациенти, които не могат да приемат таблетки.

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Kaletra

- Ако установите, че сте приели повече Kaletra от предписаното, свържете се веднага с Вашия лекар.
- Ако не можете да се свържете с Вашия лекар, отидете в болницата.

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Kaletra

Ако приемате Kaletra два пъти дневно

- Ако забележите, че сте пропуснали доза в рамките на 6 часа от обичайното време за прилагане, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро, след което продължете с редовната си доза в нормалното време предписано Ви от Вашия лекар.
- Ако забележите, че сте пропуснали доза 6 часа след нормалното време за дозиране не вземайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако приемате Kaletra веднъж дневно

- Ако забележите, че сте пропуснали доза в рамките на 12 часа от нормалното време за дозиране, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро, след което продължете с редовната си доза в нормалното време предписано Ви от Вашия лекар.
- Ако забележите, че сте пропуснали доза 12 часа след нормалното време за дозиране не вземайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако Вие или Вашето дете сте прекратили приема на Kaletra

- Не прекратявайте приема на Kaletra и не променяйте дневната си доза без първо да се консултирате с Вашия лекар.
- Kaletra трябва да се взема всеки ден за да подпомага контрола на инфекцията с ХИВ, без значение колко по-добре се чувствате.
- Приемането на Kaletra, както се препоръчва, има за цел да осигури най-добрата възможност за забавяне на развитието на резистентност към продукта.
- Ако някоя нежелана реакция Ви пречи да приемате Kaletra така, както е предписано веднага кажете на Вашия лекар.
- Винаги имайте под ръка достатъчно Kaletra за да не се налага да я прекъсвате. Когато пътувате или се налага да останете в болница уверете се че имате достатъчно Kaletra до момента в който ще имате възможност да си набавите ново количество.
- Продължавайте да вземате това лекарство докато Вашия лекар не Ви препоръча друго.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Kaletra може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Може да се окаже трудно да се разграничат нежеланите реакции, предизвикани от Kaletra и тези, които са причинени от други лекарства, приемани по същото време или от усложненията на ХИВ инфекцията.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Изброените по-долу нежелани реакции са били рапортувани от пациенти, приели това лекарство Трябва да информирате Вашия лекар незабавно при поява на тези или на какви други симптоми. Ако състоянието не се подобри или се влоши, потърсете лекарска помощ.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- диария;
- гадене;
- инфекции на горните дихателни пътища.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- възпаление на панкреаса;
- повръщане, уголемен корем; болки в долната и горната част на стомашната област; газове, лошо храносмилане, понижен апетит, рефлукс от стомаха до хранопровода, който може да причини болка;
- **Уведомете Вашия лекар**, ако получите гадене, повръщане или болка в корема, тъй като те може да са признаци на панкреатит (възпаление на панкреаса).
- подуване или възпаление на стомаха, тънките черва и дебелото черво.
- повишени нива на холестерол, повишени нива на триглицериди (под формата на мазнини) в кръвта, високо кръвно налягане;
- намалена способност на организма да усвоява захарта, включително захарен диабет, загуба на тегло;
- нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, които се борят с инфекциите;
- обрив, екзема, натрупване на люспи от мазна кожа;
- замайване, безпокойство, проблеми със заспиването;
- усещане за умора, загуба на сила и енергия, главоболие включително мигрена;
- хемороиди;
- възпаление на черния дроб, включително повишени чернодробни ензими;
- алергични реакции, включително уртикария и възпаление в устата;
- инфекция на долните дихателни пътища;
- уголемяване на лимфните възли;
- импотентност, необичайно тежко или продължително менструално течение или преустановяване на менструацията;
- мускулни нарушения като слабост и спазми, болка в ставите, мускулите и гърба;
- увреждания на нервите на периферната нервна система;
- нощно изпотяване, сърбеж, появява на подутина по кожата, инфекция на кожата, възпаление на порите на кожата или косъмчетата, събиране на течност в клетките или тъканите.

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- ярки сънища;
- загуба или промяна на вкуса;
- косопад;
- отклонения във Вашата електрокардиограма (ЕКГ), наречен атриовентикularan блок;
- плака, отлагаща се в артериите, която може да доведе до коронарен инцидент и удар;
- възпаление на кръвоносните съдове и капиляри;
- възпаление на жлъчката;
- неконтролируемо треперене на тялото;
- запек;
- възпаление на дълбоките вени свързано с образуването на съсиреци;
- сухота в устата;
- неконтролируеми действия на вътрешностите;
- възпаление на първия дял на тънките черва, непосредствено след стомаха, рана или язва в храносмилателния тракт, кървене от червата тракт или ректума;
- червени кръвни клетки в урината;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница);
- отлагане на мазнини в черния дроб, уголемяване на черния дроб;
- липса на функциониране на тестисите;
- внезапна, бърза, силно изразена поява на симптоми, свързани с неактивни инфекции във Вашия организъм (имунно реактивиране);

- повишен апетит;
- необичайно високо ниво на билирубин (пигмент получаващ се при разрушаването на червените кръвни клетки) в кръвта;
- ронижено сексуално желание;
- възпаление на бъбреците;
- костна смърт, причинена от слабото кръвоснабдяване на съответната област;
- рани в устата или язви, възпаление на стомаха и червата;
- бъбречна недостатъчност;
- разрушаване на мускулните влакна, в резултат на което се освобождава съдържащият се в мускулните влакна миоглобин в кръвния поток
- шум в едно от ушите или в двете уши, наподобяващ жужене, звънене или свистене;
- тремор;
- нарушения в затварянето на една от клапите (дясна атриовентиккуларна клапа)
- вертиго (усещане за световъртеж);
- проблеми с очите, нарушено зрение;
- увеличаване на теглото.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежки или застрашаващи живота кожни обриви и мехури (синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе).

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата
— камъни в бъбреците.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kaletra

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Kaletra след срока на годност, отбелязан върху опаковката.
- Да се съхранява под 25°C.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някаква промяна на цвета.

Как да се изхвърлят неизползваните количества Kaletra

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kaletra

Активните вещества са лопинавир и ритонавир.

Всяка таблетка Kaletra съдържа 200 mg лопинавир и 50 mg ритонавир.

Другите съставки са:

Таблетка

Коповидон, сорбитанов лаурат, колоиден безводен силициев диоксид, натриев стеарилфумарат.

Обвивка на таблетката

Хипромелоза, титанов диоксид, макрополи тип 400 (полиетилен гликол 400), хидроксипропил целулоза, талк, колоидален силициев диоксид, макрополи тип 3350 (полиетилен гликол 3350), червен железен оксид E172, полисорбат 80.

Как изглежда Kaletra и какво съдържа опаковката

Kaletra филмирани таблетки са червени с вдлъбнато релефно означение и надпис "AL" от едната страна.

Kaletra филмирани таблетки са доставят в пластмасови бутилки, съдържащи 120 таблетки (1 пластмасова бутилка с 120 таблетки) и групови опаковки, съдържащи 3 пластмасови бутилки, всяка съдържаща 120 таблетки (360 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Германия

Производител

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Германия

Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Ann Grove, Carrigtwohill, Co. Cork, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 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
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lifepharm (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 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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

За да изслушате или поискате екземпляр от листовката на <Брайл>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Листовка: информация за потребителя

Kaletra 100 mg/25 mg филмирани таблетки

лопинавир/ритонавир
(lopinavir/ritonavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас или Вашето дете информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, описани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kaletra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Kaletra
3. Как да приемате Kaletra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kaletra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kaletra и за какво се използва

- Вашият лекар Ви е предписал Kaletra, за да подпомогне контрола на инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). Kaletra прави това, като забавя разпространението на инфекцията в организма Ви.
- Kaletra не може да излекува инфекцията с ХИВ или СПИН.
- Kaletra се прилага при деца на 2-годишна възраст или по-големи, юноши и възрастни, инфектирани с ХИВ, който предизвиква синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН).
- Kaletra съдържа активните вещества лопинавир и ритонавир. Kaletra е антиретровирусно лекарство. То принадлежи към група лекарства наречени протеазни инхибитори.
- Kaletra се предписва в комбинация с други антивирусни лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас и определи кои лекарствени продукти са най-подходящи за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Kaletra

Не приемайте Kaletra:

- ако сте алергични към лопинавир, ритонавир или някоя от другите съставки на Kaletra (изброени в точка 6);
- ако имате тежки чернодробни проблеми.

Не приемайте Kaletra с никое от следните лекарства:

- астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на симптомите на алергии – тези лекарствени продукти може да са достъпни и без рецепта);
- мидазолам, приеман перорално (приеман през устата), триазолам (използвани за намаляване на тревожността и/или при смущения на съня);
- пимозид (използван за лечение на шизофрения);
- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполарно разстройство и голямо депресивно разстройство);
- луразидон (използван за лечение на депресия);
- ранолазин (използван за лечение на хронична болка в гърдите (стенокардия);

- цизаприд (използван за облекчаване на някои стомашни проблеми);
- ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин (използвани за лечение на главоболие);
- амиодарон, дронедарон (използван за лечение при нарушения на сърдечния ритъм);
- ловастатин, симвастатин (използвани за намаляване на холестерола в кръвта);
- ломитапид (използван за намаляване на холестерола в кръвта);
- алфузозин (използван за лечение на симптоми на увеличена простата при мъже (доброкачествена хиперплазия на простата) (ДХП)
- фузидова киселина (използвана за лечение на кожни инфекции, причинени от бактерии *Staphylococcus* такива като импетиго и инфектиран дерматит. Фузидова киселина за лечение на дълготрайни инфекции на кости и стави може да се приложи под лекарско наблюдение (вижте раздела **Други лекарства и Kaletra**);
- колхицин (използван за лечение на подагра), ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вижте раздел **Други лекарства и Kaletra**);
- елбасвир/гразопревир (използвани за лечение на хроничен Хепатит С [HCV]);
- нератиниб (използван за лечение на рак на гърдата);
- аванафил или варденафил (използван за лечение на еректилна дисфункция).
- силденафил (използван за лечение на белодробна артериална хипертония) (високо кръвно налягане в белодробната артерия). Силденафил използван за лечение на еректилна дисфункция може да бъде приеман под лекарско наблюдение (вижте **Други лекарства и Kaletra**)
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Прочетете списъка с лекарства по-долу в “Други лекарства и Kaletra” за информация относно някои други лекарства, които изискват специално внимание.

Ако в момента взимате някои от тези лекарства, поискайте от Вашия лекар да направи необходимите промени или в лечението на друго Ваше заболяване(ия) или в антиретровирусното Ви лечение.

Преупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Kaletra.

Важна информация

- Хората, лекуващи се с Kaletra все още могат да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ заболяването и СПИН. Следователно, важно е да останете под наблюдението на Вашия лекар, докато приемате Kaletra.

Уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете сте имали/имате

- **хемофилия** тип А и В, тъй като Kaletra може да увеличи риска от кървене.
- **диабет**, тъй като се съобщава за повишени нива на кръвната захар при пациенти, приемащи Kaletra.
- предшестващи **чернодробни проблеми**, тъй като пациентите с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, са изложени на повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции.

Уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете получите

- Гадене, повръщане, коремна болка, затруднено дишане и тежка мускулна слабост в краката и ръцете, тъй като тези симптоми могат да са признак на повишено ниво на млечна киселина.
- Жажда, често уриниране, замъглено зрение или загуба на тегло, тъй като това може да са признаци на повишено ниво на кръвната захар.

- Гадене, повръщане, коремна болка, тъй като значителното повишаване на триглицеридите (мазнините в кръвта) се счита рисков фактор за панкреатит (възпаление на задстомашната жлеза), а изброените симптоми могат да се дължат на това състояние.
- При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и история на опортюнистични инфекции, белези и симптоми на възпаление от предишните инфекции могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрението на имунния отговор на организма, даващ възможност на организма да се бори с инфекциите, които могат да се представят с не съвсем изявиени симптоми.
- След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата ХИВ инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, могат да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните заболявания могат да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност,, моля уведомете незабавно Вашия лекар за прилагане на необходимото лечение.
- **Скованост в ставите, болки в ставите** (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията, тъй като някои от пациентите, приемащи тези лекарства, могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, приложението на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия (намалена активност на имунната система), по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване.
- **Болки в мускулите**, болезненост или слабост, особено при комбинация с тези лекарства. В редки случаи наблюдаваните мускулни нарушения са били сериозни.
- Симптоми като замаяване, прималяване, слабост или усещане за абнормено сърцебиене. Kaletra може да причини промени в сърдечния ритъм и в електрическата активност на сърцето. Тези промени могат да бъдат видяни на ЕКГ (електрокардиограма).

Други лекарства и Kaletra

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

- антибиотици (например рифабутин, рифампицин, кларитромицин);
- Противотуморни лекарства (например абемациклиб, афатиниб, апалутамид, церитиниб, енкарафениб, ибрутиниб, венетоклакс, повечето от инхибиторите на тирозин киназа като дасатиниб и нилотиниб, също и винкристин и винбластин);
- антикоагуланти (например дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан и варфарин);
- антидепресанти (например тразодон, бупропион);
- антиепилептични лекарства (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ламотригин и валпроат);
- противогъбични (например кетоконазол, итраконазол, вориконазол);
- антиподагрозни лекарства (например колхицин). Вие не трябва да приемате Kaletra с колхицин, ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вижте също „**Не приемайте Kaletra**” по-горе);
- противотуберкулозни лекарства (бедаквилин, деламаид);
- противовирусни лекарства използвани за лечение на хронична инфекция с вирусен хепатит С (HCV) при възрастни (например глекапревир/пибрентасвир, симепревир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир);
- рекарства за еректилна дисфункция (например силденафил и тадалафил);
- фузидова киселина, използвана за лечение на дълготрайни инфекции на кости и стави (например остеомиелит);
- лекарства за сърце, включващи:
 - дигоксин;
 - блокери на калциевите канали (например фелодипин, нифедипин, никардипин);

- лекарства, използвани за регулиране на сърдечния ритъм (например бепридил, лидокаин за системно приложение, хинидин);
- ХИВ ССR5-антагонисти (например мавирок);
- ХИВ-1 интегразен инхибитор (например ралтегравир);
- лекарства, използвани за лечение на нисък брой на тромбоцитите (например фостаматиниб);
- левотироксин (използван за лечение на проблеми с щитовидната жлеза);
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола в кръвта (например аторвастатин, ловастатин, розувастатин или симвастатин);
- лекарства, използвани за лечение на астма и други свързани с белите дробове проблеми като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (например салметерол)
- лекарства, използвани за лечение на белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия) (например бозентан, риоцигуат, силденафил, тадалафил);
- лекарства, повлияващи имунната система (например циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус);
- болкоуспокояващи лекарства (например фентанил);
- лекарства, използвани за отказване от тютюнопушене (например бупропион);
- морфиноподобни лекарства (например метадон);
- ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (например ефавиренц, невирапин)
- перорални контрацептиви или използване на контрацептивен пластир за предотвратяване на бременност (вижте раздела по-долу озаглавен **“Контрацептиви”**);
- протеазни инхибитори (например фозампренавир, ритонавир, типранавир);
- седативни средства (например мидазолам, прилаган чрез инжекция);
- стероиди (например будезонид, дексаметазон, флутиказон пропионат, етинил естрадиол, триамцинолон);
- лекарства, които взаимодействат с алкохол (например дисулфирам)

Прочетете списъка с лекарства по-горе в “ Не приемайте Kaletra с никое от следните лекарства” за информация относно лекарствата, които не трябва да приемате с Kaletra.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Лекарства за еректилна дисфункция (аванафил, варденафил, силденафил и тадалафил)

- **Не вземайте Kaletra**, ако в момента приемате аванафил или варденафил.
- Не приемайте Kaletra със силденафил, използван за лечение на белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия) (вижте раздел **“Не приемайте Kaletra” по-горе**)
- Ако приемате едновременно силденафил или тадалафил с Kaletra, може да сте изложени на риск от нежелани реакции като понижено кръвно налягане, припадък, промени в зрението и ерекция, траеща повече от 4 часа. Ако ерекцията продължи повече от 4 часа, трябва **незабавно** да потърсите лекарска помощ, за да предотвратите необратими увреждания на Вашия полов член (пенис). Вашият лекар може да Ви обясни тези симптоми.

Контрацептиви

- Ако в момента използвате перорални контрацептиви или контрацептивни пластири за предотвратяване на бременност, трябва да използвате допълнителен или различен метод за контрацепция (напр. презерватив), тъй като Kaletra може да намали ефективността на пероралните контрацептиви или контрацептивните пластири.

Бременност и кърмене

- Ако планирате да имате дете, ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, **незабавно** уведомете Вашия лекар.
- Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да го обсъдите с Вашия лекар възможно най-скоро.
- Препоръчва се на жени, живеещи с ХИВ да не кърмят, тъй като има възможност от инфектиране на бебето с ХИВ чрез млякото.

Шофиране и работа с машини

Kaletra не е специално проучвана за възможните ѝ ефекти върху способността за шофиране или работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако получите нежелани реакции (напр. гадене), които повлияват способността Ви да извършвате тези дейности безопасно. Вместо това, свържете се с Вашия лекар.

Kaletra съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Kaletra

Важно е таблетките Kaletra да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разтрошават.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни как трябва да приемате лекарството, попитайте Вашият лекар или фармацевт.

Колко Kaletra трябва да се приема и кога

Приложение при възрастни

- Обичайната доза за възрастни е 400 mg/100 mg два пъти дневно, т.е. на всеки 12 часа, в комбинация с други анти-ХИВ лекарства. Възрастните пациенти, които преди това не са приемали други антивирусни лекарства може да приемат Kaletra и веднъж дневно, при доза от 800/200 mg. Вашият лекар ще Ви посъветва колко таблетки или обем от пероралния разтвор трябва да вземате. Възрастните пациенти, които преди това са приемали други антивирусни лекарства може да приемат Kaletra веднъж дневно като доза от 800/200 mg, ако техният лекар прецени, че това е подходящо.
- Kaletra не трябва да се приема веднъж дневно с ефавиренц, невирапин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.
- Kaletra таблетки може да се приемат със или без храна.

Приложение при деца на 2 годишна възраст и деца над 2 годишна възраст

- За деца, Вашият лекар ще определи подходящата доза (броя таблетки или обем от пероралния разтвор), въз основа на височината и теглото на детето.
- Kaletra таблетки може да се приемат със или без храна.

Kaletra се предлага и като 200 mg/50 mg филмирани таблетки. Kaletra също под формата на перорален разтвор е на разположение за пациенти, които не могат да приемат таблетки.

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Kaletra

- Ако установите, че сте приели повече Kaletra от предписаното, свържете се веднага с Вашия лекар.
- Ако не можете да се свържете с Вашия лекар, отидете в болницата.

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Kaletra

Ако приемате Kaletra два пъти дневно

- Ако забележите, че сте пропуснали доза в рамките на 6 часа от обичайното време за прилагане, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро, след което продължете с редовната си доза в нормалното време предписано Ви от Вашия лекар.
- Ако забележите, че сте пропуснали доза 6 часа след нормалното време за дозиране не вземайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако приемате Kaletra веднъж дневно

- Ако забележите, че сте пропуснали доза в рамките на 12 часа от нормалното време за дозиране, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро, след което продължете с редовната си доза в нормалното време предписано Ви от Вашия лекар.
- Ако забележите, че сте пропуснали доза 12 часа след нормалното време за дозиране не вземайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако Вие или Вашето дете сте прекратили приема на Kaletra

- Не прекратявайте приема на Kaletra и не променяйте дневната си доза без първо да се консултирате с Вашия лекар.
- Kaletra трябва да се взема всеки ден за да подпомага контрола на ХИВ инфекцията, без значение колко по-добре се чувствате.
- Приемането на Kaletra, както се препоръчва, има за цел да осигури най-добрата възможност за забавяне на развитието на резистентност към продукта.
- Ако някоя нежелана реакция Ви попречи да приемате Kaletra така, както е предписано, веднага кажете на Вашия лекар.
- Винаги имайте под ръка достатъчно Kaletra за да не се налага да я прекъсвате. Когато пътувате или се налага да останете в болница уверете се, че имате достатъчно Kaletra до момента в който ще имате възможност да си набавите ново количество.
- Продължавайте да вземате това лекарство докато Вашия лекар не Ви препоръча друго.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Kaletra може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Може да се окаже трудно да се разграничат нежеланите реакции, предизвикани от Kaletra и тези, които са причинени от други лекарства, приемани по същото време или от усложненията на инфекцията с ХИВ.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Изброените по-долу нежелани реакции са били рапортувани от пациенти, приели това лекарство Трябва да информирате Вашия лекар незабавно при поява на тези или на какви други симптоми. Ако състоянието не се подобри или се влоши, потърсете лекарска помощ.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- диария;
- гадене;
- инфекции на горните дихателни пътища.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- възпаление на панкреаса;
- повръщане, уголемен корем; болки в долната и горната част на стомашната област; газове, лошо храносмилане, понижен апетит, рефлукс от стомаха до хранопровода, който може да причини болка;
- **Уведомете Вашия лекар**, ако получите гадене, повръщане или болка в корема, тъй като те могат да са признаци на панкреатит (възпаление на панкреаса).
- подуване или възпаление на стомаха, тънките черва и дебелото черво.
- повишени нива на холестерол, повишени нива на триглицериди (под формата на мазнини) в кръвта, високо кръвно налягане;
- намалена способност на организма да усвоява захарта, включително захарен диабет, загуба на тегло;
- нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, които се борят с инфекциите;
- обрив, екзема, натрупване на люспи от мазна кожа;
- замайване, безпокойство, проблеми със заспиването;
- усещане за умора, загуба на сила и енергия, главоболие включително мигрена;
- хемороиди;
- възпаление на черния дроб, включително повишени чернодробни ензими;
- алергични реакции, включително уртикария и възпаление в устата;
- инфекция на долните дихателни пътища;
- уголемяване на лимфните възли;
- импотентност, необичайно тежко или продължително менструално течение или преустановяване на менструацията;
- мускулни нарушения като слабост и спазми, болка в ставите, мускулите и гърба;
- увреждания на нервите на периферната нервна система;
- нощно изпотяване, сърбеж, появява на подутина по кожата, инфекция на кожата, възпаление на порите на кожата или косъмчетата, събиране на течност в клетките или тъканите.

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- ярки сънища;
- загуба или промяна на вкуса;
- косопад;
- отклонения във Вашата електрокардиограма (ЕКГ), наречен атриовентикularan блок;
- плака, отлагаща се в артериите, която може да доведе до коронарен инцидент и удар;
- възпаление на кръвоносните съдове и капиляри;
- възпаление на жлъчката;
- неконтролируемо треперене на тялото;
- запек;
- възпаление на дълбоките вени свързано с образуването на съсиреци;
- сухота в устата;
- неконтролируеми действия на вътрешностите;
- възпаление на първия дял на тънките черва, непосредствено след стомаха, рана или язва в храносмилателния тракт, кървене от червата тракт или ректума;
- червени кръвни клетки в урината;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница);
- отлагане на мазнини в черния дроб, уголемяване на черния дроб;
- липса на функциониране на тестисите;
- внезапна, бърза, силно изразена поява на симптоми, свързани с неактивни инфекции във Вашия организъм (имунно реактивиране);

- повишен апетит;
- необичайно високо ниво на билирубин (пигмент получаващ се при разрушаването на червените кръвни клетки) в кръвта;
- понижено сексуално желание;
- възпаление на бъбреците;
- костна смърт, причинена от слабото кръвоснабдяване на съответната област;
- рани в устата или язви, възпаление на стомаха и червата;
- бъбречна недостатъчност;
- разрушаване на мускулните влакна, в резултат на което се освобождава съдържащият се в мускулните влакна миоглобин в кръвния поток
- шум в едно от ушите или в двете уши, наподобяващ жужене, звънене или свистене;
- тремор;
- нарушения в затварянето на една от клапите (дясна атриовентрикуларна клапа)
- вертиго (усещане за световъртеж);
- проблеми с очите, нарушено зрение;
- увеличаване на теглото.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежки или застрашаващи живота кожни обриви и мехури (синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе).

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата
— камъни в бъбреците.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kaletra

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Kaletra след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност се отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява под 25°C.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някаква промяна на цвета.

Как да се изхвърлят неизползваните количества Kaletra

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kaletra

Активните вещества са лопинавир и ритонавир.

Всяка таблетка Kaletra съдържа 100 mg лопинавир и 25 mg ритонавир.

Другите съставки са:

Таблетка

Колоиден безводен силициев диоксид, коповидон, натриев стеарилфумарат, сорбитанов лаурат.

Обвивка на таблетката

Поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид, макроголи 3350, червен железен оксид E172.

Как изглежда Kaletra и какво съдържа опаковката

Kaletra филмирани таблетки са бледорозови с вдлъбнато релефно означение и надпис “АС” от едната страна.

Kaletra 100 mg/25 mg филмирани таблетки се доставят в пластмасови бутилки, съдържащи 60 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Германия

Производител

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 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
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lifepharm (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 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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

За да изслушате или поискате екземпляр от листовката на <Брайл>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.