

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg mjúk hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert Kaletra mjúkt hylki inniheldur 133,3 mg af lopinaviri ásamt 33,3 mg af ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörfin (pharmacokinetic enhancer).

Hjálparefni:

Hvert hylki inniheldur 64,1 mg af própýlenglýkól, 21,4 mg af pólyoxýl 35 ricinusolíu, 132,2 mg af vatnsfríu fljótandi sorbitóli (glýseról blanda) og 0,8 mg af sunset yellow (E110, sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki.

Hylkin eru appelsínugul og á þau er letrað með svörtu merkibleki [merki Abbott] og „PK“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kaletra er ætlað til meðferðar við HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og börnum eldri en 2 ára, samhliða öðrum andretroveirulyfjum.

Val á Kaletra til meðferðar hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem áður hafa notað proteasahemla, skal byggjast á einstaklingsbundnum næmisprófum og meðferðarsögu sjúklunga (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun Kaletra skal vera bundin við lækna með reynslu af meðferð við HIV sýkingum.

Skammtar

Notkun handa fullorðnum og unglíngum: Ráðlagður skammtur af Kaletra er þrjú hylki tvisvar sinnum á sólarhring með mat. Lyfið er fíánlegt sem mixtúra handa sjúklingum sem eiga erfitt með að kyngja.

Notkun handa börnum (2 ára og eldri): Mælt er með notkun mixtúrunnar handa börnum, til að fá sem nákvæmasta skömmtun á grundvelli líkamsyfirborðs* (sjá Samantekt um eiginleika Kaletra mixtúru, lausnar). Ef hins vegar er talið nauðsynlegt að nota mjúku hylkin handa börnum skal gæta sérstakrar varúðar vegna þess að þegar þau eru notuð er ekki unnt að skammta lyfið eins nákvæmlega. Hjá börnum sem nota mjúku hylkin gæti því komið fram hærri þéttni (en slíku fylgir aukin hætta á eitruverkunum) eða ónóg þéttni (en slíku fylgir hætta á ófullnægjandi verkun). Af þessu leiðir að þegar börnum eru gefin mjúku hylkin getur eftirlit með þéttni lyfsins verið gagnlegt til að tryggja viðeigandi þéttni lopiniavirs hjá sérhverjum sjúklingi.

Leiðbeiningar um skömmtun mjúkra hylkja handa börnum	
Líkamsyfirborð* (m ²)	Gefið tvisvar sinnum á sólarhring (skammtur í mg)
0,40-0,75	1 mjúkt hylki (133,3/33,3 mg)
0,80-1,3	2 mjúk hylki (266,6/66,6 mg)
1,4-1,75	3 mjúk hylki (400/100 mg)

* Líkamsyfirborð má reikna út með eftirfarandi jöfnu

$$\text{Líkamsyfirborð (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{hæð (cm)} \times \text{þyngd (kg)}) / 3.600}$$

Börn yngri en 2 ára: Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Kaletra hjá börnum yngri en 2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Skert lifrarstarfsemi: Sést hefur um það bil 30% aukning á þéttni lopinavirs hjá HIV-sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, en ekki er gert ráð fyrir að þetta skipti klínísku máli (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar vegna sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má gefa Kaletra slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem úthreinsun lopinavirs og ritonavirs um nýru er óveruleg er hækkun þéttni í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ólíkleg. Vegna þess að lopinavir og ritonavir eru mjög próteinbundin er ólíklegt að lyfin verði fjarlægð að einhverju marki með blóðskilun eða kviðskilun.

Lyfjagjöf

Kaletra er gefið til inntöku og á alltaf á taka inn með mat (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi.

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímsins CYP3A. Ekki má nota Kaletra samhliða lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og aukin þéttni þeirra í plasma tengist alvarlegu og/eða lífshættulegu ástandi. Meðal þessara lyfja eru astemizol, terfenadin, midazolam til inntöku (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu), triazolam, cisaprid, pimozid, amiodaron, ergotalkalóíðar (t.d. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), lovastatin, simvastatin, sildenafil notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi (varðandi notkun sildenafil hjá sjúklingum með risvandamál sjá kafla 4.5) og vardenafil.

Á meðan ritonavir og lopinavir er notað má ekki nota jurtafylling sem innihalda jóhannesarjurt (jónessurrunna, St John's wort, *Hypericum perforatum*) vegna hættu á lægri plasmabéttni og minni klínískri verkun lopinavirs og ritonavirs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með aðra sjúkdóma

Skert lifrarstarfsemi: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Kaletra hjá sjúklingum með verulega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Ekki má gefa Kaletra sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með langvarandi lifrabólgu B eða C sem eru í samsettri meðferð með andretroveirulyfjum eru í meiri hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir tengdar lifur. Ef jafnframt er um að ræða meðferð með veirulyfjum við lifrabólgu B eða C er vísað til viðeigandi upplýsinga um þau lyf.

Sjúklingar sem eru með skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvarandi lifrabólga, verða oftar fyrir truflunum á lifrarstarfsemi þegar þeir fá samsetta meðferð með andretroveirulyfjum og ætti að fylgjast með þeim í samræmi við viðurkenndar vinnureglur. Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarsjúkdóm hjá þessum sjúklingum ætti að íhuga að gera hlé á meðferð eða hætta henni alveg.

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem nýrnaútskilnaður lopinavirs og ritonavirs er óverulegur er ekki búist við aukinni þéttni í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að lopinavir og ritonavir eru mikið próteínbundin er ólíklegt að unnt sé að hreinsa þau út svo neinu nemi með blóðskilun eða kviðskilun.

Dreyrasýki: Greint hefur verið frá auknum blæðingum, þar á meðal sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B sem eru meðhöndlaðir með proteasahemlum. Sumum þessara sjúklinga var gefinn viðbótarskammtur af storkuþætti VIII. Í meira en helmingi þeirra tilvika sem greint hefur verið frá var meðferð með proteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju ef henni hafði verið hætt. Því hefur verið haldið fram að orsakatengsl séu fyrir hendi, enda þótt ekki hafi verið skýrt með hvaða hætti þetta gerist. Því skal vara sjúklinga með dreyrasýki við því að blæðingar geti hugsanlega aukist.

Aukin blóðfitu

Meðferð með Kaletra hefur leitt til aukinnar þéttni heildarkólesteróls og þríglýseríða og hefur aukningin stundum verið umtalsverð. Mæla skal þríglýseríð og kólesteról áður en meðferð með Kaletra hefst og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með há upphafsgildi og með sögu um blóðfitusjúkdóma. Meðhöndla á blóðfitusjúkdóma eftir því sem við á klínískt (sjá einnig kafla 4.5 hvað varðar frekari upplýsingar um hugsanlegar milli-verkanir við HMG-CoA reductasahemla).

Brisbólga

Skýrt hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem fá Kaletra, þar á meðal hjá þeim sem fengu blóð-þríglýseríðahækkun. Oftast höfðu sjúklingarnir sögu um brisbólgu og/eða voru samhliða í meðferð með öðrum lyfjum sem tengd hafa verið brisbólgu. Umtalsverð aukning þríglýseríða er áhættuþáttur í myndun brisbólgu. Sjúklingar með langt genginn HIV sjúkdóm kunna að vera í hættu hvað varðar aukningu þríglýseríða og brisbólgu.

Íhuga skal brisbólgu ef klínísk einkenni (ógleði, uppköst, kviðverkir) eða óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum (til dæmis aukning á lipasa eða amylasa í sermi) sem benda til brisbólgu koma fram. Leggja skal mat á sjúklinga sem þessar vísbendingar eða einkenni koma fram hjá og hætta skal meðferð með Kaletra ef brisbólga greinist (sjá kafla 4.8).

Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá nýrri sykursýki, blóðsykurshækkun eða versnun sykursýki sem var til staðar, hjá sjúklingum sem nota proteasahemla. Hjá sumum þeirra var blóðsykurshækkunin alvarleg og í sumum tilvikum varð einnig ketonblóðsýring. Heilsufarsástand margra sjúklinganna gat truflað þessa mynd og í sumum tilvikum var um að ræða meðferð með lyfjum sem tengd hafa verið myndun á sykursýki eða blóðsykurshækkun.

Endurdreifing líkamsfitu og efnaskiptatruflanir

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (fitukyrkingur (lipodystrophy)) hjá HIV sjúklingum. Enn sem komið er liggur ekki fyrir hverjar langtíma afleiðingar þessara verkana kunna að vera. Þekking á orsökum eru ófullnægjandi. Kenning um tengsl milli fitu-
hnútafjölda á innnyflum (visceral lipomatosis) og proteasahemla og fitukyrkinga og núkleosíð bakritahemla hefur verið sett fram. Aukin hætta á fitukyrkingi hefur verið tengd einstaklingsbundnum þáttum eins og hærri aldri og lyfjatengdum þáttum eins og aukinni meðferðarlengd með andretro-
veirulyfjum og tengdum efnaskiptatruflunum. Við klínísk skoðun ætti að leggja mat á sýnilegar vísbendingar um endurdreifingu líkamsfitu. Íhuga skal mælingar á fitu í sermi og blóðsykri við föstu. Meðhöndla á blóðfituraskanir svo sem klínískt á við (sjá kafla 4.8).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reactivation syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretroveiru-
meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretroveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytomegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobacteria og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmis-
bæling, hár líkamspyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Lenging á PR bili

Lopinavir/ritonavir hefur valdið smávægilegri einkennalausri lengingu á PR bili hjá sumum heilbrigðum fullorðnum notendum. Hjá sjúklingum sem taka lopinavir/ritonavir hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um annarrar og þriðju gráðu gáttasleglarof (AV block) hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma og leiðnitruflanir sem voru til staðar áður eða hjá sjúklingum sem taka lyf sem þekkt er að valda lengingu á PR bili (eins og verapamil eða atazanavir). Nota skal Kaletra með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Milliverkanir við lyf

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímans CYP3A. Líklegt er að Kaletra auki plasmabéttni lyfja sem aðallega umbrotna fyrir tilstilli CYP3A. Þessi aukna plasmabéttni lyfja sem notuð eru samhliða, gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliða notkun Kaletra með atorvastatini er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastarins er talin bráðnauðsynleg á að nota lægstu mögulega skammta af atorvastatini og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi. Einnig skal sýna varúð og íhuga minni skammta ef Kaletra er notað samhliða

rosuvastatini. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin (sjá kafla 4.5).

PDE5 hemlar: Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafili eða tadalafil er ávísað til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Kaletra. Samhliða notkun Kaletra og þessara lyfja er líkleg til að hækka þéttni þeirra umtalsvert og getur valdið tengdum aukaverkunum eins og lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og langvarandi stinngu (sjá kafla 4.5). Ekki má nota vardenafil og lopinavir/ritonavir samhliða (sjá kafla 4.3). Ekki má nota sildenafil til meðferðar á lungnaháþrýstingi og Kaletra samhliða (sjá kafla 4.3).

Sýna skal sérstaka varúð þegar ávísað er Kaletra og lyfjum sem vitað er að geta valdið lengingu QT-bils, til dæmis: Clorfeniramin, kinidin, erytromycin og claritromycin. Kaletra gæti vissulega aukið þéttni þessara lyfja við samhliða notkun og það getur leitt til aukningar á aukaverkunum þeirra á hjarta. Í forklínískum rannsóknum á Kaletra var greint frá aukaverkunum á hjarta; því er ekki enn unnt að útiloka hugsanleg áhrif Kaletra á hjarta (sjá kafla 4.8 og 5.3).

Ekki er ráðlagt að nota rifampicin samhliða Kaletra. Rifampicin notað samhliða Kaletra getur valdið mikið minnkaðri þéttni lopinavirs sem þar með getur dregið marktækt úr verkun lopinavirs. Þegar notaður er stærri skammtur af Kaletra má vera að fullnægjandi útsetning fyrirlopínaviri/ritanoviri náist, en því fylgir aukin hættan á eitrun í lifur og meltingarfærum. Því skal forðast að nota þessi lyf samhliða nema það sé talið mjög nauðsynlegt (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun Kaletra og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á altækum barkstera-áhrifum, að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnaheittubælingu (sjá kafla 4.5).

Börn

Ekki er mælt með notkun Kaletra handa börnum yngri en 2 ára vegna takmarkaðra upplýsinga um verkun og öryggi.

Annað

Kaletra lækna hvorki HIV sýkingu né AIDS. Hættan á að aðrir smitist af HIV við kynmök eða blóðblöndun er enn til staðar þó að Kaletra sé tekið. Beita skal viðeigandi varúðarráðstöfunum. Þeir sem nota Kaletra geta eigi að síður fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV sjúkdómi og AIDS.

Kaletra mjúk hylki innihalda sunset yellow [E110] sem hjálparefni og það getur valdið ofnæmi. Ofnæmi er algengara hjá þeim sem eru með ofnæmi fyrir asetýlsalisýlsýru.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímsins CYP3A *in vitro*. Samhliða notkun Kaletra og lyfja sem einkum umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur leitt til aukinnar plasmabéttni hinna síðarnefndu, sem gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir. Við klínískt marktæka þéttni hamla Kaletra ekki CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 og CYP1A2 (sjá kafla 4.3).

Sýnt hefur verið fram á að *in vivo* hvetur Kaletra eigið umbrot og eykur umbrot sumra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cytókróm P450 ensíma (þ.m.t. CYP2C9 og CYP2C19) og með glúkúrontengingu. Þetta getur leitt til minnkaðrar plasmabéttni og hugsanlega minnkaðrar verkunar lyfja sem notuð eru samhliða.

Í kafla 4.3 eru talin upp lyf sem um gildir að notkun þeirra er sérstök frábending vegna þess að gert er ráð fyrir mikilvirkum milliverkunum og möguleika á alvarlegum aukaverkunum.

Þekktar og mögulegar milliverkanir við valin andretróveirulyf og önnur lyf eru taldar upp í töflunni hér á eftir.

Milliverkanatafla

Milliverkanir milli Kaletra og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflunni hér á eftir (aukning er sýnd sem „↑“, minnkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“).

Rannsóknir sem lýst er hér á eftir hafa, nema annað sé tekið fram, verið gerðar með ráðlögðum skömmtum af lopinavir/ritonavir (þ.e. 400/100 mg tvisvar á sólarhring).

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Kaletra
Andretróveirulyf		
Núkleósíð/Núkleótíð bakritahemlar(NRTI)		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Abacavir, zidovudin	Abacavir, zidovudin: Þéttni getur minnkað af völdum aukinnar glúkúrontengingar vegna Kaletra.	Klínískt mikilvægi minni þéttni abacavirs og zidovudins er ekki þekkt.
Tenofovir, 300 mg einu sinni á sólarhring	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta. Aukin þéttni tenofovirs gæti aukið á aukaverkanir tenofovirs, þ.m.t. nýrnaraskanir.
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)		
Efavirenz, 600 mg einu sinni á sólarhring	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Auka á skammta af Kaletra töflum í 500/125 mg tvisvar á sólarhring þegar lyfið er gefið með efavirensi.
Efavirenz, 600 mg einu sinni á sólarhring (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg tvisvar á sólarhring)	Lopinavir: ↔ (Sambærilegt við 400/100 mg tvisvar á sólarhring gefið eitt og sér)	
Nevirapin, 200 mg tvisvar á sólarhring	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Auka á skammta af Kaletra töflum í 500/125 mg tvisvar á sólarhring þegar lyfið er gefið með nevirapini.
Samhliða notkun með öðrum HIV proteasahemlum (PI)		
Samkvæmt <u>núgildandi leiðbeiningum um meðferð</u> er samsett meðferð með proteasa hemlum <u>yfirleitt ekki ráðlögð.</u>		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring)	Fosamprenavir: Þéttni amprenavirs er umtalsvert minni.	Samhliða notkun hækkaðra skammta af fosamprenaviri (1400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) með lopinaviri/ritonaviri (533/133 mg tvisvar sinnum á sólarhring) fyrir sjúklinga sem áður hafa notað proteasahemla leiddi til hærri tíðni aukaverkana frá

eða Fosamprenavir (1400 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg tvisvar á sólarhring)		meltingarvegi og hækkunar á þriglýseríðum með samsettu meðferðinni án hækkunar á veirufræðilegri virkni samanborið við venjulega skammta af fosamprenaviri/ritonaviri. Samhliða notkun þessara lyfja er ekki ráðlögð.
Indinavir, 600 mg tvisvar á sólarhring	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-falt C _{max} : ↓ (Sambærilegt við indinavir 800 mg þrisvar á sólarhring, eitt og sér) Lopinavir: ↔ (miðað við fyrirleggjandi gögn)	Hæfilegir skammtar fyrir þessa samsetningu hafa ekki verið ákvarðaðir hvað öryggi og verkun varðar.
Nelfinavir	Lopinavir: Þéttni ↓	Hæfilegir skammtar fyrir þessa samsetningu hafa ekki verið ákvarðaðir hvað öryggi og verkun varðar.
Saquinavir 1000 mg tvisvar á sólarhring	Saquinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg tvisvar á sólarhring)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 47% C _{max} : ↓ 70%	Samhliða notkun þessara lyfja er ekki ráðlögð.
<i>Lyf sem draga úr magasýru</i>		
Omeprazol (40 mg einu sinni á sólarhring)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Ranitidin (150 mg stakur skammtur)	Ranitidin: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
<i>Verkjalyf</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Aukin hættu á aukaverkunum (öndunarbæling, slæving) vegna hærri plasmabéttni af völdum CYP3A4 hömlunar vegna Kaletra	Ráðlagt er að fylgjast náið með aukaverkunum (sérstaklega öndunarbælingu en einnig slævingu) þegar fentanyl er gefið samhliða Kaletra.
<i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>		
Digoxin	Digoxin: Vera má að plasmabéttni digoxins aukist vegna P-glykoprótein hömlunar Kaletra. Vera má að það dragi úr hækkaðri þéttni digoxins með tímanum, eftir því sem virkjun Pgp kemur fram.	Gæta skal varúðar og fylgjast með þéttni digoxins, ef slíkt er unnt, ef Kaletra er notað samhliða digoxini. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Kaletra er ávísað sjúklingum sem nota digoxin, því gert er ráð fyrir að skjót hömlun ritonavirs á Pgp auki þéttni digoxins marktækt. Þegar notkun digoxins hefst hjá sjúklingum sem nota Kaletra leiðir það líklega til minni hækkunar en búist er við á þéttni digoxins.
Bepridil, lidocain til almennrar notkunar (systemic) og kinidin	Bepridil, lidocain til almennrar notkunar, kinidin: Þéttni getur aukist þegar gefið	Gæta skal varúðar og fylgjast með þéttni lyfs ef slíkt er unnt.

	samhliða Kaletra.	
<i>Sýklalyf</i>		
Claritromycin	Claritromycin: Búist er við hóflegri aukningu á AUC fyrir claritromycin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (CrCL<30ml/mín) skal íhuga að minnka skammt claritromycins (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar claritromycin ásamt Kaletra er gefið sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.
<i>Krabbameinslyf</i>		
Flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, vincristin, vinblastin	Flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristin og vinblastin: Hætta á auknum aukaverkunum vegna hærri sermisþéttni af völdum CYP3A4 hömlunar vegna Kaletra.	Náið eftirlit með þoli á þessum krabbameinslyfjum.
<i>Segavarnarlyf</i>		
Warfarin	Warfarin: Þéttni warfarins getur breyst við samhliða notkun með Kaletra vegna CYP2C9 örvunar.	Mælt er með því að fylgst sé með INR (international normalised ratio).
<i>Flogaveikilyf</i>		
Fenytoin	Fenytoin: Þéttni við jafnvægi var í meðallagi mikið lækkuð af völdum CYP2C9 og CYP2C19 örvunar vegna Kaletra. Lopinavir: Þéttni er minni af völdum CYP3A örvunar vegna fenytoins.	Gæta skal varúðar þegar fenytoin er gefið samhliða Kaletra. Fylgjast skal með þéttni fenytoins þegar það er notað samhliða lopinaviri/ritonaviri. Við samhliða gjöf með fenytoini má búast við að hækka þurfi skammta af Kaletra. Aðlögun skammta hefur ekki verið klínískt metin.
Carbamazepin og fenobarbital	Carbamazepin: Sermisþéttni getur aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra. Lopinavir: Þéttni getur minnkað vegna CYP3A örvunar af völdum carbamazepins og fenobarbitals.	Gæta skal varúðar þegar carbamazepin eða fenobarbital er gefið samhliða Kaletra. Fylgjast skal með þéttni carbamazepins og fenobarbitals þegar þau eru notuð samhliða lopinaviri/ritonaviri. Við samhliða gjöf með carbamazepini eða fenobarbitali má búast við að hækka þurfi skammta af Kaletra. Aðlögun skammta hefur ekki verið klínískt metin.
<i>Þunglyndislyf og kvíðastillandi lyf</i>		
Trazodon stakur skammtur (Ritonavir, 200 mg	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-falt Aukaverkanirnar ógleði, sundl,	Ekki er þekkt hvort samsetningin lopinavir/ritonavir hefur í för með sér svipaða aukningu á útsetningu fyrir trazodoni. Gæta skal varúðar

tvisvar á sólarhring)	lágþrýstingur og yfirlíð hafa sést við samhliða notkun trazodons og ritonavirs.	við samhliða notkun þessara lyfja og íhuga minni skammt trazodons.
<i>Sveppalyf</i>		
Ketoconazol og itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Þéttni í sermi getur aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Ekki er mælt með notkun stórra skammta af ketoconazoli og itraconazoli (> 200 mg/sólarhring).
Voriconazol	Voriconazol: Þéttni getur verið minni.	Forðast skal samhliða notkun voriconazols og lítilla skammta af ritonaviri (100 mg tvisvar á sólarhring), þ.e. sá skammtur sem Kaletra inniheldur, nema mat á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun voriconazols.
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
Rifabutin, 150 mg einu sinni á sólarhring	Rifabutin (virka efnið sjálft og virka 25-O-desasetýl umbrotsefnið): AUC: ↑ 5,7-falt C _{max} : ↑ 3,5-falt	Á grundvelli þessara upplýsinga er mælt með því að skammtur rifabutins sé minnkaður um 75% (þ.e. 150 mg annan hvorn dag eða 3 sinnum í viku) við samhliða notkun með Kaletra. Frekari skammtaminnkunar kann að vera þörf.
Rifampicin	Lopinavir: Mikið minnkuð þéttni lopinavirs getur komið fram af völdum CYP3A örvunar vegna rifampicins.	Ekki er ráðlagt að nota rifampicin samhliða Kaletra því minnkuð þéttni lopinavirs getur dregið marktækt úr verkun lopinavirs. Með því að breyta skammti Kaletra í 400 mg/400 mg (þ.e. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) tvisvar sinnum á sólarhring má bæta upp fyrir hvetjandi áhrif rifampicins á CYP 3A4. Slík skammtabreyting getur þó tengst hækkun á ALT/AST og aukinni hættu á meltingarfæra-röskunum. Því skal forðast að nota þessi lyf samhliða nema það sé talið mjög nauðsynlegt. Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota þessi lyf samhliða má nota Kaletra skammtinn 400 mg/400 mg tvisvar sinnum á sólarhring samhliða rifampicini, undir nánu eftirliti með tilliti til öryggis og verkunar. Kaletra skammtinn skal auka smám saman, en einungis eftir að meðferð með rifampicini hefur verið hafin (sjá kafla 4.4).
<i>Benzodiazepin</i>		
Midazolam	Midazolam til inntöku: AUC: ↑ 13-falt Midazolam gefið í æð: AUC: ↑ 4-falt Af völdum CYP3A hömlunar	Kaletra má ekki nota samhliða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar við samhliða notkun Kaletra og midazolams sem gefið er í æð. Ef

	vegna Kaletra	Kaletra er notað samhliða midazolami sem gefið er í æð skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira midazolam en stakur skammtur.
<i>Kalsíumgangalokar</i>		
Felodipin, nifedipin og nicardipin	Felodipin, nifedipin, nicardipin: Þéttni getur verkið aukin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Klínískt eftirlit með verkun og aukaverkunum er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða Kaletra.
<i>Barksterar</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Þéttni getur verið minni af völdum CYP3A örvunar vegna dexamethasons.	Klínískt eftirlit með veiruhemjandi virkni er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða Kaletra.
Fluticasonpropionat, 50 µg í nef 4 sinnum á sólarhring (100 mg ritonavir tvisvar á sólarhring)	Fluticasonpropionat: Þéttni í plasma ↑ Kortisol gildi ↓ 86%	Búast má við meiri áhrifum þegar fluticasonpropionat er gefið til innöndunar. Greint hefur verið frá almennri (systemic) barksteraverkun, þ.m.t. Cushingsheilkenni og bælingu nýrnahetna, hjá sjúklingum sem nota ritonavir og fluticasonpropionat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef. Þetta gæti einnig gerst við notkun annarra barkstera sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A, t.d. budesonið. Þar af leiðir er ekki mælt með samhliða notkun Kaletra og þessara sykurstera, nema hugsanlegur ávinningur meðferðar vegi þyngra en áhætta af almennri barksteraverkun (sjá kafla 4.4). Íhuga skal að minnka skammt sykurstera og fylgjast náð með staðbundum og almennum áhrifum eða skipta yfir í sykurstera sem ekki er hvarfefni CYP3A4 (t.d. beclometason). Ennfremur kann svo að vera að ef hætta á notkun sykurstera þá verði slíkt að gerast smám saman á löngum tíma.

<i>Lyf við rístruflunum, fosfodiesterasahemlar(PDE5)</i>		
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafili eða tadalafili er ávísað sjúklingum sem nota Kaletra og auka skal eftirlit með aukaverkunum þ.m.t. lágþrýstingur, yfirlið, sjónbreytingar og langvarandi stinng (sjá kafla 4.4). Við samhliða notkun með Kaletra mega sildenafil skammtar ekki vera hærri en 25 mg á 48 klst og tadalafil skammtar mega ekki vera hærri en 10 mg á hverjum 72 klst. Ekki má nota Kaletra samhliða sildenafil til meðferðar á lungnaháþrýstingi (sjá kafla 4.3).
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Ekki má nota vardenafil samhliða Kaletra (sjá kafla 4.3).
<i>Náttúrulyf</i>		
Jóhannesarjurt (St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Þéttni getur verið minni af völdum CYP3A örvunar vegna náttúrulyfsins jóhannesarjurtar.	Ekki má nota jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt, samhliða lopinaviri og ritonaviri. Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að þéttni lopinavirs og ritonavirs aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Vera má að breyta þurfi skammti Kaletra. Örvandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt (sjá kafla 4.3). Öruggt er því að hefja notkun Kaletra 2 vikum eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt.
<i>Ónæmisbælandi lyf</i>		
Ciclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Þéttni getur verið aukin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Mælt er með tíðari mælingum á þéttni, þar til plasmáþéttni þessara lyfja hefur náð jafnvægi.
<i>Blóðfitulækkandi lyf</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Umtalsvert aukin plasmáþéttni af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Vegna þess að aukin þéttni HMG-CoA reductasahemla getur leitt til vöðvakvilla (myopathy), þar með talið rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis), má ekki nota þessi lyf samhliða Kaletra (sjá kafla 4.3).

Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-falt C _{max} : ↑ 4,7-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Notkun Kaletra samhliða atorvastatini er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastatins er álitin bráðnauðsynleg skal nota minnsta mögulega skammt af atorvastatini og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi (sjá kafla 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg einu sinni á sólarhring	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-falt C _{max} : ↑ 5-falt Þó að rosuvastatin sé lítið umbrotið af CYP3A4, sást hækkun á plasmabéttni þess. Verkunarmáti þessarar milliverkunar getur verið af völdum hömlunar á flutningspróteinum.	Gæta skal varúðar og íhuga að minnka skammta þegar Kaletra er notað samhliða rosuvastatini (sjá kafla 4.4).
Fluvastatin eða pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ekki er að vænta klínískt mikilvægra milliverkana. Pravastatin er ekki umbrotið af CYP450. Fluvastatin er að hluta umbrotið af CYP2C9.	Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin.
<i>Óþíóíðar</i>		
Buprenorphin 16 mg einu sinni á sólarhring	Buprenorphin: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Metadon	Metadon: ↓	Mælt er með því að fylgst sé með plasmabéttni metadons.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Etinyl estradiol	Etinyl estradiol: ↓	Ef Kaletra er notað samhliða getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda etinyl estradiol (hvaða lyfjaform sem um er að ræða; t.d. lyfjaform til inntöku eða forðaplástrar) verður að nota viðbótar getnaðarvarnir.
<i>Lyf til að hætta reykingum</i>		
Bupropion	Bupropion og virka umbrotsefni þess, hydroxybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50% Þessi áhrif geta verið vegna örvarunar á umbroti bupropions.	Ef samhliða notkun lopinavirs/ritonavirs og bupropions er óhjákvæmileg skal viðhafa nákvæmt klínískt eftirlit með virkni bupropions, án þess að nota hærri skammta en ráðlagðir eru, þrátt fyrir þessa örvarun.
<i>Önnur lyf</i>		
Á grundvelli þekktra umbrota er ekki gert ráð fyrir að Kaletra hafi klínískt marktækar milliverkanir við dapson, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromycin eða fluconazol.		

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Kaletra hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt. Ekki skal nota Kaletra á meðgöngu nema slíks sé brýn þörf.

Brjóstagjöf

Rannsóknir á rottum leiddu í ljós að lopinavir skilst út í mjólk. Ekki er vitað hvort þetta lyf skilst út í brjóstamjólk. Til að komast hjá því að smita brjóstmylking ættu HIV-sýktar konur ekki undir neinum kringumstæðum að hafa barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Upplýsa á sjúklinga um að greint hefur verið frá ógleði meðan á meðferð með Kaletra stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggisþáttum

Öryggi Kaletra hefur verið rannsakað hjá fleiri en 2.600 sjúklingum í II.-IV. stigs klínískum rannsóknum, þar sem fleiri en 700 hafa fengið skammtinn 800/200 mg (6 hylki eða 4 töflur) einu sinni á sólarhring. Í sumum rannsóknum var Kaletra notað samhliða efavirenzi eða nevirapini, ásamt núkleósíð bakritahemlum.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við meðferð með Kaletra meðan á klínískum rannsóknum stóð var niðurgangur, ógleði, uppköst, blóðþríglýseríðahækkun og blóðkólesterólhækkun. Niðurgangur, ógleði og uppköst geta komið fram í upphafi meðferðar en blóðþríglýseríðahækkun og blóðkólesterólhækkun geta komið síðar. Aukaverkanir af völdum meðferðar leiddu til þess að 7% þátttakenda hættu þátttöku í II.-IV. stigs rannsóknum.

Mikilvægt er að hafa í huga að greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem nota Kaletra, þar á meðal hjá þeim sem fengu blóðþríglýseríðahækkun. Ennfremur hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum um lengingu PR-bils við meðferð með Kaletra (sjá kafla 4.4).

b. Samantekt á aukaverkunum í töflu

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á barnsaldri:

Eftirfarandi atriði hafa verið skilgreind sem aukaverkanir. Tíðniflokkunin nær til allra skráðra í meðallagi alvarlegra til alvarlegra aukaverkana, óháð einstaklingsbundnu mati á orsakasamhengi. Aukaverkununum er raðað í samræmi við líffæraflokka. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Atriði skráð með tíðni „ekki þekkt“ hafa komið fram eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar Algengar	Sýkingar í efri öndunarvegi Sýkingar í neðri öndunarvegi, húðsýkingar eins og húðbeðsbólga (cellulitis), hársliðursbólga og graftarkýli
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkýrningafæð, eitlastækkar
Ónæmiskerfi	Algengar Sjaldgæfar	Ofnæmi þ.m.t. ofsakláði og ofsabjúgur Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reconstitution syndrome)

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Innkirtlar	Sjaldgæfar	Kynkirtlavanseyting
Efnaskipti og næring	Algengar Sjaldgæfar	Sjúkdómar tengdir blóðsykri þ.m.t. sykursýki, aukning þriglyseríða í blóði, aukið kólesteról í blóði, þyngdartap, minnkuð matarlyst Þyngdaraukning, aukin matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar Sjaldgæfar	Kvíði Óeðlilegar draumfarir, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur (þ.m.t. mígreni), taugakvilli (þ.m.t. útlægur taugakvilli), sundl, svefnleysi Heilablóðfall, krampar, truflað bragðskyn, bragðskynsmissir, skjálfti
Augu	Sjaldgæfar	Sjónskerðing
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum, svimi
Hjarta	Sjaldgæfar	Æðakölkun eins og hjartadrep, gáttasleglarof, vanstarfsemi þriðjungs
Æðar	Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur Segamyndun í djúplægum bláæðum
Meltingarfæri	Mjög algengar Algengar Sjaldgæfar	Niðurgangur, ógleði Brisbólga ¹ , uppköst, vélindabakflæði, maga- og garnabólga og ristilbólga, kviðverkur (ofarlega og neðarlega), þaninn kviður, meltingartruflun, gyllinæð, uppbamba Blæðingar í meltingarvegi þ.m.t. sár í meltingarvegi, skeifugarnarbólga, magabólga og blæðing frá endarþarmi, munnbólga og sár í munni, lausheldni hægða, hægðatregða, munnþurrkur
Lifur og gall	Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga þ.m.t. hækkun á AST, ALT og GGT Fituhrörmun lifrar, lifrarstækkun, gallgangabólga, aukning á gallrauða í blóði Gula
Húð og undirhúð	Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Myndun fitukyrkinga þ.m.t. fiturýrnun í andliti, útbrot þ.m.t. dröfnuörðuútbrot, húðbólga/útbrot þ.m.t. exem og flösuþúðbólga, nætursviti, kláði Hárlos, háræðabólga, æðabólga Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar Sjaldgæfar	Vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi þ.m.t. liðverkir og bakverkur, vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar Rákvöðvalýsa, beindrep
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Kreatínín úthreinsun minnkuð, nýrnabólga, blóð í þvagi
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Ristruflanir, truflanir á tíðablæðingum, tíðateppa, asatíðir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta þ.m.t þróttleysi

[†] Sjá kafla 4.4: Brisbólga og blóðfita

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá Cushings heilkenni hjá sjúklingum sem taka ritonavir og fluticasonpropionat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef; þetta gæti einnig komið fram með öðrum barksterum sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A umbrotsleiðarinnar t.d. budesonid (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Greint hefur verið frá hækkun á kreatínínasa (CK), vöðvaverkjum, vöðvabólgu (myositis) og stöku sinnum rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) í tengslum við proteasahemla, einkum við samhliða notkun nukleósíð bakritahemla.

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (fitukyrkingur) hjá HIV sjúklingum, þar á meðal rýrnun á fitulagi undir húð á útlimum og í andliti, aukinni kvíðfitu og fitu á innnyflum, brjóstastækkun og fitusöfnun aftan á hálsi (buffalo hump).

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur einnig verið tengd truflunum á efnaskiptum, t.d. blóð-þríglýseríðahækkun, blóðkólesterólhækkun, insúlínþoli, blóðsykurshækkun og aukinni mjólkursýru í blóði (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretroveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

d. Börn

Hjá börnum 2 ára og eldri er öryggi við notkun svipað og fyrir fullorðna (sjá töflu í hluta b).

4.9 Ofskömmtun

Fram til þessa liggur takmörkuð reynsla fyrir af bráðri ofskömmtun með Kaletra hjá mönnum.

Klínískar vísbendingar aukaverkana sem sést hafa hjá hundum eru m.a. aukið munnvatnsrennsli, uppköst og niðurgangur/óeðlilegar hægðir. Vísbendingar um eiturvekanir sem sést hafa hjá músum, rottum eða hundum eru meðal annars minnkuð virkni, óreglulegar hreyfingar, megrun, ofþornun og skjálfti.

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmtun með Kaletra. Meðferð á ofskömmtun með Kaletra á að vera almenn stuðningsmeðferð, þar sem meðal annars er fylgst með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings. Ef við á skal fjarlægja það af virka efninu sem ekki hefur frásogast, með því að framkalla uppköst eða með magaskolun. Einnig má gefa lyfjakol til að hjálpa til við að fjarlægja það af virka efninu sem ekki hefur frásogast. Þar sem Kaletra er mikið próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja virka efnið svo nokkru nemi með himnuskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, próteasahemlar, ATC flokkur: J05AE06.

Verkunarmáti: Það er lopinavir sem veldur veiruhemjandi (antiviral) verkun Kaletra. Lopinavir er HIV-1 og HIV-2 proteasahemill. Hömlun á HIV proteasa kemur í veg fyrir klofning á *gag-pol* fjölpróteininu og leiðir þannig til myndunar óþroskaðra veira sem ekki valda sýkingu.

Áhrif á hjartalínurit: Í slembaðri, víxlaðri samanburðarrannsókn (moxifloxacin 400 mg einu sinni á sólarhring) með lyfleysu á 39 heilbrigðum fullorðnum með 10 mælingar á 12 klukkustundum á degi 3 var QTcF bil metið. Meðaltalshámark (95% efra öryggisbil) breytinga á QTcF bili miðað við lyfleysu var 3,6 (6,3) fyrir 400/100 mg tvisvar á sólarhring og 13,1 (15,8) fyrir háskammta 800/200 mg tvisvar á sólarhring af lopinaviri/ritonaviri. Aukning á QRS bili úr 6 ms í 9,5 ms við háskammta lopinavir/ritonavir (800/200 mg tvisvar á sólarhring) stuðlar að lengingu á QT bili. Báðar skammtastærðirnar sýndu útsetningu á degi 3 sem var u.þ.b. 1,5 og 3svar sinnum hærrí en það sem sást við ráðlagða skammta lopinavir/ritonavir einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring við jafnvægi. Enginn þátttakenda fékk lengingu á QTcF um ≥ 60 msek frá upphafsgildi eða QTcF bil sem fór yfir 500 msek sem er mögulegur klínískur viðmiðunarþröskuldur.

Smávægileg lenging PR bils sást einnig hjá þátttakendum sem fengu lopinavir/ritonavir í sömu rannsókn á degi 3. Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi á PR bili voru frá 11,6 ms til 24,4 ms á 12 klukkustunda bili eftir skammt. Hámarks PR bil var 286 msek og annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof (heart block) sást ekki (sjá kafla 4.4)

Veiruhemjandi virkni in vitro: Veiruhemjandi virkni lopinavirs *in vitro* gegn rannsóknastofu- og klínískum HIV stofnum var metin í nýsýktum eitilfrumulínnum annars vegar og hins vegar í útlægum blóðeitilfrumum. Þar sem sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs gegn fimm mismunandi HIV-1 rannsóknastofustofnum að meðaltali 19 nM. Þar sem 50% sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs gegn HIV-1_{IIIB} í MT4 frumum að meðaltali 17 nM en 102 nM þegar 50% sermi úr mönnum var til staðar. Þegar sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs 6,5 nM að meðaltali gegn nokkrum HIV-1 klínískum stofnum.

Ónæmi

In vitro val á ónæmi:

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir lopinaviri hafa verið valdir (selected) *in vitro*. HIV-1 hefur verið raðræktaður *in vitro* með lopinaviri einu sér og með lopinaviri að viðbættu ritonaviri í styrkleikahlutföllum sem svara til þeirra plasmabéttnihlutfalla sem sjást meðan á Kaletra meðferð stendur. Arfgerðar- (genotypic) og svipgerðargreiningar (phenotypic) á veirum sem útvaldar voru úr þessum raðræktunum (passages) benda til þess að ritonavir, í þessum styrkleikahlutföllum, hafi ekki mælanleg áhrif á val veira sem eru ónæmar fyrir lopinaviri. Á heildina litið benda *in vitro* sérkenni svipgerðarkrossónæmis milli lopinavirs og annarra proteasahemla til þess að minnkað næmi fyrir lopinaviri sé í nánu samhengi við minnkað næmi fyrir ritonaviri og indinaviri, en sé ekki í nánu samhengi við minnkað næmi fyrir amprenaviri, saquinaviri og nelfinaviri.

Greining á ónæmi hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður notað andretrovirulyf:

Í klínískum rannsóknum þar sem takmarkaður fjöldi af veirustofnum var rannsakaður hefur val á ónæmi fyrir lopinaviri ekki sést hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður notað andretrovirulyf án marktæks ónæmis fyrir proteasahemlum við upphaf rannsóknar. Sjá nánar í ítarlegri lýsingu á klínísku rannsóknunum.

Greining á ónæmi hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með proteasahemli

Val á ónæmi fyrir lopinaviri hjá sjúklingum sem um gildir að fyrri meðferð með proteasahemli virkaði ekki, einkenndist af greiningu á raðstofnum (analysing of the longitudinal isolates) frá 19 sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með proteasahemli í tveimur II. stigs og einni III. stigs rannsókn, sem annað hvort sýndu ófullnægjandi veirufræðilega bælingu eða að sýkingin náði sér á strik að nýju eftir að hafa í upphafi svarað meðferð með Kaletra, og sem sýndu *in vitro* ónæmi í þrepum frá upphafi meðferðar þar til sýkingin náði sér á strik að nýju (skilgreint sem tilkoma nýrra stökkbreytinga eða 2-föld breyting á svipgerðarnæmi fyrir lopinaviri). Stigvaxandi ónæmi var algengast hjá sjúklingum sem um gildir að stofnar frá þeim, eins og þeir voru í upphafi meðferðar, voru með nokkrar stökkbreytingar sem tengdust proteasahemlum, en < 40-falda minnkun á næmi fyrir lopinaviri í upphafi meðferðar. Stökkbreytingarnar V82A, I54V og M46I komu oftast fyrir. Einnig sáust stökkbreytingarnar L33F, I50V og V32I með I47V/A. Stofnarnir 19 sýndu 4,3-falda aukningu IC₅₀ samanborið við stofna við upphaf meðferðar (frá 6,2-43-föld, samanborið við villigerðarveiru). Samsvarandi arfgerðir með minnkað svipgerðarnæmi fyrir lopinaviri í veirum sem hafa valist vegna annarra proteasahemla. Veiruhemjandi virkni lopinavirs var metin *in vitro* gegn 112 klínískum stofnum úr sjúklingum þar sem meðferð með einum eða fleiri proteasahemlum hafði brugðist. Innan þessa hóps voru eftirtaldar stökkbreytingar á HIV proteasa tengdar minnkuðu næmi gegn lopinaviri *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Miðgildi EC₅₀ lopinavirs gegn stofnum með 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 stökkbreytingar við ofanefndar aminósýrustöður var, talið í sömu röð, 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0-falt hærra en EC₅₀ gegn villigerð HIV. Þær 16 veirur sem sýndu > 20-falda breytingu á næmi höfðu allar stökkbreytingar í stöðu 10, 54 og 63 auk 82 og/eða 84. Þar að auki reyndist miðgildi vera 3 fyrir stökkbreytingar í aminósýrustöðu 20, 24, 46, 53, 71 og 90. Til viðbótar stökkbreytingum sem tilgreindar eru hér að framan, hafa sést V32I og I47A stökkbreytingar í stofnum eftir að sjúkdómurinn hefur náð sér á strik að nýju, sem eru minna næmar fyrir lopinaviri og fengnar úr sjúklingum í meðferð með Kaletra, sem hafa verið í meðferð með proteasahemli, einnig hafa sést I47A og L76V stökkbreytingar í stofnum eftir að sjúkdómurinn hefur náð sér á strik að nýju, sem eru minna næmir fyrir lopinaviri og fengnar úr sjúklingum í meðferð með Kaletra.

Niðurstöður varðandi mikilvægi einstakra stökkbreytinga eða stökkbreytingamynsturs geta breyst með viðbótar gögnum og því er ráðlagt að fylgja alltaf nýjustu greiningarkerfum þegar niðurstöður úr ónæmisprófum eru túlkaðar.

Veiruhemjandi virkni Kaletra hjá sjúklingum þar sem meðferð með proteasahemli hefur ekki komið að gagni: Klínískt mikilvægi minnkaðs næmis fyrir lopinaviri *in vitro* hefur verið skoðað með því að meta veirufræðilega svörun við Kaletra meðferð með tilliti til upphaflegrar arfgerðar og svipgerðar veira hjá 56 sjúklingum þar sem meðferð með nokkrum proteasahemlum hafði ekki borið árangur. EC₅₀ lopinavirs gegn hinum 56 upphaflegu veirustofnum var frá 0,6 til 96-falt hærra en EC₅₀ gegn villigerð HIV. Eftir 48 vikna meðferð með Kaletra, efavirensi og núkleósíð bakritahemlum, var plasma HIV RNA ≤ 400 eintök/ml hjá 93% (25/27), 73% (11/15) og 25% (2/8) sjúklinga, við, talið í sömu röð, < 10-falt, 10 til 40-falt og > 40-falt minna næmi fyrir lopinaviri en í upphafi. Auk þess sást veirufræðileg svörun hjá 91% (21/23), 71% (15/21) og 33% (2/6) sjúklinga með, talið í sömu röð, 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 stökkbreytingar af framangreindum stökkbreytingum á HIV proteasa sem tengjast minnkuðu næmi fyrir lopinaviri *in vitro*. Vegna þess að þessir sjúklingar höfðu ekki áður fengið Kaletra eða efavirens, kann hluti þessarar svörunar að vera vegna veiruhemjandi verkunar efavirens, einkum hjá sjúklingum með veiru sem hefur mjög mikið næmi fyrir lopinaviri. Í rannsókninni var ekki samanburðarhópur sjúklinga sem ekki fékk Kaletra.

Krossónæmi: Verkun annarra proteasahemla gegn stofnum sem komu sér upp ónæmi í þrepum fyrir lopinaviri, eftir meðferð með Kaletra hjá sjúklingum sem höfðu verið í meðferð með proteasahemli: Krossónæmi fyrir öðrum proteasahemlum var rannsakað hjá 18 stofnum þar sem sjúkdómurinn hafði náð sér á strik að nýju, og sem höfðu myndað ónæmi fyrir lopinaviri í þremur II. stigs og einni III. stigs rannsókn á Kaletra hjá sjúklingum sem höfðu áður notað proteasahemla. Miðgildi aukningar IC₅₀ fyrir lopinavir, hjá þessum 18 stofnum við upphaf meðferðar var 6,9-föld og 63-föld þar til sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, samanborið við villigerðarveiru. Almennt séð gildir að stofnarnir frá því að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, annað hvort héldu (ef þær voru með krossónæmi í upphafi) eða komu sér upp marktæku krossónæmi fyrir indinaviri, sqauinaviri og atazanaviri. Hóflaga skert verkun amprenavirs sást og var miðgildi aukningar IC₅₀ frá 3,7 til 8-föld fyrir stofna frá upphafi meðferðar og stofna eftir að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, tilgreint í sömu röð. Stofnarnir voru áfram næmir fyrir tipranaviri og var miðgildi aukningar IC₅₀ fyrir stofna frá upphafi meðferðar og stofna eftir að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, 1,9 og 1,8-föld, tilgreint í sömu röð, samanborið við villigerðarveiru. Vísað er til Samantektar á eiginleikum Aptivus hvað varðar viðbótarupplýsingar um notkun tipranavirs, þ.m.t. hvað varðar forspá arfgerðar, í meðferð við HIV-1 sýkingu sem er ónæmi fyrir lopinaviri.

Klínískar niðurstöður

Áhrif Kaletra (ásamt öðrum andretroveirulyfjum) á líffræðilegar mælingar (plasma HIV RNA gildi og CD4+ T-frumu₄ fjölda) hafa verið könnuð í samanburðarrannsóknum með Kaletra á 48 til 360 vikna tímabili.

Notkun hjá fullorðnum

Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið andretroveirumeðferð

Rannsókn M98-863 var tvíblind slembivalsrannsókn hjá 653 sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið andretroveirumeðferð og í henni var Kaletra (400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við nelfinavir (750 mg þrisvar sinnum á sólarhring) að viðbættu stavudini og lamivudini. Fjöldi CD4+ T-frumna var í upphafi að meðaltali 259 frumur/mm³ (á bilinu 2 til 949 frumur/mm³) og upphafsgildi HIV RNA í plasma var að meðaltali 4,9 log₁₀ eintök/ml (á bilinu 2,6 til 6,8 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 1

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 eintök/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 eintök/ml*†	67%	52%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	207	195

* meðferðar-ákvörðunar greining (intent to treat analysis) þar sem litið var svo á að ef gildi vantaði fyrir sjúklinga hefði meðferð mistekist hjá þeim

† p<0,001

Meðan á meðferð stóð, frá viku 24 út viku 96, voru 113 sjúklingar sem fengu meðferð með nelfinaviri og 74 sjúklingar sem fengu meðferð með lopinaviri/ritonaviri, með HIV RNA yfir 400 eintök/ml. Af þessum sjúklingum tókst að magna upp stofna til ónæmismælinga frá 96 sjúklingum sem fengu meðferð með nelfinaviri og 51 sjúklingi sem fékk meðferð með lopinaviri/ritonaviri. Ónæmi fyrir nelfinaviri, skilgreint sem D30N eða L90M stökkbreyting á proteasa, kom fyrir hjá 41/96 (43%) sjúklingum. Ónæmi fyrir lopinaviri, skilgreint sem tilvist einhverrar grunnstökkbreytingar eða stökkbreytingar á virku seti proteasa (sjá hér fyrir framan), kom fyrir hjá 0/51 (0%) sjúklingum. Staðfest var með svipgerðargreiningu að ekki hefði komið fram ónæmi fyrir lopinaviri.

Langvarandi veirufræðileg svörun við Kaletra (í samsetningu með núkleósíð/núkleótíð bakritahemlum) hefur einnig sést í lítilli II. stigs rannsókn (M97-720) í 360 vikna meðferð. Í rannsókninni fengu 100 sjúklingar í upphafi meðferð með Kaletra (51 sjúklingur fékk 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 49 sjúklingar fengu annaðhvort 200/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 400/200 mg tvisvar sinnum á sólarhring). Allir sjúklingarnir tóku síðan þátt í opinni rannsókn þar sem Kaletra 400/100 mg var gefið tvisvar sinnum á sólarhring frá viku 48 til viku 72. Þrjátíu og níu sjúklingar (39%) hættu í rannsókninni, þar á meðal voru 16 (16%) sem hættu vegna aukaverkana, þar af dró aukaverkun einn sjúkling til dauða. 61 sjúklingur lauk rannsókninni (35 sjúklingar fengu ráðlagða skammtinn 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring út alla rannsóknina).

Tafla 2

Niðurstöður við viku 360: Rannsókn M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 eintök/ml	61%
HIV RNA < 50 eintök/ml	59%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	501

Á meðan 360 vikna meðferð stóð heppnaðist arfgerðargreining á veirustofnum hjá 19 af 28 sjúklingum sem voru með staðfest HIV RNA yfir 400 eintök/ml og leiddi ekki í ljós neinar grunnstökkbreytingar eða stökkbreytingar á virkum setum proteasa (amínósýrur í stöðu 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eða svipgerðarónæmi gegn proteasahemlum.

Sjúklingar sem höfðu áður fengið andretroveirumeðferð

M97-765 er tvíblind slembivalsrannsókn þar sem lagt var mat á tvær skammtastærðir Kaletra (400/100 mg og 400/200 mg, í báðum tilvikum var lyfið gefið tvisvar sinnum á sólarhring) ásamt nevirapini (200 mg tvisvar sinnum á sólarhring) auk tveggja núkleósíð bakritahemla, hjá 70 sjúklingum sem höfðu áður fengið einn proteasahemil og sem ekki höfðu áður fengið bakritahemil sem ekki er núkleósíð. Miðgildi upphafs fjölda CD₄ frumna var 349 frumur/mm³ (á bilinu 72 til 807 frumur/mm³) og miðgildi upphaflegs plasma HIV-1 RNA var 4,0 log₁₀ eintök/ml (á bilinu 2,9 til 5,8 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 3

Niðurstöður við viku 24: Rannsókn M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
HIV RNA < 400 eintök/ml (ITT)*	75%
HIV RNA < 50 eintök/ml (ITT)*	58%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	174

* meðferðar-ákvörðunar greining (intent to treat analysis) þar sem litið var svo á að ef gildi vantaði fyrir sjúklinga hefði meðferð mistekist hjá þeim

M98-957 er opin slembivalsrannsókn þar sem lagt var mat á tvær skammtastærðir Kaletra (400/100 mg og 533/133 mg, í báðum tilvikum var lyfið gefið tvisvar sinnum á sólarhring) ásamt efavirenzi (600 mg einu sinni á sólarhring) og núkleósíð bakritahemlum hjá 57 sjúklingum sem áður höfðu fengið nokkra proteasahemla og sem ekki höfðu áður fengið bakritahemil sem ekki er núkleósíð. Frá 24. til 48. viku var skammtur aukinn í 533/133 mg hjá sjúklingum sem með slembivali höfðu fengið 400/100 mg. Miðgildi upphafs fjölda CD₄ frumna var 220 frumur/mm³ (á bilinu 13 til 1.030 frumur/mm³).

Tafla 4

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
HIV RNA < 400 eintök/ml*	65%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	94

* meðferðar-ákvörðunar greining (intent to treat analysis) þar sem litið var svo á að ef gildi vantaði fyrir sjúklinga hefði meðferð mistekist hjá þeim

Notkun hjá börnum

M98-940 var opin rannsókn á Kaletra í fljótandi lyfjaformi hjá 100 sjúklingum (börnum) sem höfðu ýmist ekki áður fengið (44%) eða fengið (56%) andretroveirulyf. Enginn sjúklinganna hafði áður fengið bakritahemil sem ekki er núkleósíð. Með slembivali fengu sjúklingarnir annað hvort 230 mg af lopinaviri/57,5 mg af ritonaviri á m² eða 300 mg af lopinaviri/75 mg af ritonaviri á m². Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðhöndlun fengu einnig núkleósíð bakritahemil. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð fengu nevirapin og auk þess allt að tvo núkleósíð bakritahemla. Öryggi, verkun og lyfjahvörf þessara tveggja skömmtunaraðferða var metið eftir 3 vikna meðferð hvers sjúklings. Þaðan í frá var öllum sjúklingunum gefinn 300/75 mg skammtur á m². Aldur sjúklinga var að meðaltali 5 ár (frá 6 mánaða til 12 ára) og voru 14 sjúklinganna yngri en 2 ára og 6 sjúklingar árs gamlir eða yngri. Upphafsfjöldi CD4+ T frumna var að meðaltali 838 frumur/mm³ og upphaflegt plasma HIV-1 RNA var að meðaltali 4,7 log₁₀ eintök/ml.

Tafla 5

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-940		
	Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið andretroveirumeðferð (N=44)	Sjúklingar sem höfðu áður fengið andretroveirumeðferð (N=56)
HIV RNA < 400 eintök/ml	84%	75%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	404	284

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lopinavirs þegar það er gefið ásamt ritonaviri hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfbodaliðum og hjá HIV sjúklingum; enginn umtalsverður munur kom í ljós milli þessara tveggja hópa. Lopinavir umbrotnar nánast að fullu fyrir tilstilli CYP3A. Ritonavir hamlar umbrotum lopinavirs og eykur þar með þéttni lopinavirs í plasma. Í öllum rannsóknum, leiðir notkun 400/100 mg af Kaletra tvisvar sinnum á sólarhring til þess að þéttni lopinavirs í plasma við stöðuga þéttni er að meðaltali 15 til 20-falt meiri en þéttni ritonavirs hjá HIV sjúklingum. Plasmaþéttni ritonavirs er innan við 7% af þeirri þéttni sem fæst þegar notaðir eru 600 mg skammtar af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. Veiruhemjandi EC₅₀ gildi lopinavirs *in vitro* er um 10-falt lægra en fyrir ritonavir. Veiruhemjandi áhrif Kaletra eru því af völdum lopinavirs.

Frásög: Við endurtekna 400/100 mg skammta af Kaletra tvisvar sinnum á sólarhring í 2 vikur og án takmörkunar á fæðuneyslu varð ± SD hámarksþéttni (C_{max}) lopinavirs í plasma að meðaltali 12,3 ± 5,4 µg/ml, sem náðist um 4 klst. eftir lyfjagjöf. Lágmarksþéttni í jafnvægi (steady-state), áður en morgunskammtur var gefinn, var að meðaltali 8,1 ± 5,7 µg/ml. AUC lopinavirs yfir 12 klst. skammtabil var að meðaltali 113,2 ± 60,5 µg·klst./ml. Heildaraðgengi (absolute bioavailability) lopinavirs í lyfjaformi með ritonaviri hefur ekki verið staðfest í mönnum.

Áhrif fæðu á frásög eftir inntöku: Sýnt hefur verið fram á að Kaletra mjúk hylki og mixtúra, lausn eru jafngild hvað aðgengi varðar þegar þau eru ekki tekin á fastandi maga (máltíð í meðallagi fiturík). Gjölf staks 400/100 mg skammts af Kaletra mjúkum hylkjum með í meðallagi fituríkri máltíð (500-682 kkal., 22,7-25,1% úr fitu) tengdist 48% meðaltalsaukningu AUC fyrir lopinavir og 23% meðaltalshækkun á C_{max} samanborið við föstu. Samsvarandi hækkanir gilda lopinavirs fyrir Kaletra mixtúru voru 80% fyrir AUC og 54% fyrir C_{max} . Við gjölf Kaletra með fituríkri máltíð (872 kkal., 55,8% úr fitu) jókst AUC lopinavirs um 96% og C_{max} um 43% fyrir mjúk hylki og AUC jókst um 130% og C_{max} um 56% fyrir mixtúru. Til að auka aðgengi og draga sem mest úr breytileika á að taka Kaletra með mat.

Dreifing: Við stöðuga þéttni er lopinavir um 98-99% próteinbundið í sermi. Lopinavir binst við bæði alfa-1-sýruglýkóprótein (AAG) og albúmín, en hefur hins vegar meiri sækni í AAG. Við stöðuga þéttni helst próteinbinding lopinavirs stöðug við þá þéttni sem fæst þegar 400/100 mg af Kaletra er gefið tvisvar sinnum á sólarhring og er svipuð bæði hjá heilbrigðum og HIV-jákvæðum sjúklingum.

Umbrot: Rannsóknir *in vitro* á lifrarfrymisögnum (hepatic microsomes) úr mönnum benda til þess að umbrot lopinavirs byggist fyrst og fremst á oxun. Lopinavir umbrotnar mikið, fyrir tilstilli cýtókróm P450 kerfisins í lifur, nánast eingöngu fyrir tilstilli ísóensímsins CYP3A. Ritonavir er öflugur CYP3A hemill sem hamlar umbrotum lopinavirs og eykur þar með plasmáþéttni lopinavirs. Rannsókn í mönnum með ^{14}C -lopinaviri, sýndi að 89% af geislavirkni í plasma eftir stakan 400/100 mg skammt af Kaletra var vegna virka efnisins sjálfs. Að minnsta kosti 13 umbrotsefni lopinavirs sem myndast hafa við oxun hafa greinst hjá mönnum. Epímerparið 4-oxó- og 4-hýdroxýumbrotsefni eru aðalumbrotsefni með veirueyðandi verkun, en eru einungis örlítill hluti af heildargeislavirkninni í plasma. Sýnt hefur verið fram á að ritonavir hvetur umbrotsensím og hefur þannig hvetjandi áhrif á eigið umbrot og líklega einnig á umbrot lopinavirs. Við endurtekna lyfjagjöf minnkar þéttni lopinavirs fyrir skömmtun með tímanum og verður stöðug eftir um 10 daga til 2 vikur.

Brotthvarf: Eftir 400/100 mg skammt af ^{14}C -lopinaviri/ritonaviri finnast um $10,4 \pm 2,3\%$ af gefnum ^{14}C -lopinavirskammti í þvagi og um $82,6 \pm 2,5\%$ af gefnum ^{14}C -lopinavirskammti í hægðum. Um 2,2% af gefnum lopinavirskammti komu fram í þvagi á óbreyttu formi og um 19,8% komu fram á óbreyttu formi í hægðum. Eftir endurtekna skammta skiljast innan við 3% af lopinavirskammtinum út í þvagi á óbreyttu formi. Virkur (hámarks til lágmarks) helmingunartími lopinavirs á 12 klst. skammtabili var að meðaltali 5-6 klst. og sýnileg (apparent) úthreinsun (CL/F) lopinavirs eftir inntöku er 6-7 l/klst.

Sérstakir hópar

Börn:

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum yngri en 2 ára. Lyfjahvörf Kaletra eftir 300/75 mg/m² skammt tvisvar sinnum á sólarhring og 230/57,5 mg/m² skammt tvisvar sinnum á sólarhring hafa verið rannsökuð hjá alls 53 sýktum börnum, á aldrinum 6 mánaða til 12 ára. Við stöðuga þéttni var AUC fyrir lopinavir að meðaltali $72,6 \pm 31,1$ µg·klst./ml, C_{max} var $8,2 \pm 2,9$ µg/ml og C_{min} var $3,4 \pm 2,1$ µg/ml þegar Kaletra var gefið í 230/57,5 mg/m² skammti tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins (n=12) og þessi gildi voru, talið í sömu röð, $85,8 \pm 36,9$ µg x klst./ml, $10,0 \pm 3,3$ µg/ml og $3,6 \pm 3,5$ µg/ml eftir gjölf 300/75 mg/m² skammts tvisvar sinnum á sólarhring, ásamt nevirapini (n=12). Með 230/57,5 mg/m² skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins og með 300/75 mg/m² skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring með nevirapini fékkst sambærileg þéttni lopinavirs í plasma og sú sem fékkst hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins. Kaletra mjúk hylki og Kaletra mixtúra, lausn, eru jafngild hvað aðgengi varðar þegar þau eru ekki tekin inn á fastandi maga.

Kyn, kynþáttur og aldur:

Lyfjahlvörf Kaletra hafa ekki verið rannsökuð hjá öldruðum. Enginn munur tengdur aldri eða kyni hefur sést á lyfjahlvörfum hjá fullorðnum sjúklingum. Munur á lyfjahlvörfum eftir kynþætti hefur ekki sést.

Skert nýrnastarfsemi:

Lyfjahlvörf Kaletra hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; þar sem úthreinsun lopinavirs um nýru er óveruleg er hins vegar ekki búist við minnkun á heildarúthreinsun líkamans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi:

Lyfjahlvörf lopinavirs, við jafnvægi, hjá HIV-sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, voru borin saman við lyfjahlvörf hjá HIV-sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, í rannsókn á endurteknum skömmtum lopinavirs/ritonavirs 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sést hefur takmörkuð aukning á heildarþéttni lopinavirs, eða um það bil 30%, en ekki er gert ráð fyrir að þetta skipti klínísku máli (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Samkvæmt rannsóknum á eiturverkunum í nagdýrum og hundum við endurtekna skammta eru lifur, nýru, skjaldkirtill, milta og rauðkorn í blóðrás helstu marklíffærin. Breytingar á lifur bentu til frumustækkana með staðbundinni hrörnun. Enda þótt útsetning sem leiddi til þessara breytinga væri sambærilegt við eða minna en klínísk útsetning hjá mönnum voru skammtar hjá dýrunum meira en 6-faldir ráðlagðir klínískir skammtar. Lítilsháttar rýrnun á nýrnapiplum var staðfest hjá músnum sem urðu fyrir að minnsta kosti tvöföldu því álagi sem mælt er með hjá mönnum; engin áhrif urðu á nýru í rottum og hundum. Minnkað týroxín í sermi olli aukinni losun á TSH með þeirri afleiðingu að skjaldkirtilsbúsfrumur (follicular cell) í rottum stækkuðu. Þessar breytingar gengu til baka þegar hætt var að gefa virka efnið og þær sáust ekki hjá músnum og hundum. Coombs-neikvæð mismunandi stór rauð blóðkorn (anisocytosis) og afmynduð rauðkorn í blóði (poikilocytosis) sáust hjá rottum, en hvorki hjá músnum né hundum. Stækkuð miltu með traffrumnageri (histiocytosis) sáust hjá rottum en ekki hjá öðrum dýrategundum. Kólesteról í sermi jókst hjá nagdýrum en ekki í hundum, en aðeins í músnum varð aukning á þríglýseríðum.

Í *in vitro* rannsóknum kom fram 30% hömlun á einræktuðum kalíumgöngum mannshjarta (HERG) við mestu þéttni lopinavirs/ritonavirs sem rannsökuð var, sem hvað lopinavir varðar jafngildir 7-faldri heildarþéttni í plasma og 15-faldri hámarksþéttni óbundins lopinavirs í plasma, sem næst hjá mönnum við stærsta ráðlagðan skammt. Öfugt við þetta leiddi sambærileg þéttni lopinavirs/ritonavirs ekki til neinnar seinkunar á endurskautun í Purkinjeþráðum í hundshjarta. Lægri þéttni lopinavirs/ritonavirs leiddi ekki til marktækrar hömlunar á rafstraumi um kalíumgöng (HERG). Rannsóknir á dreifingu í vefi, sem gerðar voru í rottum, bentu ekki til þess að virka efnið safnist marktækt upp í hjarta. Eftir 72 klst. var AUC fyrir hjarta um það bil 50% af mældu AUC fyrir plasma. Þess vegna er réttmætt að gera ráð fyrir því að þéttni lopinavirs í hjarta sé ekki marktækt meiri en þéttni í plasma.

Hjá hundum hafa áberandi U bylgjur sést á hjartarafriti og verið tengdar lengdu PR bili og hægslætti. Talið er að þessi áhrif stafi af truflunum á söltum.

Klínískt mikilvægi þessara forklínísku upplýsinga er ekki þekkt en hins vegar er ekki unnt að útiloka hugsanleg áhrif þessa lyfs á mannshjartað (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8).

Hjá rottum komu fram eiturverkanir á fósturvísi og fóstur (missir allra fóstura, skertur lífvænleiki fóstura, skert fósturþyngd, aukin tíðni afbrigðileika í beinagrind) og eiturverkanir á þroska eftir fæðingu (aukinn ungasauði) við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móðurinni. Almenn (systemic) útsetning fyrir lopinaviri/ritonaviri við skammta sem ollu eiturverkunum á móðurina og skammta sem ollu eiturverkunum á þroska, var minni en sú útsetning sem að er stefnt við meðferð hjá mönnum.

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lopinavirs/ritonavirs í músum sýndu mítósuvaldandi hvötun lifraræxla, án eiturverkana á erfðafni, sem almennt er talin skipta litlu máli fyrir áhættu hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum leiddu engin slík áhrif í ljós. Lopinavir/ritonavir reyndist hvorki hafa í för með sér stökkbreytingar né litningaskemmdir í safni *in vitro* og *in vivo* prófa þar sem meðal annars var notað Ames sýklapróf fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (Ames bacterial reverse mutation assay), próf með eitilfrumum úr músum, músasmákjarnapróf og próf fyrir litningaskemmdum í eitilfrumum manna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylkin innihalda:

Olíusýra.

Própýlenglýkól.

Pólýoxýl 35 ricinusolía.

Hreinsað vatn.

Hylkin sjálf innihalda:

Matarlím.

Vatnsfrítt fljótandi sorbitól (blanda sorbitóls, anhýdríða sorbitóls og mannitóls).

Glýseról.

Títantvíoxíð (E171).

Sunset yellow (E110).

Í meðallagi langar keðjur þríglýseríða.

Lesítín.

Svart blek inniheldur:

Própýlenglýkól.

Svart járnnoxíð (E172).

Pólývínýlasetatþalat.

Pólýetýlenglýkól 400.

Ammoníumhýdroxíð.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsla eftir að pakking hefur verið tekin í notkun: Ef lyfið er geymt utan kælis má ekki geyma það við hærri hita en 25°C og farga á lyfjaleifum eftir 42 daga (6 vikur). Mælt er með því að skrifuð sé á pakkinguna dagsetningin þegar hún er tekin úr kæli.

Forðist að lyfið sé í of miklum hita.

6.5 Gerð fláts og innihald

Háþéttni pólýetýlen (HDPE) glös með loki úr pólýprópýleni. Í hverju glasi eru 90 hylki. Í hverri pakkningu eru 2 glös (180 hylki).

Þynnur úr pólývínýlklóríði (PVC) með bakhlið úr flúorófjöllíðþynnu í öskju sem inniheldur 36 hylki. Hver pakkning inniheldur 5 öskjur (180 hylki).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engar sérstakar leiðbeiningar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/001/IS
EU/1/01/172/002/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. mars 2001.
Dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 20. mars 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/YYYY}

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml mixtúra, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hverjir 5 ml af Kaletra mixtúru, lausn innihalda 400 mg af lopinaviri ásamt 100 mg af ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahlörvörfin (pharmacokinetic enhancer).

Hjálparefni:

Hverjir 5 ml innihalda 356,3 mg af etanól (42% v/v), 168,6 mg af frúktósaauðugu maís-sýrópi, 152,7 mg af própýlenglýkóli (sjá kafla 4.3), 10,2 mg af pólýoxýl 40 hertri ricinusolíu og 4,1 mg af kalíumasesúlfami (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Mixtúran er ljósgul til gyllt að lit.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kaletra er ætlað til meðferðar við HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og börnum eldri en 2 ára, samhliða öðrum andretroveirulyfjum.

Val á Kaletra til meðferðar hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem áður hafa notað proteasahemla, skal byggjast á einstaklingsbundnum næmisprófum og meðferðarsögu sjúklings (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun Kaletra skal vera bundin við lækna með reynslu af meðferð við HIV sýkingum.

Skammtar

Notkun handa fullorðnum og unglíngum: Ráðlagður skammtur af Kaletra er 5 ml af mixtúru (400/100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring með mat.

Notkun handa börnum (2 ára og eldri): Ráðlagður skammtur af Kaletra er 230/57,5 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring með mat, allt að hámarksskammti 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Ekki er víst að 230/57,5 mg/m² skammturinn nægi sumum börnum við samtímis notkun nevirapins eða efavirenz. Hjá þessum sjúklingum skal íhuga að auka skammtinn í 300/75 mg/m². Gefa á skammtinn með kvarðaðri inntökusprautu.

Mælt er með notkun mixtúrunnar handa börnum, til að fá sem nákvæmasta skömmtun á grundvelli líkamsyfirborðs. Ef hins vegar er talið nauðsynlegt að nota mjúku hylkin handa börnum skal gæta sérstakrar varúðar vegna þess að þegar þau eru notuð er ekki unnt að skammta lyfið eins nákvæmlega. Hjá börnum sem nota mjúku hylkin gæti því komið fram hærri þéttni (en slíku fylgir aukin hætta á eiturverkunum) eða ónóg þéttni (en slíku fylgir hætta á ófullnægjandi verkun). Af þessu leiðir að þegar

börnum eru gefin mjúku hylkin getur eftirlit með þéttni lyfsins verið gagnlegt til að tryggja viðeigandi þéttni lopinavirs hjá sérhverjum sjúklingi.

Leiðbeiningar um skammta handa börnum, fyrir skammtinn 230/57,5 mg/m²		
Líkamsyfirborð* (m²)	Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring (skammtur í mg)	Mjúk hylki gefin tvisvar sinnum á sólarhring (skammtur í mg)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)	Á ekki við.
0,40	1,2 ml (96/24 mg)	1 mjúkt hylki (133,3/33,3 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)	1 mjúkt hylki (133,3/33,3 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)	1 mjúkt hylki (133,3/33,3 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)	2 mjúk hylki (266,6/66,6 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)	2 mjúk hylki (266,6/66,6 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)	2 mjúk hylki (266,6/66,6 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)	2 mjúk hylki (266,6/66,6 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)	3 mjúk hylki (400/100 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)	3 mjúk hylki (400/100 mg)
1,75	5 ml (402,5/100,6 mg)	3 mjúk hylki (400/100 mg)

* Líkamsyfirborð má reikna út með eftirfarandi jöfnu

$$\text{Líkamsyfirborð (m}^2\text{)} = \sqrt{\text{hæð (cm)} \times \text{þyngd (kg)} / 3.600}$$

Börn yngri en 2 ára: Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Kaletra hjá börnum yngri en 2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Skert lifrarstarfsemi: Sést hefur um það bil 30% aukning á þéttni lopinavirs hjá HIV-sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, en ekki er gert ráð fyrir að þetta skipti klínísku máli (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar vegna sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má gefa Kaletra slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem úthreinsun lopinavirs og ritonavirs um nýru er óveruleg er hækkuð þéttni í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ólíkleg. Vegna þess að lopinavir og ritonavir eru mjög próteinbundin er ólíklegt að lyfin verði fjarlægð að einhverju marki með blóðskilun eða kviðskilun.

Lyfjagjöf

Kaletra er gefið til inntöku og á alltaf á taka inn með mat (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi.

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímans CYP3A. Ekki má nota Kaletra samhliða lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og aukin þéttni þeirra í plasma tengist alvarlegu og/eða lífshættulegu ástandi. Meðal þessara lyfja eru astemizol, terfenadin, midazolam til inntöku (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu), triazolam, cisaprid, pimozid, amiodaron, ergotalkalóíðar (t.d. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), lovastatin, simvastatin, sildenafil notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi (varðandi notkun sildenafil hjá sjúklingum með risvandamál sjá kafla 4.5) og vardenafil.

Á meðan ritonavir og lopinavir er notað má ekki nota jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, *Hypericum perforatum*) vegna hættu á lægri plasmabéttni og minni klínískri verkun lopinavirs og ritonavirs (sjá kafla 4.5).

Ekki má gefa Kaletra mixtúru börnum yngri en 2 ára, þunguðum konum, sjúklingum með lifrar- eða nýrnabilun og sjúklingum sem nota disulfiram eða metronidazol vegna hugsanlegrar hættu á eiturveikunum hjálparefnisins própýlenglýkóls (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með aðra sjúkdóma

Skert lifrarstarfsemi: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Kaletra hjá sjúklingum með verulega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Ekki má gefa Kaletra sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með langvarandi lifrabólgu B eða C sem eru í samsettri meðferð með andretroveirulyfjum eru í meiri hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir tengdar lifur. Ef jafnframt er um að ræða meðferð með veirulyfjum við lifrabólgu B eða C er vísað til viðeigandi upplýsinga um þau lyf.

Sjúklingar sem eru með skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvarandi lifrabólga, verða oftar fyrir truflunum á lifrarstarfsemi þegar þeir fá samsetta meðferð með andretroveirulyfjum og ætti að fylgjast með þeim í samræmi við viðurkenndar vinnureglur. Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarsjúkdóm hjá þessum sjúklingum ætti að íhuga að gera hlé á meðferð eða hætta henni alveg.

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem nýrnaútskilnaður lopinavirs og ritonavirs er óverulegur er ekki búist við aukinni þéttni í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að lopinavir og ritonavir eru mikið próteinbundin er ólíklegt að unnt sé að hreinsa þau út svo neinu nemi með blóðskilun eða kviðskilun.

Dreyrasýki: Greint hefur verið frá auknum blæðingum, þar á meðal sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B sem eru meðhöndlaðir með proteasahemlum. Sumum þessara sjúklinga var gefinn viðbótarskammtur af storkuþætti VIII. Í meira en helmingi þeirra tilvika sem greint hefur verið frá var meðferð með proteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju ef henni hafði verið hætt. Því hefur verið haldið fram að orsakatengsl séu fyrir hendi, enda þótt ekki hafi verið skýrt með hvaða hætti þetta gerist. Því skal vara sjúklinga með dreyrasýki við því að blæðingar geti hugsanlega aukist.

Aukin blóðfita

Meðferð með Kaletra hefur leitt til aukinnar þéttni heildarkólesteróls og þríglýseríða og hefur aukningin stundum verið umtalsverð. Mæla skal þríglýseríð og kólesteról áður en meðferð með Kaletra hefst og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með há upphafsgildi og með sögu um blóðfitusjúkdóma. Meðhöndla á blóðfitusjúkdóma eftir því sem við á klínískt (sjá einnig kafla 4.5 hvað varðar frekari upplýsingar um hugsanlegar milli-verkanir við HMG-CoA reductasahemla).

Brisbólga

Skýrt hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem fá Kaletra, þar á meðal hjá þeim sem fengu blóðþríglýseríðahækkun. Oftast höfðu sjúklingarnir sögu um brisbólgu og/eða voru samhliða í meðferð með öðrum lyfjum sem tengd hafa verið brisbólgu. Umtalsverð aukning þríglýseríða er áhættuþáttur í myndun brisbólgu. Sjúklingar með langt genginn HIV sjúkdóm kunna að vera í hættu hvað varðar aukningu þríglýseríða og brisbólgu.

Íhuga skal brisbólgu ef klínísk einkenni (ógleði, uppköst, kviðverkir) eða óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum (til dæmis aukning á lipasa eða amylasa í sermi) sem benda til brisbólgu koma fram.

Leggja skal mat á sjúklinga sem þessar vísbendingar eða einkenni koma fram hjá og hætta skal meðferð með Kaletra ef brisbólga greinist (sjá kafla 4.8).

Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá nýrri sykursýki, blóðsykurshækkun eða versnun sykursýki sem var til staðar, hjá sjúklingum sem nota proteasahemla. Hjá sumum þeirra var blóðsykurshækkunin alvarleg og í sumum tilvikum varð einnig ketonblóðsýring. Heilsufarsástand margra sjúklinganna gat truflað þessa mynd og í sumum tilvikum var um að ræða meðferð með lyfjum sem tengd hafa verið myndun á sykursýki eða blóðsykurshækkun.

Endurdreifing líkamsfitu og efnaskiptatruflanir

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (fitukyrkingur (lipodystrophy)) hjá HIV sjúklingum. Enn sem komið er liggur ekki fyrir hverjar langtíma afleiðingar þessara verkana kunna að vera. Þekking á orsökum eru ófullnægjandi. Kenning um tengsl milli fitu- hnútafjölda á innvflum (visceral lipomatosis) og proteasahemla og fitukyrkings og núklesíð bakritahemla hefur verið sett fram. Aukin hætta á fitukyrkingi hefur verið tengd einstaklingsbundnum þáttum eins og hærri aldri og lyfjatengdum þáttum eins og aukinni meðferðarlengd með andretro- veirulyfjum og tengdum efnaskiptatruflunum. Við klíniska skoðun ætti að leggja mat á sýnilegar vísbendingar um endurdreifingu líkamsfitu. Íhuga skal mælingar á fitu í sermi og blóðsykri við föstu. Meðhöndla á blóðfituraskanir svo sem klínískt á við (sjá kafla 4.8).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reactivation syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretroveiru- meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretroveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytomegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmis- bæling, hár líkamspyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Lenging á PR bili

Lopinavir/ritonavir hefur valdið smávægilegri einkennalausri lengingu á PR bili hjá sumum heilbrigðum fullorðnum notendum. Hjá sjúklingum sem taka lopinavir/ritonavir hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um annarrar og þriðju gráðu gáttasleglarof (AV block) hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma og leiðnitruflanir sem voru til staðar áður eða hjá sjúklingum sem taka lyf sem þekkt er að valda lengingu á PR bili (eins og verapamil eða atazanavir). Nota skal Kaletra með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Milliverkanir við lyf

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímans CYP3A. Líklegt er að Kaletra auki plasmáþéttni lyfja sem aðallega umbrotna fyrir tilstilli CYP3A. Þessi aukna plasma- þéttni lyfja sem notuð eru samhliða, gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliða notkun Kaletra með atorvastatini er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastarins er talin bráðnauðsynleg á að nota lægstu mögulega skammta af atorvastatini og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi. Einnig skal sýna varúð og íhuga minni skammta ef Kaletra er notað samhliða rosuvastatini. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin (sjá kafla 4.5).

PDE5 hemlar: Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafili eða tadalafil er ávísað til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Kaletra. Samhliða notkun Kaletra og þessara lyfja er líkleg til að hækka þéttni þeirra umtalsvert og getur valdið tengdum aukaverkunum eins og lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og langvarandi stinningu (sjá kafla 4.5). Ekki má nota vardenafil og lopinavir/ritonavir samhliða (sjá kafla 4.3). Ekki má nota sildenafil til meðferðar á lungnaháþrýstingi og Kaletra samhliða (sjá kafla 4.3).

Sýna skal sérstaka varúð þegar ávísað er Kaletra og lyfjum sem vitað er að geta valdið lengingu QT-bils, til dæmis: Clorfeniramin, kinidin, erytromycin og claritromycin. Kaletra gæti vissulega aukið þéttni þessara lyfja við samhliða notkun og það getur leitt til aukningar á aukaverkunum þeirra á hjarta. Í forklínískum rannsóknum á Kaletra var greint frá aukaverkunum á hjarta; því er ekki enn unnt að útiloka hugsanleg áhrif Kaletra á hjarta (sjá kafla 4.8 og 5.3).

Ekki er ráðlagt að nota rifampicin samhliða Kaletra. Rifampicin notað samhliða Kaletra getur valdið mikið minnkaðri þéttni lopinavirs sem þar með getur dregið marktækt úr verkun lopinavirs. Þegar notaður er stærri skammtur af Kaletra má vera að fullnægjandi útsetning fyrir lopinaviri/ritanoviri náist, en því fylgir aukin hættan á eitrun í lifur og meltingarfærum. Því skal forðast að nota þessi lyf samhliða nema það sé talið mjög nauðsynlegt (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun Kaletra og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á altækum barkstera-áhrifum, að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Annað

Hjá sjúklingum sem nota mixtúruna, einkum þeim sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða með skerta getu til að umbrjóta própýlenglýkól (t.d. þeir sem eru af asísku bergi brotnir), skal fylgjast með aukaverkunum sem hugsanlega geta tengst eiturverkunum própýlenglýkóls (þ.e. flog (seizures), stjarfi (stupor), hraðsláttur, ofosmósupéttni (hyperosmolarity), mjólkursýrublóðsýring, eiturverkanir á nýru og blóðlýsa (haemolysis)) (sjá kafla 4.3).

Kaletra lækna hvorki HIV sýkingu né AIDS. Hættan á að aðrir smitist af HIV við kynmök eða blóðblöndun er enn til staðar þó að Kaletra sé tekið. Beita skal viðeigandi varúðarráðstöfunum. Þeir sem nota Kaletra geta eigi að síður fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV sjúkdómi og AIDS.

Auk própýlenglýkóls, svo sem að framan greinir, inniheldur Kaletra mixtúra einnig etanól (42% v/v) sem getur hugsanlega verið skaðlegt þeim sem eru með lifrarsjúkdóm, áfengissýki, flogaveiki, heilaskaða eða heilasjúkdóm, sem og þunguðum konum og börnum. Það getur dregið úr eða aukið áhrif annarra lyfja. Kaletra mixtúra inniheldur allt að 0,8 g af ávaxtasykri (frúktósa) í hverjum skammti þegar hún er notuð í samræmi við skammtaráðleggingar. Hún hentar því hugsanlega ekki þeim sem eru með arfgengt frúktósaóþjól. Kaletra mixtúra inniheldur allt að 0,3 g af glýseróli í hverjum skammti. Aðeins við stóra skammta, sem teknir eru inn fyrir slysi, getur það valdið höfuðverk og meltingaróþægindum. Ennfremur er það aðeins við stóra skammta, sem teknir eru inn fyrir slysi, sem pólyoxýl 40 hert ricinusolía og kalíum, sem eru í Kaletra mixtúru, geta valdið meltingaróþægindum. Vara á þá sjúklinga við sem eru á kalíumsnauðu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímsins CYP3A *in vitro*. Samhliða notkun Kaletra og lyfja sem einkum umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur leitt til aukinnar

plasmaþéttni hinna síðarnefndu, sem gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir. Við klínískt marktæka þéttni hamlar Kaletra ekki CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 og CYP1A2 (sjá kafla 4.3).

Sýnt hefur verið fram á að *in vivo* hvetur Kaletra eigið umbrot og eykur umbrot sumra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma (þ.m.t. CYP2C9 og CYP2C19) og með glúkúrontengingu. Þetta getur leitt til minnkaðrar plasmaþéttni og hugsanlega minnkaðrar verkunar lyfja sem notuð eru samhliða.

Í kafla 4.3 eru talin upp lyf sem um gildir að notkun þeirra er sérstök frábending vegna þess að gert er ráð fyrir mikilvirkum milliverkunum og möguleika á alvarlegum aukaverkunum.

Þekktar og mögulegar milliverkanir við valin andretróveirulyf og önnur lyf eru taldar upp í töflunni hér á eftir.

Milliverkanatafla

Milliverkanir milli Kaletra og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflunni hér á eftir (aukning er sýnd sem „↑“, minnkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“).

Rannsóknir sem lýst er hér á eftir hafa, nema annað sé tekið fram, verið gerðar með ráðlögðum skömmtum af lopinavir/ritonavir (þ.e. 400/100 mg tvisvar á sólarhring).

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Kaletra
Andretróveirulyf		
Núkleósíð/Núkleótíð bakritahemlar (NRTI)		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Abacavir, zidovudin	Abacavir, zidovudin: Þéttni getur minnkað af völdum aukinnar glúkúrontengingar vegna Kaletra.	Klínískt mikilvægi minni þéttni abacavirs og zidovudins er ekki þekkt.
Tenofovir, 300 mg einu sinni á sólarhring	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta. Aukin þéttni tenofovirs gæti aukið á aukaverkanir tenofovirs, þ.m.t. nýrnaraskanir.
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)		
Efavirenz, 600 mg einu sinni á sólarhring	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Auka á skammta af Kaletra töflum í 500/125 mg tvisvar á sólarhring þegar lyfið er gefið með efavirensi.
Efavirenz, 600 mg einu sinni á sólarhring (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg tvisvar á sólarhring)	Lopinavir: ↔ (Sambærilegt við 400/100 mg tvisvar á sólarhring gefið eitt og sér)	
Nevirapin, 200 mg tvisvar á sólarhring	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19%	Auka á skammta af Kaletra töflum í 500/125 mg tvisvar á sólarhring þegar lyfið er gefið

	C_{\min} : ↓ 51%	með nevirapini.
<i>Samhliða notkun með öðrum HIV proteasahemlum (PI)</i> Samkvæmt <u>núgildandi leiðbeiningum um meðferð er samsett meðferð með proteasa hemlum yfirleitt ekki ráðlögð.</u>		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring) eða Fosamprenavir (1400 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg tvisvar á sólarhring)	Fosamprenavir: Þéttni amprenavirs er umtalsvert minni.	Samhliða notkun hækkaðra skammta af fosamprenaviri (1400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) með lopinaviri/ritonaviri (533/133 mg tvisvar sinnum á sólarhring) fyrir sjúklinga sem áður hafa notað proteasahemla leiddi til hærri tíðni aukaverkana frá meltingarvegi og hækkunar á þríglyseríðum með samsettu meðferðinni án hækkunar á veirufræðilegri virkni samanborið við venjulega skammta af fosamprenaviri/ritonaviri. Samhliða notkun þessara lyfja er ekki ráðlögð.
Indinavir, 600 mg tvisvar á sólarhring	Indinavir: AUC: ↔ C_{\min} : ↑ 3,5-falt C_{\max} : ↓ (Sambærilegt við indinavir 800 mg þrisvar á sólarhring, eitt og sér) Lopinavir: ↔ (miðað við fyrirbyggjandi gögn)	Hæfilegir skammtar fyrir þessa samsetningu hafa ekki verið ákvarðaðir hvað öryggi og verkun varðar.
Nelfinavir	Lopinavir: Þéttni ↓	Hæfilegir skammtar fyrir þessa samsetningu hafa ekki verið ákvarðaðir hvað öryggi og verkun varðar.
Saquinavir 1000 mg tvisvar á sólarhring	Saquinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg tvisvar á sólarhring)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{\min} : ↓ 47% C_{\max} : ↓ 70%	Samhliða notkun þessara lyfja er ekki ráðlögð.
<i>Lyf sem draga úr magasýru</i>		
Omeprazol (40 mg einu sinni á sólarhring)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Ranitidin (150 mg stakur skammtur)	Ranitidin: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
<i>Verkjalyf</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Aukin hættu á aukaverkunum (öndunarbæling, slæving) vegna hærri plasmaþéttni af völdum CYP3A4 hömlunar vegna Kaletra	Ráðlagt er að fylgjast náið með aukaverkunum (sérstaklega öndunarbælingu en einnig slævingu) þegar fentanyl er gefið samhliða Kaletra.
<i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>		
Digoxin	Digoxin: Vera má að plasmaþéttni digoxins aukist vegna P-glykoprótein hömlunar Kaletra. Vera má að	Gæta skal varúðar og fylgjast með þéttni digoxins, ef slíkt er unnt, ef Kaletra er notað samhliða digoxini. Gæta skal sérstakrar

	það dragi úr hækkaðri þéttni digoxins með tímanum, eftir því sem virkjun Pgp kemur fram.	varúðar þegar Kaletra er ávísað sjúklingum sem nota digoxin, því gert er ráð fyrir að skjót hömlun ritonavirs á Pgp auki þéttni digoxins marktækt. Þegar notkun digoxins hefst hjá sjúklingum sem nota Kaletra leiðir það líklega til minni hækkunar en búist er við á þéttni digoxins.
Bepriðil, lidocain til almennrar notkunar (systemic) og kinidín	Bepriðil, lidocain til almennrar notkunar, kinidín: Þéttni getur aukist þegar gefið samhliða Kaletra.	Gæta skal varúðar og fylgjast með þéttni lyfs ef slíkt er unnt.
<i>Sýklalyf</i>		
Claritromycin	Claritromycin: Búist er við hóflegri aukningu á AUC fyrir claritromycin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (CrCL<30ml/mín) skal íhuga að minnka skammt claritromycins (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar claritromycin ásamt Kaletra er gefið sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.
<i>Krabbameinslyf</i>		
Flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, vincristín, vinblastín	Flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristín og vinblastín: Hætta á auknum aukaverkunum vegna hærri sermisþéttni af völdum CYP3A4 hömlunar vegna Kaletra.	Náið eftirlit með þoli á þessum krabbameinslyfjum.
<i>Segavarnarlyf</i>		
Warfarín	Warfarín: Þéttni warfaríns getur breyst við samhliða notkun með Kaletra vegna CYP2C9 örvunar.	Mælt er með því að fylgst sé með INR (international normalised ratio).
<i>Flogaveikilyf</i>		
Fenytoín	Fenytoín: Þéttni við jafnvægi var í meðallagi mikið lækkuð af völdum CYP2C9 og CYP2C19 örvunar vegna Kaletra. Lopinavír: Þéttni er minni af völdum CYP3A örvunar vegna fenytoíns.	Gæta skal varúðar þegar fenytoín er gefið samhliða Kaletra. Fylgjast skal með þéttni fenytoíns þegar það er notað samhliða lopinavíri/ritonavíri. Við samhliða gjöf með fenytoíni má búast við að hækka þurfi skammta af Kaletra. Aðlögun skammta hefur ekki verið klínískt metin.
Carbamazepín og fenobarbítal	Carbamazepín: Sermisþéttni getur aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra. Lopinavír: Þéttni getur minnkað vegna CYP3A örvunar af völdum carbamazepíns og fenobarbitals.	Gæta skal varúðar þegar carbamazepín eða fenobarbítal er gefið samhliða Kaletra. Fylgjast skal með þéttni carbamazepíns og fenobarbitals þegar þau eru notuð samhliða lopinavíri/ritonavíri.

		Við samhliða gjöf með carbamazepini eða fenobarbitali má búast við að hækka þurfi skammta af Kaletra. Aðlögun skammta hefur ekki verið klínískt metin.
<i>Punglyndislyf og kvíðastillandi lyf</i>		
Trazodon stakur skammtur (Ritonavir, 200 mg tvisvar á sólarhring)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-falt Aukaverkanirnar ógleði, sundl, lágþrýstingur og yfirlið hafa sést við samhliða notkun trazodons og ritonavirs.	Ekki er þekkt hvort samsetningin lopinavir/ritonavir hefur í för með sér svipaða aukningu á útsetningu fyrir trazodoni. Gæta skal varúðar við samhliða notkun þessara lyfja og íhuga minni skammt trazodons.
<i>Sveppalyf</i>		
Ketoconazol og itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Þéttni í sermi getur aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Ekki er mælt með notkun stórra skammta af ketoconazoli og itraconazoli (> 200 mg/sólarhring).
Voriconazol	Voriconazol: Þéttni getur verið minni.	Forðast skal samhliða notkun voriconazols og lítilla skammta af ritonaviri (100 mg tvisvar á sólarhring), þ.e. sá skammtur sem Kaletra inniheldur, nema mat á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun voriconazols.
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
Rifabutin, 150 mg einu sinni á sólarhring	Rifabutin (virka efnið sjálft og virka 25-O-desasetýl umbrotsefnið): AUC: ↑ 5,7-falt C _{max} : ↑ 3,5-falt	Á grundvelli þessara upplýsinga er mælt með því að skammtur rifabutins sé minnkaður um 75% (þ.e. 150 mg annan hvorn dag eða 3 sinnum í viku) við samhliða notkun með Kaletra. Frekari skammtaminnkunar kann að vera þörf.
Rifampicin	Lopinavir: Mikið minnkuð þéttni lopinavirs getur komið fram af völdum CYP3A örvunar vegna rifampicins.	Ekki er ráðlagt að nota rifampicin samhliða Kaletra því minnkuð þéttni lopinavirs getur dregið marktækt úr verkun lopinavirs. Með því að breyta skammti Kaletra í 400 mg/400 mg (þ.e. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) tvisvar sinnum á sólarhring má bæta upp fyrir hvetjandi áhrif rifampicins á CYP 3A4. Slík skammtabreyting getur þó tengst hækkun á ALT/AST og aukinni hættu á meltingarfæra-röskunum. Því skal forðast að nota þessi lyf samhliða nema það sé talið mjög nauðsynlegt. Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota þessi lyf samhliða má nota Kaletra skammtinn 400 mg/400 mg tvisvar sinnum á sólarhring

		samhliða rifampicini, undir nánu eftirliti með tilliti til öryggis og verkunar. Kaletra skammtinn skal auka smám saman, en einungis eftir að meðferð með rifampicini hefur verið hafin (sjá kafla 4.4).
<i>Benzodiazepin</i>		
Midazolam	Midazolam til inntöku: AUC: ↑ 13-falt Midazolam gefið í æð: AUC: ↑ 4-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra	Kaletra má ekki nota samhliða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar við samhliða notkun Kaletra og midazolams sem gefið er í æð. Ef Kaletra er notað samhliða midazolami sem gefið er í æð skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira midazolam en stakur skammtur.
<i>Kalsíumgangalokar</i>		
Felodipin, nifedipin og nicardipin	Felodipin, nifedipin, nicardipin: Þéttni getur verkið aukin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Klínískt eftirlit með verkun og aukaverkunum er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða Kaletra.
<i>Barksterar</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Þéttni getur verið minni af völdum CYP3A örvunar vegna dexamethasons.	Klínískt eftirlit með veiruhemjandi virkni er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða Kaletra.
Fluticasonpropionat, 50 µg í nef 4 sinnum á sólarhring (100 mg ritonavir tvisvar á sólarhring)	Fluticasonpropionat: Þéttni í plasma ↑ Kortisol gildi ↓ 86%	Búast má við meiri áhrifum þegar fluticasonpropionat er gefið til innöndunar. Greint hefur verið frá almennri (systemic) barksteraverkun, þ.m.t. Cushingsheilkenni og bælingu nýrnahetna, hjá sjúklingum sem nota ritonavir og fluticasonpropionat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef. Þetta gæti einnig gerst við notkun annarra barkstera sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A, t.d. budesonið. Þar af leiðir er ekki mælt með samhliða notkun Kaletra og þessara sykurstera, nema hugsanlegur ávinningur meðferðar vegi þyngra en áhætta af almennri barksteraverkun (sjá kafla 4.4). Íhuga skal að minnka skammt sykurstera og fylgjast náið með staðbundum og almennum áhrifum eða skipta yfir

		í sykursteru sem ekki er hvarfefni CYP3A4 (t.d. beclometason). Ennfremur kann svo að vera að ef hætta á notkun sykursteru þá verði slíkt að gerast smám saman á löngum tíma.
<i>Lyf við ristruflunum, fosfodiesterasahemlar(PDE5)</i>		
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafili eða tadalafil er ávísað sjúklingum sem nota Kaletra og auka skal eftirlit með aukaverkunum þ.m.t.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	lágþrýstingur, yfirlíð, sjónbreytingar og langvarandi stinnging (sjá kafla 4.4). Við samhliða notkun með Kaletra mega sildenafil skammtar ekki vera hærri en 25 mg á 48 klst og tadalafil skammtar mega ekki vera hærri en 10 mg á hverjum 72 klst. Ekki má nota Kaletra samhliða sildenafil til meðferðar á lungnaháþrýstingi (sjá kafla 4.3).
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Ekki má nota vardenafil samhliða Kaletra (sjá kafla 4.3).
<i>Náttúrulyf</i>		
Jóhannesarjurt (St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Þéttni getur verið minni af völdum CYP3A örvunar vegna náttúrulyfsins jóhannesarjurtar.	Ekki má nota jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt, samhliða lopinaviri og ritonaviri. Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að þéttni lopinavirs og ritonavirs aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Vera má að breyta þurfi skammti Kaletra. Örvandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt (sjá kafla 4.3). Öruggt er því að hefja notkun Kaletra 2 vikum eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt.
<i>Ónæmisbælandi lyf</i>		
Ciclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Þéttni getur verið aukin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Mælt er með tíðari mælingum á þéttni, þar til plasmabéttni þessara lyfja hefur náð jafnvægi.
<i>Blóðfitulækkandi lyf</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Umtalsvert aukin plasmabéttni af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Vegna þess að aukin þéttni HMG-CoA reductasahemla getur leitt til vöðvakvilla (myopathy), þar með talið rákvöðvalýsu

		(rhabdomyolysis), má ekki nota þessi lyf samhliða Kaletra (sjá kafla 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-falt C _{max} : ↑ 4,7-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Notkun Kaletra samhliða atorvastatini er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastatins er álitin bráðnaúðsynleg skal nota minnsta mögulega skammt af atorvastatini og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi (sjá kafla 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg einu sinni á sólarhring	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-falt C _{max} : ↑ 5-falt Þó að rosuvastatin sé lítið umbrotið af CYP3A4, sást hækkun á plasmabéttni þess. Verkunarmáti þessarar milliverkunar getur verið af völdum hömlunar á flutningspróteinum.	Gæta skal varúðar og íhuga að minnka skammta þegar Kaletra er notað samhliða rosuvastatini (sjá kafla 4.4).
Fluvastatin eða pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ekki er að vænta klínískt mikilvægra milliverkana. Pravastatin er ekki umbrotið af CYP450. Fluvastatin er að hluta umbrotið af CYP2C9.	Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin.
<i>Ópíóíðar</i>		
Buprenorphin 16 mg einu sinni á sólarhring	Buprenorphin: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Metadon	Metadon: ↓	Mælt er með því að fylgst sé með plasmabéttni metadons.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Etinyl estradiol	Etinyl estradiol: ↓	Ef Kaletra er notað samhliða getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda etinyl estradiol (hvaða lyfjaform sem um er að ræða; t.d. lyfjaform til inntöku eða forðaplástrar) verður að nota viðbótar getnaðarvarnir.
<i>Lyf til að hætta reykingum</i>		
Bupropion	Bupropion og virka umbrotsefni þess, hydroxybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50% Þessi áhrif geta verið vegna örvunar á umbroti bupropions.	Ef samhliða notkun lopinavirs/ritonavirs og bupropions er óhjákvæmileg skal viðhafa nákvæmt klínískt eftirlit með virkni bupropions, án þess að nota hærri skammta en ráðlagðir eru, þrátt fyrir þessa örvun.
<i>Önnur lyf</i>		
Á grundvelli þekktra umbrota er ekki gert ráð fyrir að Kaletra hafi klínískt marktækar milliverkanir við dapson, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromycin eða fluconazol.		

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Kaletra hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt. Ekki skal nota Kaletra á meðgöngu nema slíks sé brýn þörf.

Brjóstgjöf

Rannsóknir á rottum leiddu í ljós að lopinavir skilst út í mjólk. Ekki er vitað hvort þetta lyf skilst út í brjóstamjólk. Til að komast hjá því að smita brjóstmylking ættu HIV-sýktar konur ekki undir neinum kringumstæðum að hafa barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Upplýsa á sjúklinga um að greint hefur verið frá ógleði meðan á meðferð með Kaletra stendur (sjá kafla 4.8).

Kaletra mixtúra inniheldur um það bil 42% v/v etanól.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggisþáttum

Öryggi Kaletra hefur verið rannsakað hjá fleiri en 2600 sjúklingum í II.-IV. stigs klínískum rannsóknum, þar sem fleiri en 700 hafa fengið skammtinn 800/200 mg (6 hylki eða 4 töflur) einu sinni á sólarhring. Í sumum rannsóknum var Kaletra notað samhliða efavirensi eða nevirapini, ásamt núkleósíð bakritahemlum.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við meðferð með Kaletra meðan á klínískum rannsóknum stóð var niðurgangur, ógleði, uppköst, blóðþríglyseríðahækkun og blóðkólesterólhækkun. Niðurgangur, ógleði og uppköst geta komið fram í upphafi meðferðar en blóðþríglyseríðahækkun og blóðkólesterólhækkun geta komið síðar. Aukaverkanir af völdum meðferðar leiddu til þess að 7% þátttakenda hættu þátttöku í II.-IV. stigs rannsóknum.

Mikilvægt er að hafa í huga að greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem nota Kaletra, þar á meðal hjá þeim sem fengu blóðþríglyseríðahækkun. Ennfremur hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum um lengingu PR-bils við meðferð með Kaletra (sjá kafla 4.4).

b. Samantekt á aukaverkunum í töflu

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á barnsaldri:

Eftirfarandi atriði hafa verið skilgreind sem aukaverkanir. Tíðniflokkunin nær til allra skráðra í meðallagi alvarlegra til alvarlegra aukaverkana, óháð einstaklingsbundnu orsakasamhengi. Aukaverkunum er raðað í samræmi við líffæraflokka. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Atriði skráð með tíðni „ekki þekkt“ hafa komið fram eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar Algengar	Sýkingar í efri öndunarvegi Sýkingar í neðri öndunarvegi, húðsýkingar eins og húðbeðsbólga (cellulitis), hársliðursbólga og graftarkýli
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, eitlastækkanir
Ónæmiskerfi	Algengar Sjaldgæfar	Ofnæmi þ.m.t. ofsakláði og ofsabjúgur Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reconstitution syndrome)
Innkirtlar	Sjaldgæfar	Kynkirtlavanseyting
Efnaskipti og næring	Algengar Sjaldgæfar	Sjúkdómar tengdir blóðsykri þ.m.t. sykursýki, aukning þríglyseríða í blóði, aukið kólesteról í blóði, þyngdartap, minnkuð matarlyst Þyngdaraukning, aukin matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar Sjaldgæfar	Kviði Óeðlilegar draumfarir, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur (þ.m.t. mígreni), taugakvilli (þ.m.t. útlægur taugakvilli), sundl, svefnleysi Heilablóðfall, krampar, truflað bragðskyn, bragðskynsmissir, skjálfti
Augu	Sjaldgæfar	Sjónskerðing
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum, svimi
Hjarta	Sjaldgæfar	Æðakölkun eins og hjartadrep, gáttasleglarof, vanstarfsemi þríblöðkuloku
Æðar	Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur Segamyndun í djúplægum bláæðum
Meltingarfæri	Mjög algengar Algengar Sjaldgæfar	Niðurgangur, ógleði Brisbólga ¹ , uppköst, vélindabakflæði, maga- og garnabólga og ristilbólga, kviðverkur (ofarlega og neðarlega), þaninn kviður, meltingartruflun, gyllinæð, uppbemba Blæðingar í meltingarvegi þ.m.t. sár í meltingarvegi, skeifugarnarbólga, magabólga og blæðing frá endaparmi, munnbólga og sár í munni, lausheldni hægða, hægðatregða, munnþurrkur
Lifur og gall	Algengar Sjaldgæfar	Lifrabólga þ.m.t. hækkun á AST, ALT og GGT Fituhrörnun lifrar, lifrarstækkun, gallgangabólga, aukning á gallrauða í blóði

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
	Tíðni ekki þekkt	Gula
Húð og undirhúð	Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Myndun fitukyrkinga þ.m.t. fiturýrnun í andliti, útbrot þ.m.t. dröfnuörðuútbrot, húðbólga/útbrot þ.m.t. exem og flösu húðbólga, nætursviti, kláði Hárlos, háræðabólga, æðabólga Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar Sjaldgæfar	Vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi þ.m.t. liðverkir og bakverkur, vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar Rákvöðvalýsa, beindrep
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Kreatínín úthreinsun minnkuð, nýrnabólga, blóð í þvagi
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Ristruflanir, truflanir á tíðablæðingum, tíðateppa, asatíðir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta þ.m.t þróttleysi

¹ Sjá kafla 4.4: Brisbólga og blóðfita

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá Cushings heilkenni hjá sjúklingum sem taka ritonavir og fluticasonpropionat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef; þetta gæti einnig komið fram með öðrum barksterum sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A umbrotsleiðarinnar t.d. budesonid (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Greint hefur verið frá hækkun á kreatínínasa (CK), vöðvaverkjum, vöðvabólgu (myositis) og stöku sinnum rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) í tengslum við proteasahemla, einkum við samhliða notkun nukleósíð bakritahemla.

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (fitukyrkingur) hjá HIV sjúklingum, þar á meðal rýrnun á fitulagi undir húð á útlimum og í andliti, aukinni kviðfitu og fitu á innyflum, brjóstastækkun og fitusöfnun aftan á hálsi (buffalo hump).

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur einnig verið tengd truflunum á efnaskiptum, t.d. blóð-þríglýseríðahækkun, blóðkólesterólhækkun, insúlínþoli, blóðsykurshækkun og aukinni mjólkursýru í blóði (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretroveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretroveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

d. Börn

Hjá börnum 2 ára og eldri er öryggi við notkun svipað og fyrir fullorðna (sjá töflu í hluta b).

4.9 Ofskömmun

Fram til þessa liggur takmörkuð reynsla fyrir af bráðri ofskömmun með Kaletra hjá mönnum.

Klínískar vísbendingar aukaverkana sem sést hafa hjá hundum eru m.a. aukið munnvatnsrennsli, uppköst og niðurgangur/óeðlilegar hægðir. Vísbendingar um eiturvekanir sem sést hafa hjá músum, rottum eða hundum eru meðal annars minnkuð virkni, óreglulegar hreyfingar, megrun, ofþornun og skjálfti.

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun með Kaletra. Meðferð á ofskömmun með Kaletra á að vera almenn stuðningsmeðferð, þar sem meðal annars er fylgst með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings. Ef við á skal fjarlægja það af virka efninu sem ekki hefur frásogast, með því að framkalla uppköst eða með magaskolun. Einnig má gefa lyfjakol til að hjálpa til við að fjarlægja það af virka efninu sem ekki hefur frásogast. Þar sem Kaletra er mikið próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja virka efnið svo nokkru nemi með himnuskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, próteasahemlar, ATC flokkur: J05AE06.

Verkunarmáti: Það er lopinavir sem veldur veiruhemjandi (antiviral) verkun Kaletra. Lopinavir er HIV-1 og HIV-2 proteasahemill. Hömlun á HIV proteasa kemur í veg fyrir klofning á *gag-pol* fjölpróteininu og leiðir þannig til myndunar óproskaðra veira sem ekki valda sýkingu.

Áhrif á hjartalínurit: Í slembaðri, víxlaðri samanburðarrannsókn (moxifloxacin 400 mg einu sinni á sólarhring) með lyfleysu á 39 heilbrigðum fullorðnum með 10 mælingar á 12 klukkustundum á degi 3 var QTcF bil metið. Meðaltalshámark (95% efra öryggisbil) breytinga á QTcF bili miðað við lyfleysu var 3,6 (6,3) fyrir 400/100 mg tvisvar á sólarhring og 13,1 (15,8) fyrir háskammta 800/200 mg tvisvar á sólarhring af lopinaviri/ritonaviri. Aukning á QRS bili úr 6 ms í 9,5 ms við háskammta lopinavir/ritonavir (800/200 mg tvisvar á sólarhring) stuðlar að lengingu á QT bili. Báðar skammtastærðirnar sýndu útsetningu á degi 3 sem var u.þ.b. 1,5 og 3svar sinnum hærrí en það sem sást við ráðlagða skammta lopinavir/ritonavir einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring við jafnvægi. Enginn þátttakenda fékk lengingu á QTcF um ≥ 60 msek frá upphafsgildi eða QTcF bil sem fór yfir 500 msek sem er mögulegur klínískur viðmiðunarþröskuldur.

Smávægileg lenging PR bills sást einnig hjá þátttakendum sem fengu lopinavir/ritonavir í sömu rannsókn á degi 3. Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi á PR bili voru frá 11,6 ms til 24,4 ms á 12 klukkustunda bili eftir skammt. Hámarks PR bil var 286 msek og annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof (heart block) sást ekki (sjá kafla 4.4)

Veiruhemjandi virkni in vitro: Veiruhemjandi virkni lopinavirs *in vitro* gegn rannsóknastofu- og klínískum HIV stofnum var metin í nýsýktum eartilfrumulínum annars vegar og hins vegar í útlægum blóðeartilfrumum. Þar sem sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs gegn fimm mismunandi HIV-1 rannsóknastofustofnum að meðaltali 19 nM. Þar sem 50% sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs gegn HIV-1_{IIIB} í MT4 frumum að meðaltali 17 nM en 102 nM þegar 50% sermi úr mönnum var til staðar. Þegar sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs 6,5 nM að meðaltali gegn nokkrum HIV-1 klínískum stofnum.

Ónæmi

In vitro val á ónæmi:

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir lopinaviri hafa verið valdir (selected) *in vitro*. HIV-1 hefur verið raðræktaður *in vitro* með lopinaviri einu sér og með lopinaviri að viðbættu ritonaviri í styrkleikahlutföllum sem svara til þeirra plasmabéttnihlutfalla sem sjást meðan á Kaletra meðferð stendur. Arfgerðar- (genotypic) og svipgerðargreiningar (phenotypic) á veirum sem útvaldar voru úr þessum raðræktunum (passages) benda til þess að ritonavir, í þessum styrkleikahlutföllum, hafi ekki mælanleg áhrif á val veira sem eru ónæmar fyrir lopinaviri. Á heildina litið benda *in vitro* sérkenni svipgerðarkrossónæmis milli lopinavirs og annarra proteasahemla til þess að minnkað næmi fyrir lopinaviri sé í nánu samhengi við minnkað næmi fyrir ritonaviri og indinaviri, en sé ekki í nánu samhengi við minnkað næmi fyrir amprenaviri, saquinaviri og nelfinaviri.

Greining á ónæmi hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður notað andretroveirulyf:

Í klínískum rannsóknum þar sem takmarkaður fjöldi af veirustofnum var rannsakaður hefur val á ónæmi fyrir lopinaviri ekki sést hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður notað andretroveirulyf án marktæks ónæmis fyrir proteasahemlum við upphaf rannsókna. Sjá nánar í ítarlegri lýsingu á klínísku rannsóknunum.

Greining á ónæmi hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með proteasahemli

Val á ónæmi fyrir lopinaviri hjá sjúklingum sem um gildir að fyrri meðferð með proteasahemli virkaði ekki, einkenndist af greiningu á raðstofnum (analysing of the longitudinal isolates) frá 19 sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með proteasahemli í tveimur II. stigs og einni III. stigs rannsókn, sem annað hvort sýndu ófullnægjandi veirufræðilega bælingu eða að sýkingin náði sér á strik að nýju eftir að hafa í upphafi svarað meðferð með Kaletra, og sem sýndu *in vitro* ónæmi í þrepum frá upphafi meðferðar þar til sýkingin náði sér á strik að nýju (skilgreint sem tilkoma nýrra stökkbreytinga eða 2-föld breyting á svipgerðarnæmi fyrir lopinaviri). Stigvaxandi ónæmi var algengast hjá sjúklingum sem um gildir að stofnar frá þeim, eins og þeir voru í upphafi meðferðar, voru með nokkrar stökkbreytingar sem tengdust proteasahemlum, en < 40-falda minnkun á næmi fyrir lopinaviri í upphafi meðferðar. Stökkbreytingarnar V82A, I54V og M46I komu oftast fyrir. Einnig sáust stökkbreytingarnar L33F, I50V og V32I með I47V/A. Stofnarnir 19 sýndu 4,3-falda aukningu IC₅₀ samanborið við stofna við upphaf meðferðar (frá 6,2-43-föld, samanborið við villigerðarveiru).

Samsvarandi arfgerðir með minnkað svipgerðarnæmi fyrir lopinaviri í veirum sem hafa valist vegna annarra proteasahemla. Veiruhemjandi virkni lopinavirs var metin *in vitro* gegn 112 klínískum stofnum úr sjúklingum þar sem meðferð með einum eða fleiri proteasahemlum hafði brugðist. Innan þessa hóps voru eftirtaldar stökkbreytingar á HIV proteasa tengdar minnkuðu næmi gegn lopinaviri *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Miðgildi EC₅₀ lopinavirs gegn stofnum með 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 stökkbreytingar við ofanefndar amínósýrustöður var, talið í sömu röð, 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0-falt hærra en EC₅₀ gegn villigerð HIV. Þær 16 veirur sem sýndu > 20-falda breytingu á næmi höfðu allar stökkbreytingar í stöðu 10, 54 og 63 auk 82 og/eða 84. Þar að auki reyndist miðgildi vera 3 fyrir stökkbreytingar í amínósýrustöðu 20, 24, 46, 53, 71 og 90. Til viðbótar stökkbreytingum sem tilgreindar eru hér að framan, hafa sést V32I og I47A stökkbreytingar í stofnum eftir að sjúkdómurinn hefur náð sér á strik að nýju, sem eru minna næmar fyrir lopinaviri og fengnar úr sjúklingum í meðferð með Kaletra, sem hafa verið í meðferð með proteasahemli, einnig hafa sést I47A og L76V stökkbreytingar í stofnum eftir að sjúkdómurinn hefur náð sér á strik að nýju, sem eru minna næmir fyrir lopinaviri og fengnar úr sjúklingum í meðferð með Kaletra.

Niðurstöður varðandi mikilvægi einstakra stökkbreytinga eða stökkbreytingamynsturs geta breyst með viðbótar gögnum og því er ráðlagt að fylgja alltaf nýjustu greiningarkerfum þegar niðurstöður úr ónæmisprófum eru túlkaðar.

Veiruhemjandi virkni Kaletra hjá sjúklingum þar sem meðferð með proteasahemli hefur ekki komið að gagni: Klínískt mikilvægi minnkaðs næmis fyrir lopinaviri *in vitro* hefur verið skoðað með því að meta veirufræðilega svörun við Kaletra meðferð með tilliti til upphaflegrar arfgerðar og svipgerðar veira hjá 56 sjúklingum þar sem meðferð með nokkrum proteasahemlum hafði ekki borið árangur. EC₅₀ lopinavirs gegn hinum 56 upphaflegu veirustofnum var frá 0,6 til 96-falt hærra en EC₅₀ gegn villigerð HIV. Eftir 48 vikna meðferð með Kaletra, efavirensi og núkleósíð bakritahemlum, var plasma HIV RNA ≤ 400 eintök/ml hjá 93% (25/27), 73% (11/15) og 25% (2/8) sjúklinga, við, talið í sömu röð, < 10-falt, 10 til 40-falt og > 40-falt minna næmi fyrir lopinaviri en í upphafi. Auk þess sást veirufræðileg svörun hjá 91% (21/23), 71% (15/21) og 33% (2/6) sjúklinga með, talið í sömu röð, 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 stökkbreytingar af framangreindum stökkbreytingum á HIV proteasa sem tengjast minnkuðu næmi fyrir lopinaviri *in vitro*. Vegna þess að þessir sjúklingar höfðu ekki áður fengið Kaletra eða efavirens, kann hluti þessarar svörunar að vera vegna veiruhemjandi verkunar efavirens, einkum hjá sjúklingum með veiru sem hefur mjög mikið næmi fyrir lopinaviri. Í rannsókninni var ekki samanburðarhópur sjúklinga sem ekki fékk Kaletra.

Krossónæmi: Verkun annarra proteasahemla gegn stofnum sem komu sér upp ónæmi í þrepum fyrir lopinaviri, eftir meðferð með Kaletra hjá sjúklingum sem höfðu verið í meðferð með proteasahemli: Krossónæmi fyrir öðrum proteasahemlum var rannsakað hjá 18 stofnum þar sem sjúkdómurinn hafði náð sér á strik að nýju, og sem höfðu myndað ónæmi fyrir lopinaviri í þremur II. stigs og einni III. stigs rannsókn á Kaletra hjá sjúklingum sem höfðu áður notað proteasahemla. Miðgildi aukningar IC₅₀ fyrir lopinavir, hjá þessum 18 stofnum við upphaf meðferðar var 6,9-föld og 63-föld þar til sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, samanborið við villigerðarveiru. Almenn séð gildir að stofnarnir frá því að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, annað hvort héldu (ef þær voru með krossónæmi í upphafi) eða komu sér upp marktæku krossónæmi fyrir indinaviri, squinaviri og atazanaviri. Hóflaga skert verkun amprenavirs sást og var miðgildi aukningar IC₅₀ frá 3,7 til 8-föld fyrir stofna frá upphafi meðferðar og stofna eftir að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, tilgreint í sömu röð. Stofnarnir voru áfram næmir fyrir tipranaviri og var miðgildi aukningar IC₅₀ fyrir stofna frá upphafi meðferðar og stofna eftir að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, 1,9 og 1,8-föld, tilgreint í sömu röð, samanborið við villigerðarveiru. Vísar til Samantektar á eiginleikum Aptivus hvað varðar viðbótarupplýsingar um notkun tipranavirs, þ.m.t. hvað varðar forspá arfgerðar, í meðferð við HIV-1 sýkingu sem er ónæmi fyrir lopinaviri.

Klínískar niðurstöður

Áhrif Kaletra (ásamt öðrum andretroveirulyfjum) á líffræðilegar mælingar (plasma HIV RNA gildi og CD4+ T-frumu₄ fjölda) hafa verið könnuð í samanburðarrannsóknum með Kaletra á 48 til 360 vikna tímabili.

Notkun hjá fullorðnum

Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið andretroveirumeðferð

Rannsókn M98-863 var tvíblind slembivalsrannsókn hjá 653 sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið andretroveirumeðferð og í henni var Kaletra (400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við nelfinavir (750 mg þrisvar sinnum á sólarhring) að viðbættu stavudini og lamivudini. Fjöldi CD4+ T-frumna var í upphafi að meðaltali 259 frumur/mm³ (á bilinu 2 til 949 frumur/mm³) og upphafsgildi HIV RNA í plasma var að meðaltali 4,9 log₁₀ eintök/ml (á bilinu 2,6 til 6,8 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 1

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 eintök/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 eintök/ml*†	67%	52%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	207	195

* meðferðar-ákvörðunar greining (intent to treat analysis) þar sem litið var svo á að ef gildi vantaði fyrir sjúklinga hefði meðferð mistekist hjá þeim

† p<0,001

Meðan á meðferð stóð, frá viku 24 út viku 96, voru 113 sjúklingar sem fengu meðferð með nelfinaviri og 74 sjúklingar sem fengu meðferð með lopinaviri/ritonaviri, með HIV RNA yfir 400 eintök/ml. Af þessum sjúklingum tókst að magna upp stofna til ónæmismælinga frá 96 sjúklingum sem fengu meðferð með nelfinaviri og 51 sjúklingi sem fékk meðferð með lopinaviri/ritonaviri. Ónæmi fyrir nelfinaviri, skilgreint sem D30N eða L90M stökkbreyting á proteasa, kom fyrir hjá 41/96 (43%) sjúklingum. Ónæmi fyrir lopinaviri, skilgreint sem tilvist einherrar grunnstökkbreytingar eða stökkbreytingar á virku seti proteasa (sjá hér fyrir framan), kom fyrir hjá 0/51 (0%) sjúklingum. Staðfest var með svipgerðargreiningu að ekki hefði komið fram ónæmi fyrir lopinaviri.

Langvarandi veirufraeðileg svörun við Kaletra (í samsetningu með núkleósíð/núkleótíð bakrita-hemlum) hefur einnig sést í lítilli II. stigs rannsókn (M97-720) í 360 vikna meðferð. Í rannsókninni fengu 100 sjúklingar í upphafi meðferð með Kaletra (51 sjúklingur fékk 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 49 sjúklingar fengu annaðhvort 200/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 400/200 mg tvisvar sinnum á sólarhring). Allir sjúklingarnir tóku síðan þátt í opinni rannsókn þar sem Kaletra 400/100 mg var gefið tvisvar sinnum á sólarhring frá viku 48 til viku 72. Þrjátíu og níu sjúklingar (39%) hættu í rannsókninni, þar á meðal voru 16 (16%) sem hættu vegna aukaverkana, þar af dró aukaverkun einn sjúkling til dauða. 61 sjúklingur lauk rannsókninni (35 sjúklingar fengu ráðlagða skammtinn 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring út alla rannsóknina).

Tafla 2

Niðurstöður við viku 360: Rannsókn M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 eintök/ml	61%
HIV RNA < 50 eintök/ml	59%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	501

Á meðan 360 vikna meðferð stóð heppnaðist arfgerðargreining á veirustofnum hjá 19 af 28 sjúklingum sem voru með staðfest HIV RNA yfir 400 eintök/ml og leiddi ekki í ljós neinar grunnstökkbreytingar eða stökkbreytingar á virkum setum proteasa (amínósýrur í stöðu 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eða svipgerðarónæmi gegn proteasahemlum.

Sjúklingar sem höfðu áður fengið andretroveirumeðferð

M97-765 er tvíblind slembivalsrannsókn þar sem lagt var mat á tvær skammtastærðir Kaletra (400/100 mg og 400/200 mg, í báðum tilvikum var lyfið gefið tvisvar sinnum á sólarhring) ásamt nevirapini (200 mg tvisvar sinnum á sólarhring) auk tveggja nukleósíð bakritahemla, hjá 70 sjúklingum sem höfðu áður fengið einn proteasahemil og sem ekki höfðu áður fengið bakritahemil sem ekki er nukleósíð. Miðgildi upphafs fjölda CD₄ frumna var 349 frumur/mm³ (á bilinu 72 til 807 frumur/mm³) og miðgildi upphaflegs plasma HIV-1 RNA var 4,0 log₁₀ eintök/ml (á bilinu 2,9 til 5,8 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 3

Niðurstöður við viku 24: Rannsókn M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
HIV RNA < 400 eintök/ml (ITT)*	75%
HIV RNA < 50 eintök/ml (ITT)*	58%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	174

* meðferðar-ákvörðunar greining (intent to treat analysis) þar sem litið var svo á að ef gildi vantaði fyrir sjúklinga hefði meðferð mistekist hjá þeim

M98-957 er opin slembivalsrannsókn þar sem lagt var mat á tvær skammtastærðir Kaletra (400/100 mg og 533/133 mg, í báðum tilvikum var lyfið gefið tvisvar sinnum á sólarhring) ásamt efavirenzi (600 mg einu sinni á sólarhring) og nukleósíð bakritahemlum hjá 57 sjúklingum sem áður höfðu fengið nokkra proteasahemla og sem ekki höfðu áður fengið bakritahemil sem ekki er nukleósíð. Frá 24. til 48. viku var skammtur aukinn í 533/133 mg hjá sjúklingum sem með slembivali höfðu fengið 400/100 mg. Miðgildi upphafs fjölda CD₄ frumna var 220 frumur/mm³ (á bilinu 13 til 1.030 frumur/mm³).

Tafla 4

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
HIV RNA < 400 eintök/ml*	65%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	94

* meðferðar-ákvörðunar greining (intent to treat analysis) þar sem litið var svo á að ef gildi vantaði fyrir sjúklinga hefði meðferð mistekist hjá þeim

Notkun hjá börnum

M98-940 var opin rannsókn á Kaletra í fljótandi lyfjaformi hjá 100 sjúklingum (börnum) sem höfðu ýmist ekki áður fengið (44%) eða fengið (56%) andretroveirulyf. Enginn sjúklinganna hafði áður fengið bakritahemil sem ekki er nukleósíð. Með slembivali fengu sjúklingarnir annað hvort 230 mg af lopinaviri/57,5 mg af ritonaviri á m² eða 300 mg af lopinaviri/75 mg af ritonaviri á m². Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðhöndlun fengu einnig nukleósíð bakritahemil. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð fengu nevirapin og auk þess allt að tvo nukleósíð bakritahemla. Öryggi, verkun og lyfjahvörf þessara tveggja skömmtunaraðferða var metið eftir 3 vikna meðferð hvers sjúklings. Þaðan í frá var öllum sjúklingunum gefinn 300/75 mg skammtur á m². Aldur sjúklinga var að meðaltali 5 ár (frá 6 mánaða til 12 ára) og voru 14 sjúklinganna yngri en 2 ára og 6 sjúklingar árs gamlir eða yngri. Upphafsfjöldi CD4+ T frumna var að meðaltali 838 frumur/mm³ og upphaflegt plasma HIV-1 RNA var að meðaltali 4,7 log₁₀ eintök/ml.

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-940		
	Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið andretroveirumeðferð (N=44)	Sjúklingar sem höfðu áður fengið andretroveirumeðferð (N=56)
HIV RNA < 400 eintök/ml	84%	75%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	404	284

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lopinavirs þegar það er gefið ásamt ritonaviri hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og hjá HIV sjúklingum; enginn umtalsverður munur kom í ljós milli þessara tveggja hópa. Lopinavir umbrotnar nánast að fullu fyrir tilstilli CYP3A. Ritonavir hamlar umbrotum lopinavirs og eykur þar með þéttni lopinavirs í plasma. Í öllum rannsóknum, leiðir notkun 400/100 mg af Kaletra tvisvar sinnum á sólarhring til þess að þéttni lopinavirs í plasma við stöðuga þéttni er að meðaltali 15 til 20-falt meiri en þéttni ritonavirs hjá HIV sjúklingum. Plasmabéttni ritonavirs er innan við 7% af þeirri þéttni sem fæst þegar notaðir eru 600 mg skammtar af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. Veiruhemjandi EC₅₀ gildi lopinavirs *in vitro* er um 10-falt lægra en fyrir ritonavir. Veiruhemjandi áhrif Kaletra eru því af völdum lopinavirs.

Frásög: Við endurtekna 400/100 mg skammta af Kaletra tvisvar sinnum á sólarhring í 2 vikur og án takmörkunar á fæðuneyslu varð \pm SD hámarksþéttni (C_{max}) lopinavirs í plasma að meðaltali 12,3 \pm 5,4 μ g/ml, sem náðist um 4 klst. eftir lyfjagjöf. Lágmarksþéttni í jafnvægi (steady-state), áður en morgunskammtur var gefinn, var að meðaltali 8,1 \pm 5,7 μ g/ml. AUC lopinavirs yfir 12 klst. skammtabil var að meðaltali 113,2 \pm 60,5 μ g·klst./ml. Heildaraðgengi (absolute bioavailability) lopinavirs í lyfjaformi með ritonaviri hefur ekki verið staðfest í mönnum.

Áhrif fæðu á frásög eftir inntöku: Sýnt hefur verið fram á að Kaletra mjúk hylki og mixtúra, lausn eru jafngild hvað aðgengi varðar þegar þau eru ekki tekin á fastandi maga (máltíð í meðallagi fiturík). Gjölf staks 400/100 mg skammts af Kaletra mjúkum hylkjum með í meðallagi fituríkri máltíð (500-682 kkal., 22,7-25,1% úr fitu) tengdist 48% meðaltalsaukningu AUC fyrir lopinavir og 23% meðaltalshækkun á C_{max} samanborið við föstu. Samsvarandi hækkunir gilda lopinavirs fyrir Kaletra mixtúru voru 80% fyrir AUC og 54% fyrir C_{max}. Við gjölf Kaletra með fituríkri máltíð (872 kkal., 55,8% úr fitu) jókst AUC lopinavirs um 96% og C_{max} um 43% fyrir mjúk hylki og AUC jókst um 130% og C_{max} um 56% fyrir mixtúru. Til að auka aðgengi og draga sem mest úr breytileika á að taka Kaletra með mat.

Dreifing: Við stöðuga þéttni er lopinavir um 98-99% próteinbundið í sermi. Lopinavir binst við bæði alfa-1-sýruglýkóprótein (AAG) og albúmín, en hefur hins vegar meiri sækni í AAG. Við stöðuga þéttni helst próteinbinding lopinavirs stöðug við þá þéttni sem fæst þegar 400/100 mg af Kaletra er gefið tvisvar sinnum á sólarhring og er svipuð bæði hjá heilbrigðum og HIV-jákvæðum sjúklingum.

Umbrot: Rannsóknir *in vitro* á lifrarfrymisögnum (hepatic microsomes) úr mönnum benda til þess að umbrot lopinavirs byggist fyrst og fremst á oxun. Lopinavir umbrotnar mikið, fyrir tilstilli cýtókróm P450 kerfisins í lifur, nánast eingöngu fyrir tilstilli ísóensímsins CYP3A. Ritonavir er öflugur CYP3A hemill sem hamlar umbrotum lopinavirs og eykur þar með plasmabéttni lopinavirs. Rannsókn í mönnum með ¹⁴C-lopinaviri, sýndi að 89% af geislavirkni í plasma eftir stakan 400/100 mg skammt af Kaletra var vegna virka efnisins sjálfs. Að minnsta kosti 13 umbrotsefni lopinavirs sem myndast hafa við oxun hafa greinst hjá mönnum. Epímerparið 4-oxó- og 4-hýdroxýumbrotsefnin eru aðalumbrotsefnin með veirueyðandi verkun, en eru einungis örlítill hluti af heildargeislavirkninni í plasma. Sýnt hefur verið fram á að ritonavir hvetur umbrotsensím og hefur þannig hvetjandi áhrif á

eigið umbrot og líklega einnig á umbrot lopinavirs. Við endurtekna lyfjagjöf minnkar þéttni lopinavirs fyrir skömmtun með tímanum og verður stöðug eftir um 10 daga til 2 vikur.

Brotthvarf: Eftir 400/100 mg skammt af ^{14}C -lopinaviri/ritonaviri finnast um $10,4 \pm 2,3\%$ af gefnum ^{14}C -lopinavirskammti í þvagi og um $82,6 \pm 2,5\%$ af gefnum ^{14}C -lopinavirskammti í hægðum. Um $2,2\%$ af gefnum lopinavirskammti komu fram í þvagi á óbreyttu formi og um $19,8\%$ komu fram á óbreyttu formi í hægðum. Eftir endurtekna skammta skiljast innan við 3% af lopinavirskammtinum út í þvagi á óbreyttu formi. Virkur (hámarks til lágmarks) helmingunartími lopinavirs á 12 klst. skammtabili var að meðaltali 5-6 klst. og sýnileg (apparent) úthreinsun (CL/F) lopinavirs eftir inntöku er 6-7 l/klst.

Sérstakir hópar

Börn:

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum yngri en 2 ára. Lyfjahvörf Kaletra eftir 300/75 mg/m² skammt tvisvar sinnum á sólarhring og 230/57,5 mg/m² skammt tvisvar sinnum á sólarhring hafa verið rannsökuð hjá alls 53 sýktum börnum, á aldrinum 6 mánaða til 12 ára. Við stöðuga þéttni var AUC fyrir lopinavir að meðaltali $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$, C_{max} var $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$ og C_{min} var $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$ þegar Kaletra var gefið í 230/57,5 mg/m² skammti tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins (n=12) og þessi gildi voru, talið í sömu röð, $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g} \times \text{klst./ml}$, $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$ og $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ eftir gjöf 300/75 mg/m² skammts tvisvar sinnum á sólarhring, ásamt nevirapini (n=12). Með 230/57,5 mg/m² skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins og með 300/75 mg/m² skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring með nevirapini fékkst sambærileg þéttni lopinavirs í plasma og sú sem fékkst hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins. Kaletra mjúk hylki og Kaletra mixtúra, lausn, eru jafngild hvað aðgengi varðar þegar þau eru ekki tekin inn á fastandi maga.

Kyn, kynþáttur og aldur:

Lyfjahvörf Kaletra hafa ekki verið rannsökuð hjá öldruðum. Enginn munur tengdur aldri eða kyni hefur sést á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum. Munur á lyfjahvörfum eftir kynþætti hefur ekki sést.

Skert nýrnastarfsemi:

Lyfjahvörf Kaletra hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; þar sem úthreinsun lopinavirs um nýru er óveruleg er hins vegar ekki búist við minnkun á heildarúthreinsun líkamans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi:

Lyfjahvörf lopinavirs, við jafnvægi, hjá HIV-sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi, voru borin saman við lyfjahvörf hjá HIV-sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi, í rannsókn á endurteknum skömmtum lopinavirs/ritonavirs 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sést hefur takmörkuð aukning á heildarþéttni lopinavirs, eða um það bil 30%, en ekki er gert ráð fyrir að þetta skipti klínisku máli (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Samkvæmt rannsóknum á eiturverkunum í nagdýrum og hundum við endurtekna skammta eru lifur, nýru, skjaldkirtill, milta og rauðkorn í blóðrás helstu markliffærin. Breytingar á lifur bentu til frumustækkana með staðbundinni hrörnun. Enda þótt útsetning sem leiddi til þessara breytinga væri sambærilegt við eða minna en klínísk útsetning hjá mönnum voru skammtar hjá dýrunum meira en 6-faldir ráðlagðir klínískir skammtar. Lítilsháttar rýrnun á nýrnapiplum var staðfest hjá músum sem urðu fyrir að minnsta kosti tvöföldu því álagi sem mælt er með hjá mönnum; engin áhrif urðu á nýru í rottum og hundum. Minnkað týroxín í sermi olli aukinni losun á TSH með þeirri afleiðingu að

skjaldkirtilsbúsfrumur (follicular cell) í rottum stækkuðu. Þessar breytingar gengu til baka þegar hætt var að gefa virka efnið og þær sáust ekki hjá músum og hundum. Coombs-neikvæð mismunandi stór rauð blóðkorn (anisocytosis) og afmynduð rauðkorn í blóði (poikilocytosis) sáust hjá rottum, en hvorki hjá músum né hundum. Stækkuð miltu með traffrumnageri (histiocytosis) sáust hjá rottum en ekki hjá öðrum dýrategundum. Kólesteról í sermi jókst hjá nagdýrum en ekki í hundum, en aðeins í músum varð aukning á þríglýseríðum.

Í *in vitro* rannsóknum kom fram 30% hömlun á einræktuðum kalíumgöngum mannshjarta (HERG) við mestu þéttni lopinavirs/ritonavirs sem rannsökuð var, sem hvað lopinavir varðar jafngildir 7-faldri heildarþéttni í plasma og 15-faldri hámarksþéttni óbundins lopinavirs í plasma, sem næst hjá mönnum við stærsta ráðlagðan skammt. Öfugt við þetta leiddi sambærileg þéttni lopinavirs/ritonavirs ekki til neinnar seinkunar á endurskautun í Purkinjeþráðum í hundshjarta. Lægri þéttni lopinavirs/ritonavirs leiddi ekki til marktækrar hömlunar á rafstraumi um kalíumgöng (HERG). Rannsóknir á dreifingu í vefi, sem gerðar voru í rottum, bentu ekki til þess að virka efnið safnist marktækt upp í hjarta. Eftir 72 klst. var AUC fyrir hjarta um það bil 50% af mældu AUC fyrir plasma. Þess vegna er réttmætt að gera ráð fyrir því að þéttni lopinavirs í hjarta sé ekki marktækt meiri en þéttni í plasma.

Hjá hundum hafa áberandi U bylgjur sést á hjartarafriti og verið tengdar lengdu PR bili og hægslætti. Talið er að þessi áhrif stafi af truflunum á söltum.

Klínískt mikilvægi þessara forklínísku upplýsinga er ekki þekkt en hins vegar er ekki unnt að útiloka hugsanleg áhrif þessa lyfs á mannshjartað (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8).

Hjá rottum komu fram eiturverkanir á fósturvísi og fóstur (missir allra fóstura, skertur lífvænleiki fóstura, skert fósturþyngd, aukin tíðni afbrigðileika í beinagrind) og eiturverkanir á þroska eftir fæðingu (aukinn ungasauði) við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móðurinni. Almenn (systemic) útsetning fyrir lopinaviri/ritonaviri við skammta sem ollu eiturverkunum á móðurina og skammta sem ollu eiturverkunum á þroska, var minni en sú útsetning sem að er stefnt við meðferð hjá mönnum.

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lopinavirs/ritonavirs í músum sýndu mítósuveldandi hvötun lifraræxla, án eiturverkana á erfðafni, sem almennt er talin skipta litlu máli fyrir áhættu hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum leiddu engin slík áhrif í ljós. Lopinavir/ritonavir reyndist hvorki hafa í för með sér stökkbreytingar né litningaskemmdir í safni *in vitro* og *in vivo* prófa þar sem meðal annars var notað Ames sýklapróf fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (Ames bacterial reverse mutation assay), próf með eitilfrumum úr músum, músasmákjarnapróf og próf fyrir litningaskemmdum í eitilfrumum manna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mixtúra, lausn inniheldur:

Etanól (42% v/v).

Frúktósaauduget maís-sýróp.

Própýlenglýkól.

Hreinsað vatn.

Glýseról.

Póvídón.

Magnasweet-110 bragðefni (blanda af einammoníumglýsyrínati og glýseróli).

Vanillubragðefni (inniheldur p-hýdroxýbensósýru, p-hýdroxýbensaldehyð, vanillínsýru, vanillín, heliótróp og etýlvannillín).

Pólýoxýl 40 hert ricinusolía.

Ullarbrjóstsýkursbragðefni (inniheldur etýlmaltól, etýlvannillín, asetóín, díhýdrókúmarín og própýlenglýkól).

Kalíumasesúlfam.
Sakkarínnatríum.
Natríumklóríð.
Píparmyntuolía.
Natríumsítrat.
Sítrónusýra.
Mentól.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsla eftir að pakkning hefur verið tekin í notkun: Ef lyfið er geymt utan kælis má ekki geyma það við hærri hita en 25°C og farga á lyfjaleifum eftir 42 daga (6 vikur). Mælt er með því að skrifuð sé á pakkninguna dagsetningin þegar hún er tekin úr kæli.

Forðist að lyfið sé í of miklum hita.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gulbrúnar, fjölskammta, 60 ml flöskur úr pólýetýlenterepalati (PET). Í hverri pakkningu eru 5 flöskur með 60 ml (300 ml). Í hverri pakkningu eru einnig 5 x 5 ml sprautur með 0,1 ml kvarða frá 0 til 5 ml (400/100 mg).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engar sérstakar leiðbeiningar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/003/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. mars 2001.

Dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 20. mars 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/YYYY}

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu

<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Kaletra 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af lopinaviri ásamt 50 mg af ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahlörfin (pharmacokinetic enhancer).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gular, auðkenndar [merki Abbott] og „KA“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kaletra er ætlað til meðferðar við HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og börnum eldri en 2 ára, samhliða öðrum andretroveirulyfjum.

Val á Kaletra til meðferðar hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem áður hafa notað proteasahemla, skal byggjast á einstaklingsbundnum næmisprófum og meðferðarsögu sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun Kaletra ætti að vera bundin við lækna með reynslu af meðferð við HIV sýkingum.

Gleypa á Kaletra töflurnar heilar og þær má ekki tyggja, brjóta eða mylja.

Skammtar

Notkun handa fullorðnum og unglíngum: Hefðbundinn ráðlagður skammtur af Kaletra töflum er 400/100 mg (tvær 200/50 mg) töflur tvisvar sinnum á sólarhring með mat eða án. Þegar skömmtun einu sinni á sólarhring er talin nauðsynleg fyrir meðhöndlun sjúklings má gefa fullorðnum sjúklingum Kaletra töflur sem 800/200 mg (fjórar 200/50 mg töflur) einu sinni á sólarhring með mat eða án. Skömmtun einu sinni á sólarhring á að takmarka við þá fullorðnu sjúklinga sem hafa mjög fáar stökkbreytingar tengdar proteasahemlum (þ.e færri en 3 stökkbreytingar tengdar proteasahemlum í samræmi við niðurstöður klínískra rannsókna, sjá kafla 5.1 um ítarlega lýsingu á sjúklingahópnum) og taka þarf tillit til hættunnar á styttri varanleika veirubælingar (sjá kafla 5.1) og aukinnar hættu á niðurgangi (sjá kafla 4.8) samanborið við ráðlagða hefðbundna skömmtun tvisvar á sólarhring. Lyfið er fánlegt sem mixtúra handa sjúklingum sem eiga erfitt með að kyngja. Vísað er til Samantektar á eiginleikum Kaletra mixtúru, lausnar varðandi skammtaleiðbeiningar.

Notkun handa börnum (2 ára og eldri): Nota má sama skammt og handa fullorðnum (400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) handa börnum sem vega að minnsta kosti 40 kg eða hafa stærra líkamsyfirborð* en 1,4 m². Hvað varðar börn sem vega innan við 40 kg eða eru með líkamsyfirborð á milli 0,5 og 1,4 m² og geta gleypst töflur er vísað til Samantektar á eiginleikum Kaletra 100 mg/25 mg töflur. Fyrir börn sem ekki geta gleypst töflur er vísað til Samantektar á eiginleikum Kaletra mixtúru, lausnar. Kaletra skömmtun einu sinni á sólarhring hefur ekki verið metin hjá sjúklingum á barnsaldri.

* Líkamsyfirborð má reikna út með eftirfarandi jöfnu

$$\text{Líkamsyfirborð (m}^2\text{)} = \sqrt{\text{(hæð (cm) X þyngd (kg) / 3.600)}}$$

Börn yngri en 2 ára: Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Kaletra hjá börnum yngri en 2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Samhliða meðferð: Efavirenz eða nevirapin

Eftirfarandi tafla inniheldur skammtaleiðbeiningar fyrir Kaletra töflur byggðar á líkamsyfirborði við samhliða notkun efavirenz eða nevirapins hjá börnum.

Skammtaleiðbeiningar fyrir börn við samhliða meðferð með efavirenz eða nevirapini	
Líkamsyfirborð (m ²)	Ráðlagður skammtur lopinavirs/ritonavirs (mg) tvisvar sinnum á sólarhring. Hæfilegur skammtur ætti að nást með styrkleikunum tveimur af Kaletra töflum: 100/25 mg og 200/50 mg.*
≥ 0,5 til < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 til < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 til < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Ekki má brjóta, tyggja eða mylja Kaletra töflur.

Skert lifrarstarfsemi: Sést hefur um það bil 30% aukning á þéttni lopinavirs hjá HIV-sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, en ekki er gert ráð fyrir að þetta skipti klínísku máli (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar vegna sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má gefa Kaletra slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem úthreinsun lopinavirs og ritonavirs um nýru er óveruleg er hækkuð þéttni í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ólíkleg. Vegna þess að lopinavir og ritonavir eru mjög próteinbundin er ólíklegt að lyfin verði fjarlægð að einhverju marki með blóðskilun eða kviðskilun.

Lyfjagjöf

Kaletra töflur eru gefnar til inntöku og á að gleypa heilar og þær má ekki tyggja, brjóta eða mylja. Kaletra má taka inn með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi.

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímans CYP3A. Ekki má nota Kaletra samhliða lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og aukin þéttni þeirra í plasma tengist alvarlegu og/eða lífshættulegu ástandi. Meðal þessara lyfja eru astemizol, terfenadin, midazolam til inntöku (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu), triazolam, cisaprid, pimozid, amiodaron, ergotalkalóíðar (t.d. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), lovastatin, simvastatin, sildenafil notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi (varðandi notkun sildenafil hjá sjúklingum með risvandamál sjá kafla 4.5) og vardenafil.

Á meðan ritonavir og lopinavir er notað má ekki nota jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, *Hypericum perforatum*) vegna hættu á lægri plasmabéttni og minni klínískri verkun lopinavirs og ritonavirs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með aðra sjúkdóma

Skert lifrarstarfsemi: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Kaletra hjá sjúklingum með verulega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Ekki má gefa Kaletra sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með langvarandi lifrabólgu B eða C sem eru í samsettri meðferð með andretroveirulyfjum eru í meiri hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir tengdar lifur. Ef jafnframt er um að ræða meðferð með veirulyfjum við lifrabólgu B eða C er vísað til viðeigandi upplýsinga um þau lyf.

Sjúklingar sem eru með skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvarandi lifrabólga, verða oftar fyrir truflunum á lifrarstarfsemi þegar þeir fá samsetta meðferð með andretroveirulyfjum og ætti að fylgjast með þeim í samræmi við viðurkenndar vinnureglur. Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarsjúkdóm hjá þessum sjúklingum ætti að íhuga að gera hlé á meðferð eða hætta henni alveg.

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem nýrnaútskilnaður lopinavirs og ritonavirs er óverulegur er ekki búist við aukinni þéttni í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að lopinavir og ritonavir eru mikið próteinbundin er ólíklegt að unnt sé að hreinsa þau út svo neinu nemi með blóðskilun eða kviðskilun.

Dreyrasýki: Greint hefur verið frá auknum blæðingum, þar á meðal sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B sem eru meðhöndlaðir með proteasahemlum. Sumum þessara sjúklinga var gefinn viðbótarskammtur af storkuþætti VIII. Í meira en helmingi þeirra tilvika sem greint hefur verið frá var meðferð með proteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju ef henni hafði verið hætt. Því hefur verið haldið fram að orsakatengsl séu fyrir hendi, enda þótt ekki hafi verið skýrt með hvaða hætti þetta gerist. Því skal vara sjúklinga með dreyrasýki við því að blæðingar geti hugsanlega aukist.

Aukin blóðfita

Meðferð með Kaletra hefur leitt til aukinnar þéttni heildarkólesteróls og þríglýseríða og hefur aukningin stundum verið umtalsverð. Mæla skal þríglýseríð og kólesteról áður en meðferð með Kaletra hefst og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með há upphafsgildi og með sögu um blóðfitusjúkdóma. Meðhöndla á blóðfitusjúkdóma eftir því sem við á klínískt (sjá einnig kafla 4.5 hvað varðar frekari upplýsingar um hugsanlegar milli-verkanir við HMG-CoA reductasahemla).

Brisbólga

Skýrt hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem fá Kaletra, þar á meðal hjá þeim sem fengu blóðþríglýseríðahækkun. Oftast höfðu sjúklingarnir sögu um brisbólgu og/eða voru samhliða í meðferð með öðrum lyfjum sem tengd hafa verið brisbólgu. Umtalsverð aukning þríglýseríða er áhættuþáttur í myndun brisbólgu. Sjúklingar með langt genginn HIV sjúkdóm kunna að vera í hættu hvað varðar aukningu þríglýseríða og brisbólgu.

Íhuga skal brisbólgu ef klínísk einkenni (ógleði, uppköst, kviðverkir) eða óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum (til dæmis aukning á lipasa eða amylasa í sermi) sem benda til brisbólgu koma fram. Leggja skal mat á sjúklinga sem þessar vísbendingar eða einkenni koma fram hjá og hætta skal meðferð með Kaletra ef brisbólga greinist (sjá kafla 4.8).

Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá nýrri sykursýki, blóðsykurshækkun eða versnun sykursýki sem var til staðar, hjá sjúklingum sem nota proteasahemla. Hjá sumum þeirra var blóðsykurshækkunin alvarleg og í sumum tilvikum varð einnig ketonblóðsýring. Heilsufarsástand margra sjúklinganna gat truflað þessa mynd og í sumum tilvikum var um að ræða meðferð með lyfjum sem tengd hafa verið myndun á sykursýki eða blóðsykurshækkun.

Endurdreifing líkamsfitu og efnaskiptatruflanir

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (fitukyrkingur (lipodystrophy)) hjá HIV sjúklingum. Enn sem komið er liggur ekki fyrir hverjar langtíma afleiðingar þessara verkana kunna að vera. Þekking á orsökum eru ófullnægjandi. Kenning um tengsl milli fitu-
hnútafjölda á innnyflum (visceral lipomatosis) og proteasahemla og fitukyrkinga og núkleosíð bakritahemla hefur verið sett fram. Aukin hætta á fitukyrkingi hefur verið tengd einstaklingsbundnum þáttum eins og hærri aldri og lyfjatengdum þáttum eins og aukinni meðferðarlengd með andretro-
veirulyfjum og tengdum efnaskiptatruflunum. Við klínísk skoðun ætti að leggja mat á sýnilegar vísbendingar um endurdreifingu líkamsfitu. Íhuga skal mælingar á fitu í sermi og blóðsykri við föstu. Meðhöndla á blóðfituraskanir svo sem klínískt á við (sjá kafla 4.8).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reactivation syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretroveiru-
meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretroveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytomegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobacteria og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmis-
bæling, hár líkamspyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Lenging á PR bili

Lopinavir/ritonavir hefur valdið smávægilegri einkennalausri lengingu á PR bili hjá sumum heilbrigðum fullorðnum notendum. Hjá sjúklingum sem taka lopinavir/ritonavir hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um annarrar og þriðju gráðu gáttasleglarof (AV block) hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma og leiðnitruflanir sem voru til staðar áður eða hjá sjúklingum sem taka lyf sem þekkt er að valda lengingu á PR bili (eins og verapamil eða atazanavir). Nota skal Kaletra með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Milliverkanir við lyf

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímans CYP3A. Líklegt er að Kaletra auki plasmabéttni lyfja sem aðallega umbrotna fyrir tilstilli CYP3A. Þessi aukna plasmabéttni lyfja sem notuð eru samhliða, gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliða notkun Kaletra með atorvastatini er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastarins er talin bráðnauðsynleg á að nota lægstu mögulega skammta af atorvastatini og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi. Einnig skal sýna varúð og íhuga minni skammta ef Kaletra er notað samhliða

rosuvastatini. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin (sjá kafla 4.5).

PDE5 hemlar: Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafili eða tadalafil er ávísað til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Kaletra. Samhliða notkun Kaletra og þessara lyfja er líkleg til að hækka þéttni þeirra umtalsvert og getur valdið tengdum aukaverkunum eins og lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og langvarandi stinngu (sjá kafla 4.5). Ekki má nota vardenafil og lopinavir/ritonavir samhliða (sjá kafla 4.3). Ekki má nota sildenafil til meðferðar á lungnaháþrýstingi og Kaletra samhliða (sjá kafla 4.3).

Sýna skal sérstaka varúð þegar ávísað er Kaletra og lyfjum sem vitað er að geta valdið lengingu QT-bils, til dæmis: Clorfeniramin, kinidin, erytromycin og claritromycin. Kaletra gæti vissulega aukið þéttni þessara lyfja við samhliða notkun og það getur leitt til aukningar á aukaverkunum þeirra á hjarta. Í forklínískum rannsóknum á Kaletra var greint frá aukaverkunum á hjarta; því er ekki enn unnt að útiloka hugsanleg áhrif Kaletra á hjarta (sjá kafla 4.8 og 5.3).

Ekki er ráðlagt að nota rifampicin samhliða Kaletra. Rifampicin notað samhliða Kaletra getur valdið mikið minnkaðri þéttni lopinavirs sem þar með getur dregið marktækt úr verkun lopinavirs. Þegar notaður er stærri skammtur af Kaletra má vera að fullnægjandi útsetning fyrir lopinaviri/ritonaviri náist, en því fylgir aukin hættan á eitrun í lifur og meltingarfærum. Því skal forðast að nota þessi lyf samhliða nema það sé talið mjög nauðsynlegt (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun Kaletra og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á altækum barkstera-áhrifum, að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnaheittubælingu (sjá kafla 4.5).

Annað

Kaletra læknar hvorki HIV sýkingu né AIDS. Hættan á að aðrir smitist af HIV við kynmök eða blóðblöndun er enn til staðar þó að Kaletra sé tekið. Beita skal viðeigandi varúðarráðstöfunum. Þeir sem nota Kaletra geta eigi að síður fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV sjúkdómi og AIDS.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímans CYP3A *in vitro*. Samhliða notkun Kaletra og lyfja sem einkum umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur leitt til aukinnar plasmabéttni hinna síðarnefndu, sem gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir. Við klínískt marktæka þéttni hamlar Kaletra ekki CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 og CYP1A2 (sjá kafla 4.3).

Sýnt hefur verið fram á að *in vivo* hvetur Kaletra eigið umbrot og eykur umbrot sumra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma (þ.m.t. CYP2C9 og CYP2C19) og með glúkúrontengingu. Þetta getur leitt til minnkaðrar plasmabéttni og hugsanlega minnkaðrar verkunar lyfja sem notuð eru samhliða.

Í kafla 4.3 eru talin upp lyf sem um gildir að notkun þeirra er sérstök frábending vegna þess að gert er ráð fyrir mikilvirkum milliverkunum og möguleika á alvarlegum aukaverkunum.

Ef annað er ekki tekið fram gildir um allar milliverkanarannsóknir að í þeim voru notuð Kaletra hylki en þegar þau eru notuð verður útsetning fyrir lopinaviri um það bil 20% minni en þegar Kaletra 200/50 mg töflur eru notaðar.

Þekktar og mögulegar milliverkanir við valin andretróveirulyf og önnur lyf eru taldar upp í töflunni hér á eftir.

Milliverkanatafla

Milliverkanir milli Kaletra og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflunni hér á eftir (aukning er sýnd sem „↑“, minnkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“).

Rannsóknir sem lýst er hér á eftir hafa, nema annað sé tekið fram, verið gerðar með ráðlögðum skömmtum af lopinavir/ritonavir (þ.e. 400/100 mg tvisvar á sólarhring).

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Kaletra
Adretróveirulyf		
<i>Núkleósíð/Núkleótíð bakritahemlar(NRTI)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Abacavir, zidovudin	Abacavir, zidovudin: Þéttni getur minnkað af völdum aukinnar glúkúrontengingar vegna Kaletra.	Klínískt mikilvægi minni þéttni abacavirs og zidovudins er ekki þekkt.
Tenofovir, 300 mg einu sinni á sólarhring	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta. Aukin þéttni tenofovirs gæti aukið á aukaverkanir tenofovirs, þ.m.t. nýrnaraskanir.
<i>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg einu sinni á sólarhring	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Auka á skammta af Kaletra töflum í 500/125 mg tvisvar á sólarhring þegar lyfið er gefið með efavirensi.
Efavirenz, 600 mg einu sinni á sólarhring (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg tvisvar á sólarhring)	Lopinavir: ↔ (Sambærilegt við 400/100 mg tvisvar á sólarhring gefið eitt og sér)	Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða efavirensi.
Nevirapín, 200 mg tvisvar á sólarhring	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Auka á skammta af Kaletra töflum í 500/125 mg tvisvar á sólarhring þegar lyfið er gefið með nevirapíni. Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða nevirapíni.
<i>Samhliða notkun með öðrum HIV proteasahemlum (PI)</i> Samkvæmt <u>núgildandi leiðbeiningum um meðferð</u> er samsett meðferð með proteasa hemlum <u>yfirleitt ekki ráðlögð.</u>		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring) eða	Fosamprenavir: Þéttni amprenavirs er umtalsvert minni.	Samhliða notkun hækkaðra skammta af fosamprenaviri (1400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) með lopinaviri/ritonaviri (533/133 mg tvisvar sinnum á sólarhring) fyrir sjúklinga sem áður hafa notað proteasahemla leiddi til hærri tíðni aukaverkana frá meltingarvegi og hækkunar á

Fosamprenavir (1400 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg tvisvar á sólarhring)		Þríglýseríðum með samsettu meðferðinni án hækkunar á veirufræðilegri virkni samanborið við venjulega skammta af fosamprenaviri/ritonaviri. Samhliða notkun þessara lyfja er ekki ráðlögð. Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða amprenaviri.
Indinavir, 600 mg tvisvar á sólarhring	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-falt C _{max} : ↓ (Sambærilegt við indinavir 800 mg þrisvar á sólarhring, eitt og sér) Lopinavir: ↔ (miðað við fyrirbyggjandi gögn)	Hæfilegir skammtar fyrir þessa samsetningu hafa ekki verið ákvarðaðir hvað öryggi og verkun varðar.
Nelfinavir	Lopinavir: Þéttni ↓	Hæfilegir skammtar fyrir þessa samsetningu hafa ekki verið ákvarðaðir hvað öryggi og verkun varðar. Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða nelfinaviri.
Saquinavir 1000 mg tvisvar á sólarhring	Saquinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg tvisvar á sólarhring)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 47% C _{max} : ↓ 70%	Samhliða notkun þessara lyfja er ekki ráðlögð.
<i>Lyf sem draga úr magasýru</i>		
Omeprazol (40 mg einu sinni á sólarhring)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Ranitidin (150 mg stakur skammtur)	Ranitidin: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
<i>Verkjalyf</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Aukin hætta á aukaverkunum (öndunarbæling, slæving) vegna hærri plasmáþéttni af völdum CYP3A4 hömlunar vegna Kaletra	Ráðlagt er að fylgjast náið með aukaverkunum (sérstaklega öndunarbælingu en einnig slævingu) þegar fentanyl er gefið samhliða Kaletra.
<i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>		
Digoxin	Digoxin: Vera má að plasmáþéttni digoxins aukist vegna P-glykoprótein hömlunar Kaletra. Vera má að það dragi úr hækkaðri þéttni digoxins með tímanum, eftir því sem virkjun Pgp kemur fram.	Gæta skal varúðar og fylgjast með þéttni digoxins, ef slíkt er unnt, ef Kaletra er notað samhliða digoxini. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Kaletra er ávísað sjúklingum sem nota digoxin, því gert er ráð fyrir að skjót hömlun ritonavirs á Pgp auki þéttni digoxins marktækt. Þegar notkun digoxins hefst hjá sjúklingum sem nota Kaletra leiðir það líklega til minni hækkunar en búist er við á þéttni digoxins.

Bepriðil, lidocain til almennrar notkunar (systemic) og kinidin	Bepriðil, lidocain til almennrar notkunar, kinidin: Þéttni getur aukist þegar gefið samhliða Kaletra.	Gæta skal varúðar og fylgjast með þéttni lyfs ef slíkt er unnt.
<i>Sýklalyf</i>		
Claritromycin	Claritromycin: Búist er við hóflegri aukningu á AUC fyrir claritromycin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (CrCL<30ml/mín) skal íhuga að minnka skammt claritromycins (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar claritromycin ásamt Kaletra er gefið sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.
<i>Krabbameinslyf</i>		
Flestir tyrosin kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, vincristin, vinblastin	Flestir tyrosin kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristin og vinblastin: Hætta á auknum aukaverkunum vegna hærri sermisþéttni af völdum CYP3A4 hömlunar vegna Kaletra.	Náið eftirlit með þoli á þessum krabbameinslyfjum.
<i>Segavarnarlyf</i>		
Warfarin	Warfarin: Þéttni warfarins getur breyst við samhliða notkun með Kaletra vegna CYP2C9 örvunar.	Mælt er með því að fylgst sé með INR (international normalised ratio).
<i>Flogaveikilyf</i>		
Fenytoin	Fenytoin: Þéttni við jafnvægi var í meðallagi mikið lækkuð af völdum CYP2C9 og CYP2C19 örvunar vegna Kaletra. Lopinavir: Þéttni er minni af völdum CYP3A örvunar vegna fenytoins.	Gæta skal varúðar þegar fenytoin er gefið samhliða Kaletra. Fylgjast skal með þéttni fenytoins þegar það er notað samhliða lopinaviri/ritonaviri. Við samhliða gjöf með fenytoini má búast við að hækka þurfi skammta af Kaletra. Aðlögun skammta hefur ekki verið klínískt metin. Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða fenytoini.
Carbamazepin og fenobarbital	Carbamazepin: Sermisþéttni getur aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra. Lopinavir: Þéttni getur minnkað vegna CYP3A örvunar af völdum carbamazepins og fenobarbitals.	Gæta skal varúðar þegar carbamazepin eða fenobarbital er gefið samhliða Kaletra. Fylgjast skal með þéttni carbamazepins og fenobarbitals þegar þau eru notuð samhliða lopinaviri/ritonaviri. Við samhliða gjöf með carbamazepini eða fenobarbitali má búast við að hækka þurfi skammta af Kaletra. Aðlögun skammta hefur ekki verið klínískt metin. Ekki má gefa Kaletra einu sinni á

		sólarhring samhliða carbamazepini og fenobarbitali.
<i>Þunglyndislyf og kvíðastillandi lyf</i>		
Trazodon stakur skammtur (Ritonavir, 200 mg tvisvar á sólarhring)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-falt Aukaverkanirnar ógleði, sundl, lágþrýstingur og yfirlið hafa sést við samhliða notkun trazodons og ritonavirs.	Ekki er þekkt hvort samsetningin lopinavir/ritonavir hefur í för með sér svipaða aukningu á útsetningu fyrir trazodoni. Gæta skal varúðar við samhliða notkun þessara lyfja og íhuga minni skammt trazodons.
<i>Sveppalyf</i>		
Ketoconazol og itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Þéttni í sermi getur aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Ekki er mælt með notkun stórra skammta af ketoconazoli og itraconazoli (> 200 mg/sólarhring).
Voriconazol	Voriconazol: Þéttni getur verið minni.	Forðast skal samhliða notkun voriconazols og lítilla skammta af ritonaviri (100 mg tvisvar á sólarhring), þ.e. sá skammtur sem Kaletra inniheldur, nema mat á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun voriconazols.
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
Rifabutin, 150 mg einu sinni á sólarhring	Rifabutin (virka efnið sjálft og virka 25-O-desasetýl umbrotsefnið): AUC: ↑ 5,7-falt C _{max} : ↑ 3,5-falt	Á grundvelli þessara upplýsinga er mælt með því að skammtur rifabutins sé minnkaður um 75% (þ.e. 150 mg annan hvorn dag eða 3 sinnum í viku) við samhliða notkun með Kaletra. Frekari skammtaminnkunar kann að vera þörf.
Rifampicin	Lopinavir: Mikið minnkuð þéttni lopinavirs getur komið fram af völdum CYP3A örvar vegna rifampicins.	Ekki er ráðlagt að nota rifampicin samhliða Kaletra því minnkuð þéttni lopinavirs getur dregið marktækt úr verkun lopinavirs. Með því að breyta skammti Kaletra í 400 mg/400 mg (þ.e. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) tvisvar sinnum á sólarhring má bæta upp fyrir hvetjandi áhrif rifampicins á CYP 3A4. Slík skammtabreyting getur þó tengst hækkun á ALT/AST og aukinni hættu á meltingarfæra-röskunum. Því skal forðast að nota þessi lyf samhliða nema það sé talið mjög nauðsynlegt. Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota þessi lyf samhliða má nota Kaletra skammtinn 400 mg/400 mg tvisvar sinnum á sólarhring samhliða rifampicini, undir nánu eftirliti með tilliti til öryggis og verkunar. Kaletra skammtinn skal auka smám saman, en einungis

		eftir að meðferð með rifampicini hefur verið hafin (sjá kafla 4.4).
<i>Benzodiazepin</i>		
Midazolam	Midazolam til inntöku: AUC: ↑ 13-falt Midazolam gefið í æð: AUC: ↑ 4-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra	Kaletra má ekki nota samhliða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar við samhliða notkun Kaletra og midazolams sem gefið er í æð. Ef Kaletra er notað samhliða midazolami sem gefið er í æð skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira midazolam en stakur skammtur.
<i>Kalsíumgangalokar</i>		
Felodipin, nifedipin og nicardipin	Felodipin, nifedipin, nicardipin: Þéttni getur verkið aukin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Klínískt eftirlit með verkun og aukaverkunum er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða Kaletra.
<i>Barksterar</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Þéttni getur verið minni af völdum CYP3A örvunar vegna dexamethasons.	Klínískt eftirlit með veiruhemjandi virkni er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða Kaletra.
Fluticasonpropionat, 50 µg í nef 4 sinnum á sólarhring (100 mg ritonavir tvisvar á sólarhring)	Fluticasonpropionat: Þéttni í plasma ↑ Kortisol gildi ↓ 86%	Búast má við meiri áhrifum þegar fluticasonpropionat er gefið til innöndunar. Greint hefur verið frá almennri (systemic) barksteraverkun, þ.m.t. Cushingsheilkenni og bælingu nýrnahetna, hjá sjúklingum sem nota ritonavir og fluticasonpropionat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef. Þetta gæti einnig gerst við notkun annarra barkstera sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A, t.d. budesonið. Þar af leiðir er ekki mælt með samhliða notkun Kaletra og þessara sykurstera, nema hugsanlegur ávinningur meðferðar vegi þyngra en áhætta af almennri barksteraverkun (sjá kafla 4.4). Íhuga skal að minnka skammt sykurstera og fylgjast náið með staðbundum og almennum áhrifum eða skipta yfir í sykurstera sem ekki er hvarfefni CYP3A4 (t.d. beclometason). Ennfremur kann svo að vera að ef hætta á notkun sykurstera þá

		verði slíkt að gerast smám saman á löngum tíma.
<i>Lyf við rístruflunum, fosfodiesterasahemlar(PDE5)</i>		
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafili eða tadalafili er ávísað sjúklingum sem nota Kaletra og auka skal eftirlit með aukaverkunum þ.m.t.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	lágþrýstingur, yfirlið, sjónbreytingar og langvarandi stinnging (sjá kafla 4.4). Við samhliða notkun með Kaletra mega sildenafil skammtar ekki vera hærri en 25 mg á 48 klst og tadalafil skammtar mega ekki vera hærri en 10 mg á hverjum 72 klst. Ekki má nota Kaletra samhliða sildenafil til meðferðar á lungnaháþrýstingi (sjá kafla 4.3).
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Ekki má nota vardenafil samhliða Kaletra (sjá kafla 4.3).
<i>Náttúrulyf</i>		
Jóhannesarjurt (St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Þéttni getur verið minni af völdum CYP3A örvunar vegna náttúrulyfsins jóhannesarjurtar.	Ekki má nota jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt, samhliða lopinaviri og ritonaviri. Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að þéttni lopinavirs og ritonavirs aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Vera má að breyta þurfi skammti Kaletra. Örvandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt (sjá kafla 4.3). Öruggt er því að hefja notkun Kaletra 2 vikum eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt.
<i>Ónæmisbælandi lyf</i>		
Ciclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Þéttni getur verið aukin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Mælt er með tíðari mælingum á þéttni, þar til plasmabéttni þessara lyfja hefur náð jafnvægi.
<i>Blóðfitulækkandi lyf</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Umtalsvert aukin plasmabéttni af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Vegna þess að aukin þéttni HMG-CoA reductasahemla getur leitt til vöðvakvilla (myopathy), þar með talið rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis), má ekki nota þessi lyf samhliða Kaletra (sjá kafla 4.3).

Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-falt C _{max} : ↑ 4,7-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Notkun Kaletra samhliða atorvastatini er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastatins er álitin bráðnauðsynleg skal nota minnsta mögulega skammt af atorvastatini og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi (sjá kafla 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg einu sinni á sólarhring	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-falt C _{max} : ↑ 5-falt Þó að rosuvastatin sé lítið umbrotið af CYP3A4, sást hækkun á plasmabéttni þess. Verkunarmáti þessarar milliverkunar getur verið af völdum hömlunar á flutningspróteinum.	Gæta skal varúðar og íhuga að minnka skammta þegar Kaletra er notað samhliða rosuvastatini (sjá kafla 4.4).
Fluvastatin eða pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ekki er að vænta klínískt mikilvægra milliverkana. Pravastatin er ekki umbrotið af CYP450. Fluvastatin er að hluta umbrotið af CYP2C9.	Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin.
<i>Óþíóíðar</i>		
Buprenorphin 16 mg einu sinni á sólarhring	Buprenorphin: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Metadon	Metadon: ↓	Mælt er með því að fylgst sé með plasmabéttni metadons.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Etinyl estradiol	Etinyl estradiol: ↓	Ef Kaletra er notað samhliða getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda etinyl estradiol (hvaða lyfjaform sem um er að ræða; t.d. lyfjaform til inntöku eða forðaplástrar) verður að nota viðbótar getnaðarvarnir.
<i>Lyf til að hætta reykingum</i>		
Bupropion	Bupropion og virka umbrotsefni þess, hydroxybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50% Þessi áhrif geta verið vegna örvarunar á umbroti bupropions.	Ef samhliða notkun lopinavirs/ritonavirs og bupropions er óhjákvæmileg skal viðhafa nákvæmt klínískt eftirlit með virkni bupropions, án þess að nota hærri skammta en ráðlagðir eru, þrátt fyrir þessa örvarun.
<i>Önnur lyf</i>		
Á grundvelli þekktra umbrota er ekki gert ráð fyrir að Kaletra hafi klínískt marktækar milliverkanir við dapson, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromycin eða fluconazol.		

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Kaletra hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt. Ekki skal nota Kaletra á meðgöngu nema slíks sé brýn þörf.

Brjóstgjöf

Rannsóknir á rottum leiddu í ljós að lopinavir skilst út í mjólk. Ekki er vitað hvort þetta lyf skilst út í brjóstamjólk. Til að komast hjá því að smita brjóstmylking ættu HIV-sýktar konur ekki undir neinum kringumstæðum að hafa barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Upplýsa á sjúklinga um að greint hefur verið frá ógleði meðan á meðferð með Kaletra stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggisþáttum

Öryggi Kaletra hefur verið rannsakað hjá fleiri en 2600 sjúklingum í II.-IV. stigs klínískum rannsóknum, þar sem fleiri en 700 hafa fengið skammtinn 800/200 mg skammt (6 hylki eða 4 töflur) einu sinni á sólarhring. Í sumum rannsóknum var Kaletra notað samhliða efavirensi eða nevirapini, ásamt núkleósíð bakritahemlum.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við meðferð með Kaletra meðan á klínískum rannsóknum stóð var niðurgangur, ógleði, uppköst, blóðþríglyseríðahækkun og blóðkólesterólhækkun. Hættan á niðurgangi getur verið meiri við skömmtun Kaletra einu sinni á sólarhring. Niðurgangur, ógleði og uppköst geta komið fram í upphafi meðferðar en blóðþríglyseríðahækkun og blóðkólesterólhækkun geta komið síðar. Aukaverkanir af völdum meðferðar leiddu til þess að 7% þátttakenda hættu þátttöku í II.-IV. stigs rannsóknum.

Mikilvægt er að hafa í huga að greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem nota Kaletra, þar á meðal hjá þeim sem fengu blóðþríglyseríðahækkun. Ennfremur hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum um lengingu PR-bils við meðferð með Kaletra (sjá kafla 4.4).

b. Samantekt á aukaverkunum í töflu

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á barnsaldri:

Eftirfarandi atriði hafa verið skilgreind sem aukaverkanir. Tíðniflokkunin nær til allra skráðra í meðallagi alvarlegra til alvarlegra aukaverkana, óháð einstaklingsbundnu mati á orsakasamhengi. Aukaverkunum er raðað í samræmi við líffæraflokka. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Atriði skráð með tíðni „ekki þekkt“ hafa komið fram eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar Algengar	Sýkingar í efri öndunarvegi Sýkingar í neðri öndunarvegi, húðsýkingar eins og húðbeðsbólga (cellulitis), hárslíðursbólga og graftarkýli
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, eitlastækkanir
Ónæmiskerfi	Algengar Sjaldgæfar	Ofnæmi þ.m.t. ofsakláði og ofsabjúgur Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reconstitution syndrome)
Innkirtlar	Sjaldgæfar	Kynkirtlavanseyting
Efnaskipti og næring	Algengar Sjaldgæfar	Sjúkdómar tengdir blóðsykri þ.m.t. sykursýki, aukning þríglyseríða í blóði, aukið kólesteról í blóði, þyngdartap, minnkuð matarlyst Þyngdaraukning, aukin matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar Sjaldgæfar	Kviði Óeðlilegar draumfarir, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur (þ.m.t. mígreni), taugakvilli (þ.m.t. útlægur taugakvilli), sundl, svefnleysi Heilablóðfall, krampar, truflað bragðskyn, bragðskynsmissir, skjálfti
Augu	Sjaldgæfar	Sjónskerðing
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum, svimi
Hjarta	Sjaldgæfar	Æðakölkun eins og hjartadrep, gáttasleglarof, vanstarfsemi þríblöðkuloku
Æðar	Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur Segamyndun í djúplægum bláæðum
Meltingarfæri	Mjög algengar Algengar Sjaldgæfar	Niðurgangur, ógleði Brisbólga ¹ , uppköst, vélindabakflæði, maga- og garnabólga og ristilbólga, kviðverkur (ofarlega og neðarlega), þaninn kviður, meltingartruflun, gyllinæð, uppbemba Blæðingar í meltingarvegi þ.m.t. sár í meltingarvegi, skeifugarnarbólga, magabólga og blæðing frá endaparmi, munnbólga og sár í munni, lausheldni hægða, hægðatregða, munnþurrkur
Lifur og gall	Algengar Sjaldgæfar	Lifrabólga þ.m.t. hækkun á AST, ALT og GGT Fituhrörnun lifrar, lifrarstækkun, gallgangabólga, aukning á gallrauða í blóði

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
	Tíðni ekki þekkt	Gula
Húð og undirhúð	Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Myndun fitukyrkinga þ.m.t. fiturýrnun í andliti, útbrot þ.m.t. dröfnuörðuútbrot, húðbólga/útbrot þ.m.t. exem og flösu húðbólga, nætursviti, kláði Hárlos, háræðabólga, æðabólga Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar Sjaldgæfar	Vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi þ.m.t. liðverkir og bakverkur, vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar Rákvöðvalýsa, beindrep
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Kreatínín úthreinsun minnkuð, nýrnabólga, blóð í þvagi
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Ristruflanir, truflanir á tíðablæðingum, tíðateppa, asatíðir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta þ.m.t þróttleysi

¹ Sjá kafla 4.4: Brisbólga og blóðfita

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá Cushings heilkenni hjá sjúklingum sem taka ritonavir og fluticasonpropionat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef; þetta gæti einnig komið fram með öðrum barksterum sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A umbrotsleiðarinnar t.d. budesonid (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Greint hefur verið frá hækkun á kreatínínasa (CK), vöðvaverkjum, vöðvabólgu (myositis) og stöku sinnum rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) í tengslum við proteasahemla, einkum við samhliða notkun nukleósíð bakritahemla.

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (fitukyrkingur) hjá HIV sjúklingum, þar á meðal rýrnun á fitulagi undir húð á útlimum og í andliti, aukinni kviðfitu og fitu á innyflum, brjóstastækkun og fitusöfnun aftan á hálsi (buffalo hump).

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur einnig verið tengd truflunum á efnaskiptum, t.d. blóð-þríglýseríðahækkun, blóðkólesterólhækkun, insúlínþoli, blóðsykurshækkun og aukinni mjólkursýru í blóði (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretroveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretroveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

d. Börn

Hjá börnum 2 ára og eldri er öryggi við notkun svipað og fyrir fullorðna (sjá töflu í hluta b).

4.9 Ofskömmun

Fram til þessa liggur takmörkuð reynsla fyrir af bráðri ofskömmun með Kaletra hjá mönnum.

Klínískar vísbendingar aukaverkana sem sést hafa hjá hundum eru m.a. aukið munnvatnsrennsli, uppköst og niðurgangur/óeðlilegar hægðir. Vísbendingar um eiturvekanir sem sést hafa hjá músum, rottum eða hundum eru meðal annars minnkuð virkni, óreglulegar hreyfingar, megrun, ofþornun og skjálfti.

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun með Kaletra. Meðferð á ofskömmun með Kaletra á að vera almenn stuðningsmeðferð, þar sem meðal annars er fylgst með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings. Ef við á skal fjarlægja það af virka efninu sem ekki hefur frásogast, með því að framkalla uppköst eða með magaskolun. Einnig má gefa lyfjakol til að hjálpa til við að fjarlægja það af virka efninu sem ekki hefur frásogast. Þar sem Kaletra er mikið próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja virka efnið svo nokkru nemi með himnuskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, próteasahemlar, ATC flokkur: J05AE06.

Verkunarmáti: Það er lopinavir sem veldur veiruhemjandi (antiviral) verkun Kaletra. Lopinavir er HIV-1 og HIV-2 proteasahemill. Hömlun á HIV proteasa kemur í veg fyrir klofning á *gag-pol* fjölpróteininu og leiðir þannig til myndunar óproskaðra veira sem ekki valda sýkingu.

Áhrif á hjartalínurit: Í slembaðri, víxlaðri samanburðarrannsókn (moxifloxacin 400 mg einu sinni á sólarhring) með lyfleysu á 39 heilbrigðum fullorðnum með 10 mælingar á 12 klukkustundum á degi 3 var QTcF bil metið. Meðaltalshámark (95% efra öryggisbil) breytinga á QTcF bili miðað við lyfleysu var 3,6 (6,3) fyrir 400/100 mg tvisvar á sólarhring og 13,1 (15,8) fyrir háskammta 800/200 mg tvisvar á sólarhring af lopinaviri/ritonaviri. Aukning á QRS bili úr 6 ms í 9,5 ms við háskammta lopinavir/ritonavir (800/200 mg tvisvar á sólarhring) stuðlar að lengingu á QT bili. Báðar skammtastærðirnar sýndu útsetningu á degi 3 sem var u.þ.b. 1,5 og 3svar sinnum hærri en það sem sást við ráðlagða skammta lopinavir/ritonavir einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring við jafnvægi. Enginn þátttakenda fékk lengingu á QTcF um ≥ 60 msek frá upphafsgildi eða QTcF bil sem fór yfir 500 msek sem er mögulegur klínískur viðmiðunarþröskuldur.

Smávægileg lenging PR bils sást einnig hjá þátttakendum sem fengu lopinavir/ritonavir í sömu rannsókn á degi 3. Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi á PR bili voru frá 11,6 ms til 24,4 ms á 12 klukkustunda bili eftir skammt. Hámarks PR bil var 286 msek og annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof (heart block) sást ekki (sjá kafla 4.4)

Veiruhemjandi virkni in vitro: Veiruhemjandi virkni lopinavirs *in vitro* gegn rannsóknastofu- og klínískum HIV stofnum var metin í nýsýktum eartilfrumulínum annars vegar og hins vegar í útlægum blóðeitilfrumum. Þar sem sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs gegn fimm mismunandi HIV-1 rannsóknastofustofnum að meðaltali 19 nM. Þar sem 50% sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs gegn HIV-1_{IIB} í MT4 frumum að meðaltali 17 nM en 102 nM þegar 50% sermi úr mönnum var til staðar. Þegar sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs 6,5 nM að meðaltali gegn nokkrum HIV-1 klínískum stofnum.

Ónæmi

In vitro val á ónæmi:

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir lopinaviri hafa verið valdir (selected) *in vitro*. HIV-1 hefur verið raðræktaður *in vitro* með lopinaviri einu sér og með lopinaviri að viðbættu ritonaviri í styrkleikahlutföllum sem svara til þeirra plasmabéttnihlutfalla sem sjást meðan á Kaletra meðferð stendur. Arfgerðar- (genotypic) og svipgerðargreiningar (phenotypic) á veirum sem útvaldar voru úr þessum raðræktunum (passages) benda til þess að ritonavir, í þessum styrkleikahlutföllum, hafi ekki mælanleg áhrif á val veira sem eru ónæmar fyrir lopinaviri. Á heildina litið benda *in vitro* sérkenni svipgerðarkrossónæmis milli lopinavirs og annarra proteasahemla til þess að minnkað næmi fyrir lopinaviri sé í nánu samhengi við minnkað næmi fyrir ritonaviri og indinaviri, en sé ekki í nánu samhengi við minnkað næmi fyrir amprenaviri, saquinaviri og nelfinaviri.

Greining á ónæmi hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður notað andretroveirulyf:

Í klínískum rannsóknum þar sem takmarkaður fjöldi af veirustofnum var rannsakaður hefur val á ónæmi fyrir lopinaviri ekki sést hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður notað andretroveirulyf án marktæks ónæmis fyrir proteasahemlum við upphaf rannsókna. Sjá nánari í ítarlegri lýsingu á klínísku rannsóknunum.

Greining á ónæmi hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með proteasahemli

Val á ónæmi fyrir lopinaviri hjá sjúklingum sem um gildir að fyrri meðferð með proteasahemli virkaði ekki, einkenndist af greiningu á raðstofnum (analysing of the longitudinal isolates) frá 19 sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með proteasahemli í tveimur II. stigs og einni III. stigs rannsókn, sem annað hvort sýndu ófullnægjandi veirufræðilega bælingu eða að sýkingin náði sér á strik að nýju eftir að hafa í upphafi svarað meðferð með Kaletra, og sem sýndu *in vitro* ónæmi í þrepum frá upphafi meðferðar þar til sýkingin náði sér á strik að nýju (skilgreint sem tilkoma nýrra stökkbreytinga eða 2-föld breyting á svipgerðarnæmi fyrir lopinaviri). Stigvaxandi ónæmi var algengast hjá sjúklingum sem um gildir að stofnar frá þeim, eins og þeir voru í upphafi meðferðar, voru með nokkrar stökkbreytingar sem tengdust proteasahemlum, en < 40-falda minnkun á næmi fyrir lopinaviri í upphafi meðferðar. Stökkbreytingarnar V82A, I54V og M46I komu oftast fyrir. Einnig sáust stökkbreytingarnar L33F, I50V og V32I með I47V/A. Stofnarnir 19 sýndu 4,3-falda aukningu IC₅₀ samanborið við stofna við upphaf meðferðar (frá 6,2-43-föld, samanborið við villigerðarveiru).

Samsvarandi arfgerðir með minnkað svipgerðarnæmi fyrir lopinaviri í veirum sem hafa valist vegna annarra proteasahemla. Veiruhemjandi virkni lopinavirs var metin *in vitro* gegn 112 klínískum stofnum úr sjúklingum þar sem meðferð með einum eða fleiri proteasahemlum hafði brugðist. Innan þessa hóps voru eftirtaldar stökkbreytingar á HIV proteasa tengdar minnkuðu næmi gegn lopinaviri *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Miðgildi EC₅₀ lopinavirs gegn stofnum með 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 stökkbreytingar við ofanefndar amínósýrustöður var, talið í sömu röð, 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0-falt hærra en EC₅₀ gegn villigerð HIV. Þær 16 veirur sem sýndu > 20-falda breytingu á næmi höfðu allar stökkbreytingar í stöðu 10, 54 og 63 auk 82 og/eða 84. Þar að auki reyndist miðgildi vera 3 fyrir stökkbreytingar í amínósýrustöðu 20, 24, 46, 53, 71 og 90. Til viðbótar stökkbreytingum sem tilgreindar eru hér að framan, hafa sést V32I og I47A stökkbreytingar í stofnum eftir að sjúkdómurinn hefur náð sér á strik að nýju, sem eru minna næmar fyrir lopinaviri og fengnar úr sjúklingum í meðferð með Kaletra, sem hafa verið í meðferð með proteasahemli, einnig hafa sést I47A og L76V stökkbreytingar í stofnum eftir að sjúkdómurinn hefur náð sér á strik að nýju, sem eru minna næmir fyrir lopinaviri og fengnar úr sjúklingum í meðferð með Kaletra.

Niðurstöður varðandi mikilvægi einstakra stökkbreytinga eða stökkbreytingamynsturs geta breyst með viðbótar gögnum og því er ráðlagt að fylgja alltaf nýjustu greiningarkerfum þegar niðurstöður úr ónæmisprófum eru túlkaðar.

Veiruhemjandi virkni Kaletra hjá sjúklingum þar sem meðferð með proteasahemli hefur ekki komið að gagni: Klínískt mikilvægi minnkaðs næmis fyrir lopinaviri *in vitro* hefur verið skoðað með því að meta veirufræðilega svörun við Kaletra meðferð með tilliti til upphaflegrar arfgerðar og svipgerðar veira hjá 56 sjúklingum þar sem meðferð með nokkrum proteasahemlum hafði ekki borið árangur. EC₅₀ lopinavirs gegn hinum 56 upphaflegu veirustofnum var frá 0,6 til 96-falt hærra en EC₅₀ gegn villigerð HIV. Eftir 48 vikna meðferð með Kaletra, efavirensi og núkleósíð bakritahemlum, var plasma HIV RNA ≤ 400 eintök/ml hjá 93% (25/27), 73% (11/15) og 25% (2/8) sjúklinga, við, talið í sömu röð, < 10-falt, 10 til 40-falt og > 40-falt minna næmi fyrir lopinaviri en í upphafi. Auk þess sást veirufræðileg svörun hjá 91% (21/23), 71% (15/21) og 33% (2/6) sjúklinga með, talið í sömu röð, 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 stökkbreytingar af framangreindum stökkbreytingum á HIV proteasa sem tengjast minnkuðu næmi fyrir lopinaviri *in vitro*. Vegna þess að þessir sjúklingar höfðu ekki áður fengið Kaletra eða efavirens, kann hluti þessarar svörunar að vera vegna veiruhemjandi verkunar efavirens, einkum hjá sjúklingum með veiru sem hefur mjög mikið næmi fyrir lopinaviri. Í rannsókninni var ekki samanburðarhópur sjúklinga sem ekki fékk Kaletra.

Krossónæmi: Verkun annarra proteasahemla gegn stofnum sem komu sér upp ónæmi í þrepum fyrir lopinaviri, eftir meðferð með Kaletra hjá sjúklingum sem höfðu verið í meðferð með proteasahemli: Krossónæmi fyrir öðrum proteasahemlum var rannsakað hjá 18 stofnum þar sem sjúkdómurinn hafði náð sér á strik að nýju, og sem höfðu myndað ónæmi fyrir lopinaviri í þremur II. stigs og einni III. stigs rannsókn á Kaletra hjá sjúklingum sem höfðu áður notað proteasahemla. Miðgildi aukningar IC₅₀ fyrir lopinavir, hjá þessum 18 stofnum við upphaf meðferðar var 6,9-föld og 63-föld þar til sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, samanborið við villigerðarveiru. Almenn séð gildir að stofnarnir frá því að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, annað hvort héldu (ef þær voru með krossónæmi í upphafi) eða komu sér upp marktæku krossónæmi fyrir indinaviri, squinaviri og atazanaviri. Hóflaga skert verkun amprenavirs sást og var miðgildi aukningar IC₅₀ frá 3,7 til 8-föld fyrir stofna frá upphafi meðferðar og stofna eftir að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, tilgreint í sömu röð. Stofnarnir voru áfram næmir fyrir tipranaviri og var miðgildi aukningar IC₅₀ fyrir stofna frá upphafi meðferðar og stofna eftir að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, 1,9 og 1,8-föld, tilgreint í sömu röð, samanborið við villigerðarveiru. Vísar til Samantektar á eiginleikum Aptivus hvað varðar viðbótarupplýsingar um notkun tipranavirs, þ.m.t. hvað varðar forspá arfgerðar, í meðferð við HIV-1 sýkingu sem er ónæmi fyrir lopinaviri.

Klínískar niðurstöður

Áhrif Kaletra (ásamt öðrum andretroveirulyfjum) á líffræðilegar mælingar (plasma HIV RNA gildi og CD4+ T-frumu₄ fjölda) hafa verið könnuð í samanburðarrannsóknum með Kaletra á 48 til 360 vikna tímabili.

Notkun hjá fullorðnum

Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið andretroveirumeðferð

Rannsókn M98-863 var tvíblind slembivalsrannsókn hjá 653 sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið andretroveirumeðferð og í henni var Kaletra (400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við nelfinavir (750 mg þrisvar sinnum á sólarhring) að viðbættu stavudini og lamivudini. Fjöldi CD4+ T-frumna var í upphafi að meðaltali 259 frumur/mm³ (á bilinu 2 til 949 frumur/mm³) og upphafsgildi HIV RNA í plasma var að meðaltali 4,9 log₁₀ eintök/ml (á bilinu 2,6 til 6,8 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 1

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 eintök/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 eintök/ml*†	67%	52%
Aukning að meðaltali frá	207	195

upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)		
--	--	--

* meðferðar-ákvörðunar greining (intent to treat analysis) þar sem litið var svo á að ef gildi vantaði fyrir sjúklinga hefði meðferð mistekist hjá þeim

† p<0,001

Meðan á meðferð stóð, frá viku 24 út viku 96, voru 113 sjúklingar sem fengu meðferð með nelfinaviri og 74 sjúklingar sem fengu meðferð með lopinaviri/ritonaviri, með HIV RNA yfir 400 eintök/ml. Af þessum sjúklingum tókst að magna upp stofna til ónæmismælinga frá 96 sjúklingum sem fengu meðferð með nelfinaviri og 51 sjúklingi sem fékk meðferð með lopinaviri/ritonaviri. Ónæmi fyrir nelfinaviri, skilgreint sem D30N eða L90M stökkbreyting á proteasa, kom fyrir hjá 41/96 (43%) sjúklingum. Ónæmi fyrir lopinaviri, skilgreint sem tilvist einherrar grunnstökkbreytingar eða stökkbreytingar á virku seti proteasa (sjá hér fyrir framan), kom fyrir hjá 0/51 (0%) sjúklingum. Staðfest var með svipgerðargreiningu að ekki hefði komið fram ónæmi fyrir lopinaviri.

Rannsókn M05-730 var slembuð, opin, fjölsetra rannsókn sem meðferð með Kaletra 800/200 mg einu sinni á sólarhring ásamt tenofoviri DF og emtricitabini var borin saman við meðferð með Kaletra 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt tenofoviri DF og emtricitabini hjá 664 sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð. Miðað við milliverkanir vegna lyfjahvarfa milli Kaletra og tenofovirs (sjá kafla 4.5) er ekki víst að hægt sé að yfirfæra niðurstöður þessarar rannsóknar þegar önnur stuðningsmeðferð er notuð með Kaletra. Sjúklingum var slembiraðað í hlutallinu 1:1 með tilliti til hvort þeir fengu Kaletra 800/200 mg einu sinni á sólarhring (n=333) eða Kaletra 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n=331). Frekari lagskipting innan hvors hóps var 1:1 (tafla annars vegar og mjúkt hylki hins vegar). Sjúklingar fengu annað hvort töflu eða mjúkt hylki í 8 vikur, eftir það fengu allir sjúklingar töflu einu sinni á sólarhring eða tvisvar á sólarhring það sem eftir var af rannsókninni. Sjúklingar fengu emtricitabin 200 mg einu sinni á sólarhring og tenofovir DF 300 mg einu sinni á sólarhring. Samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunar var sýnt fram á jafngildi (non-inferiority) skömmtnar einu sinni á sólarhring samanborið við skömmtnun tvisvar sinnum á sólarhring ef lægri mörk 95% öryggisbils fyrir mismun á á hlutfalli sjúklinga sem svöruðu meðferð (einu sinni á sólarhring mínus tvisvar á sólarhring) færu út fyrir -12% við viku 48. Meðalaldur sjúklinga sem voru skráðir var 39 ára (bil: 19 til 71), 75% voru af hvíta kynstofninum og 78% voru karlar. Meðal CD4+T-frumufjöldi í upphafi var 216 frumur/mm³ (bil: 29 til 775 frumur/mm³) og meðal HIV-1 RNA í plasma í upphafi var 5,0 log₁₀ eintök/ml (bil: 1,7 til 7,0 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 2

Veirusvörun þáttakanda í rannsókn við viku 48 og 96						
	Vika 48			Vika 96		
	<u>einu sinni á sólarhring</u>	<u>tvisvar sinnum á sólarhring</u>	<u>Mismunur [95% öryggisbil]</u>	<u>einu sinni á sólarhring</u>	<u>tvisvar sinnum á sólarhring</u>	<u>Mismunur [95% öryggisbil]</u>
NC= meðferð mistókst	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]
Niðurstöður	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]
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	186	198		238	254	

Eftir 96 vikna meðferð lágu niðurstöður prófana á arfgerð ónæmis fyrir hjá 25 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring og 26 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring sem sýndu ófullkomna veirufæðilega svörun. Í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring kom ónæmi fyrir lopinaviri ekki fram hjá neinum og í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring kom ónæmi fyrir lopinaviri fram í rannsókninni hjá einum sjúklingi sem hafði marktækt ónæmi fyrir proteasahemlum við upphaf rannsóknar.

Langvarandi veirufæðileg svörun við Kaletra (í samsetningu með nukleósíð/nukleótíð bakritahemlum) hefur einnig sést í lítilli II. stigs rannsókn (M97-720) í 360 vikna meðferð. Í rannsókninni fengu 100 sjúklingar í upphafi meðferð með Kaletra (51 sjúklingur fékk 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 49 sjúklingar fengu annaðhvort 200/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 400/200 mg tvisvar sinnum á sólarhring). Allir sjúklingarnir tóku síðan þátt í opinni rannsókn þar sem Kaletra 400/100 mg var gefið tvisvar sinnum á sólarhring frá viku 48 til viku 72. Þrjátíu og níu sjúklingar (39%) hættu í rannsókninni, þar á meðal voru 16 (16%) sem hættu vegna aukaverkana, þar af dró aukaverkun einn sjúkling til dauða. 61 sjúklingur lauk rannsókninni (35 sjúklingar fengu ráðlagða skammtinn 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring út alla rannsóknina).

Tafla 3

Niðurstöður við viku 360: Rannsókn M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 eintök/ml	61%
HIV RNA < 50 eintök/ml	59%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	501

Á meðan 360 vikna meðferð stóð heppnaðist arfgerðargreining á veirustofnum hjá 19 af 28 sjúklingum sem voru með staðfest HIV RNA yfir 400 eintök/ml og leiddi ekki í ljós neinar grunnstökkbreytingar eða stökkbreytingar á virkum setum proteasa (amínósýrur í stöðu 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eða svipgerðarónæmi gegn proteasahemlum.

Sjúklingar sem höfðu áður fengið andretroveirumeðferð

M06-802 var opin slembivalsrannsókn þar sem borið var saman öryggi, þolanleiki og veiruhemjandi verkun við skömmtun einu sinni á sólarhring og skömmtun tvisvar á sólarhring á lopinavir/ritonavir töflum hjá 599 þátttakendum með greinanlegan veirufjölda þegar þeir fengu núverandi veiruhemjandi meðferð. Sjúklingar höfðu ekki áður fengið meðferð með lopinaviri/ritonaviri. Þeim var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annað hvort lopinavir/ritonavir 800/200 mg einu sinni á sólarhring (n=300) eða lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring (n=299). Sjúklingar fengu að minnsta kosti tvo nukleósíð/nukleótíð bakritahemlar sem valdir voru af rannsakandanum. Fyrri notkun proteasahemla var í meðallagi mikil hjá rannsóknarhópnum þar sem meira en helmingur sjúklinga hafði aldrei áður fengið proteasahemil og u.þ.b. 80% sjúklinga voru með veirustofn með minna en 3 stökkbreytingar tengdar proteasahemlum. Meðalaldur sjúklinga í rannsókninni var 41 ár (bil: 21 til 73); 51% voru af hvíta kynstofninum og 66% voru karlkyns. Meðal CD4+ T-frumufjöldi í upphafi var 254 frumur/mm³ (bil: 4 til 952 frumur/mm³) og meðal HIV-1 RNA í plasma var 4,3 log₁₀ eintök/ml (bil: 1,7 til 6,6 log₁₀ eintök/ml). Um það bil 85% sjúklinga hafði veirufjölda <100.000 eintök/ml.

Tafla 4

Veirusvörun þátttakenda í rannsókn við viku 48 rannsókn 802			
	Einu sinni á sólarhring	Tvisvar sinnum á sólarhring	Mismunur [95% öryggisbil]
NC= meðferð mistókst	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]

Niðurstöður	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	135	122	

Eftir 48 vikna meðferð lágu niðurstöður prófana á arfgerð ónæmis fyrir hjá 75 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring og 75 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring sem sýndu ófullkomna veirufæðilega svörun. Í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring komu fram nýjar grunnstökkbreytingar gegn proteasahemlum (tákn 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) hjá 6/75 (8%) sjúklingum sem og hjá 12/77 (16%) sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring.

Notkun hjá börnum

M98-940 var opin rannsókn á Kaletra í fljótandi lyfjaformi hjá 100 sjúklingum (börnum) sem höfðu ýmist ekki áður fengið (44%) eða fengið (56%) andretroveirulyf. Enginn sjúklinganna hafði áður fengið bakritahemil sem ekki er nukleósíð. Með slembivali fengu sjúklingarnir annað hvort 230 mg af lopinaviri/57,5 mg af ritonaviri á m² eða 300 mg af lopinaviri/75 mg af ritonaviri á m². Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðhöndlun fengu einnig nukleósíð bakritahemil. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð fengu nevirapin og auk þess allt að tvo nukleósíð bakritahemla. Öryggi, verkun og lyfjahvörf þessara tveggja skömmtunaraðferða var metið eftir 3 vikna meðferð hvers sjúklings. Þaðan í frá var öllum sjúklingunum gefinn 300/75 mg skammtur á m². Aldur sjúklinga var að meðaltali 5 ár (frá 6 mánaða til 12 ára) og voru 14 sjúklinganna yngri en 2 ára og 6 sjúklingar árs gamlir eða yngri. Upphafsfjöldi CD4+ T-frumna var að meðaltali 838 frumur/mm³ og upphaflegt plasma HIV-1 RNA var að meðaltali 4,7 log₁₀ eintök/ml.

Tafla 5

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-940		
	Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið andretroveirumeðferð (N=44)	Sjúklingar sem höfðu áður fengið andretroveirumeðferð (N=56)
HIV RNA < 400 eintök/ml	84%	75%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	404	284

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lopinavirs þegar það er gefið ásamt ritonaviri hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfbodaliðum og hjá HIV sjúklingum; enginn umtalsverður munur kom í ljós milli þessara tveggja hópa. Lopinavir umbrotnar nánast að fullu fyrir tilstilli CYP3A. Ritonavir hamlar umbrotum lopinavirs og eykur þar með þéttni lopinavirs í plasma. Í öllum rannsóknum, leiðir notkun 400/100 mg af Kaletra tvisvar sinnum á sólarhring til þess að þéttni lopinavirs í plasma við stöðuga þéttni er að meðaltali 15 til 20-falt meiri en þéttni ritonavirs hjá HIV sjúklingum. Plasmaþéttni ritonavirs er innan við 7% af þeirri þéttni sem fæst þegar notaðir eru 600 mg skammtar af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. Veiruhemjandi EC₅₀ gildi lopinavirs *in vitro* er um 10-falt lægra en fyrir ritonavir. Veiruhemjandi áhrif Kaletra eru því af völdum lopinavirs.

Frásög: Við endurtekna 400/100 mg skammta af Kaletra tvisvar sinnum á sólarhring í 2 vikur og án takmörkunar á fæðuneyslu varð \pm SD hámarksþéttni (C_{max}) lopinavirs í plasma að meðaltali $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$, sem náðist um 4 klst. eftir lyfjagjöf. Lágmarksþéttni í jafnvægi (steady-state), áður en morgunskammtur var gefinn, var að meðaltali $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. AUC lopinavirs yfir 12 klst. skammtabil var að meðaltali $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$. Heildaraðgengi (absolute bioavailability) lopinavirs í lyfjaformi með ritonaviri hefur ekki verið staðfest í mönnum.

Áhrif fæðu á frásög eftir inntöku: Gjóf staks skammts af Kaletra töflum 400/100 mg með mat (fitu-rikur, 872 kkal., 56% úr fitu), samanborið við gjöf á fastandi maga, tengdist ekki neinum marktækum breytingum á C_{max} og AUC_{∞} . Því má taka Kaletra töflur með mat eða án. Einnig hefur verið sýnt fram á minni breytileika lyfjahvarfa fyrir Kaletra töflur, við öll máltíðarskilyrði, samanborið við Kaletra mjúk hylki.

Dreifing: Við stöðuga þéttni er lopinavir um 98 - 99% próteinbundið í sermi. Lopinavir binst við bæði alfa-1-sýruglykóprótein (AAG) og albúmín, en hefur hins vegar meiri sækni í AAG. Við stöðuga þéttni helst próteinbinding lopinavirs stöðug við þá þéttni sem fæst þegar 400/100 mg af Kaletra er gefið tvisvar sinnum á sólarhring og er svipuð bæði hjá heilbrigðum og HIV-jákvæðum sjúklingum.

Umbrot: Rannsóknir *in vitro* á lifrarfrýmisögnum (hepatic microsomes) úr mönnum benda til þess að umbrot lopinavirs byggist fyrst og fremst á oxun. Lopinavir umbrotnar mikið, fyrir tilstilli cytókróm P450 kerfisins í lifur, nánast eingöngu fyrir tilstilli ísóensímsins CYP3A. Ritonavir er öflugur CYP3A hemill sem hamlar umbrotum lopinavirs og eykur þar með plasmáþéttni lopinavirs. Rannsókn í mönnum með ^{14}C -lopinaviri, sýndi að 89% af geislavirkni í plasma eftir stakan 400/100 mg skammt af Kaletra var vegna virka efnisins sjálfs. Að minnsta kosti 13 umbrotsefni lopinavirs sem myndast hafa við oxun hafa greinst hjá mönnum. Epímerparið 4-oxó- og 4-hýdroxýumbrotsefni eru aðalumbrotsefni með veirueyðandi verkun, en eru einungis örlítill hluti af heildargeislavirkninni í plasma. Sýnt hefur verið fram á að ritonavir hvetur umbrotsensím og hefur þannig hvetjandi áhrif á eigið umbrot og líklega einnig á umbrot lopinavirs. Við endurtekna lyfjagjöf minnkar þéttni lopinavirs fyrir skömmtun með tímanum og verður stöðug eftir um 10 daga til 2 vikur.

Brotthvarf: Eftir 400/100 mg skammt af ^{14}C -lopinaviri/ritonaviri finnast um $10,4 \pm 2,3\%$ af gefnum ^{14}C -lopinavirskammti í þvagi og um $82,6 \pm 2,5\%$ af gefnum ^{14}C -lopinavirskammti í hægðum. Um 2,2% af gefnum lopinavirskammti komu fram í þvagi á óbreyttu formi og um 19,8% komu fram á óbreyttu formi í hægðum. Eftir endurtekna skammta skiljast innan við 3% af lopinavirskammtinum út í þvagi á óbreyttu formi. Virkur (hámarks til lágmarks) helmingunartími lopinavirs á 12 klst. skammtabili var að meðaltali 5-6 klst. og sýnileg (apparent) úthreinsun (CL/F) lopinavirs eftir inntöku er 6-7 l/klst.

Skömmtun einu sinni á sólarhring: Lyfjahlvörf Kaletra sinu sinni á sólarhring hafa verið metin hjá HIV sýktum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð. Kaletra 800/200 mg var gefið í samsetningu með emtricitabini 200 mg og tenofoviri DF 300 mg sem hluti af skammtaáætlun einu sinni á sólarhring. Endurteknir skammtar 800/200 mg af Kaletra einu sinni á sólarhring í 2 vikur án takmarkana á fæðuinntöku ($n=16$) leiddi í ljós meðal \pm SD hámarksþéttni lopinavirs í plasma (C_{max}) $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, sem kom fram u.þ.b. 6 klst eftir lyfjagjöf. Meðallágmarksþéttni í jafnvægi (steady-state) fyrir morgunskammt var $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. AUC fyrir lopinavir yfir 24 klst skammtabil var að meðaltali $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}$.

Samanborið við skömmtun tvisvar á sólarhring er skömmun einu sinni á sólarhring tengd lækkun á C_{min}/C_{trough} gildum um u.þ.b. 50%.

Sérstakir hópar

Börn:

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá börnum yngri en 2 ára. Lyfjahlvörf Kaletra mixtúru, lausnar eftir 300/75 mg/m² skammt tvisvar sinnum á sólarhring og 230/57,5 mg/m² skammt tvisvar sinnum á sólarhring hafa verið rannsökuð hjá alls 53 sýktum börnum, á aldrinum frá 6 mánaða

til 12 ára. Við stöðuga þéttni var AUC fyrir lopinavir að meðaltali $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$, C_{max} var $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$ og C_{min} var $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$ þegar Kaletra mixtúra, lausn var gefin í 230/57,5 mg/m² skammti tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins (n=12) og þessi gildi voru, talið í sömu röð, $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$, $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$ og $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ eftir gjöf 300/75 mg/m² skammts tvisvar sinnum á sólarhring, ásamt nevirapini (n=12). Með 230/57,5 mg/m² skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins og með 300/75 mg/m² skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring með nevirapini fékkst sambærileg þéttni lopinavirs í plasma og sú sem fékkst hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins. Kaletra einu sinni á sólarhring hefur ekki verið metið hjá sjúklingum á barnsaldri.

Kyn, kynþáttur og aldur:

Lyfjahlvörf Kaletra hafa ekki verið rannsökuð hjá öldruðum. Enginn munur tengdur aldri eða kyni hefur sést á lyfjahlvörfum hjá fullorðnum sjúklingum. Munur á lyfjahlvörfum eftir kynþætti hefur ekki sést.

Skert nýrnastarfsemi:

Lyfjahlvörf Kaletra hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; þar sem úthreinsun lopinavirs um nýru er óveruleg er hins vegar ekki búist við minnkun á heildarúthreinsun líkamans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrjarstarfsemi:

Lyfjahlvörf lopinavirs, við jafnvægi, hjá HIV-sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrjarstarfsemi, voru borin saman við lyfjahlvörf hjá HIV-sjúklingum með eðlilega lifrjarstarfsemi, í rannsókn á endurteknum skömmtum lopinavirs/ritonavirs 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sést hefur takmörkuð aukning á heildarþéttni lopinavirs, eða um það bil 30%, en ekki er gert ráð fyrir að þetta skipti klínísku máli (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Samkvæmt rannsóknum á eiturverkunum í nagdýrum og hundum við endurtekna skammta eru lifur, nýru, skjaldkirtill, milta og rauðkorn í blóðrás helstu marklíffærin. Breytingar á lifur bentu til frumustækkana með staðbundinni hrönnun. Enda þótt útsetning sem leiddi til þessara breytinga væri sambærilegt við eða minna en klínísk útsetning hjá mönnum voru skammtar hjá dýrunum meira en 6-faldir ráðlagðir klínískir skammtar. Lítilsháttar rýrnun á nýrnáþíplum var staðfest hjá músum sem urðu fyrir að minnsta kosti tvöföldu því álagi sem mælt er með hjá mönnum; engin áhrif urðu á nýru í rottum og hundum. Minnkað týroxín í sermi olli aukinni losun á TSH með þeirri afleiðingu að skjaldkirtilsbúsfrumur (follicular cell) í rottum stækkuðu. Þessar breytingar gengu til baka þegar hætt var að gefa virka efnið og þær sáust ekki hjá músum og hundum. Coombs-neikvæð mismunandi stór rauð blóðkorn (anisocytosis) og afmynduð rauðkorn í blóði (poikilocytosis) sáust hjá rottum, en hvorki hjá músum né hundum. Stækkuð milta með traffrumnageri (histiocytosis) sáust hjá rottum en ekki hjá öðrum dýrategundum. Kólesteról í sermi jókst hjá nagdýrum en ekki í hundum, en aðeins í músum varð aukning á þríglýseríðum.

Í *in vitro* rannsóknum kom fram 30% hömlun á einræktuðum kalíumgöngum mannshjarta (HERG) við mestu þéttni lopinavirs/ritonavirs sem rannsökuð var, sem hvað lopinavir varðar jafngildir 7-faldri heildarþéttni í plasma og 15-faldri hámarksþéttni óbundins lopinavirs í plasma, sem næst hjá mönnum við stærsta ráðlagðan skammt. Öfugt við þetta leiddi sambærileg þéttni lopinavirs/ritonavirs ekki til neinnar seinkunar á endurskautun í Purkinjeþráðum í hundshjarta. Lægri þéttni lopinavirs/ritonavirs leiddi ekki til marktækrar hömlunar á rafstraumi um kalíumgöng (HERG). Rannsóknir á dreifingu í vefi, sem gerðar voru í rottum, bentu ekki til þess að virka efnið safnist marktækt upp í hjarta. Eftir 72 klst. var AUC fyrir hjarta um það bil 50% af mældu AUC fyrir plasma. Þess vegna er réttmætt að gera ráð fyrir því að þéttni lopinavirs í hjarta sé ekki marktækt meiri en þéttni í plasma.

Hjá hundum hafa áberandi U bylgjur sést á hjartarafriti og verið tengdar lengdu PR bili og hægslætti. Talið er að þessi áhrif stafi af truflunum á söltum.

Klínískt mikilvægi þessara forklínísku upplýsinga er ekki þekkt en hins vegar er ekki unnt að útiloka hugsanleg áhrif þessa lyfs á mannshjartað (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8).

Hjá rottum komu fram eiturverkanir á fósturvísi og fóstur (missir allra fóstura, skertur lífvænleiki fóstura, skert fósturþyngd, aukin tíðni afbrigðileika í beinagrind) og eiturverkanir á þroska eftir fæðingu (aukinn ungasauði) við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móðurinni. Almenn (systemic) útsetning fyrir lopinaviri/ritonaviri við skammta sem ollu eiturverkunum á móðurina og skammta sem ollu eiturverkunum á þroska, var minni en sú útsetning sem að er stefnt við meðferð hjá mönnum.

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lopinavirs/ritonavirs í músum sýndu mítósuvaldandi hvötun lifraræxla, án eiturverkana á erfðaeefni, sem almennt er talin skipta litlu máli fyrir áhættu hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum leiddu engin slík áhrif í ljós. Lopinavir/ritonavir reyndist hvorki hafa í för með sér stökkbreytingar né litningaskemmdir í safni *in vitro* og *in vivo* prófa þar sem meðal annars var notað Ames sýklapróf fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (Ames bacterial reverse mutation assay), próf með eítílfrumum úr músum, músasmákjarnapróf og próf fyrir litningaskemmdum í eítílfrumum manna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Taflan inniheldur:

Copovidon
Sorbitanlaurat
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumsterylfumarat

Filmuhúð:

Hýprómellósa
Títantvíoxíð
Macrogol af gerð 400 (polyetylenglycol 400)
Hýdroxýprópýlsellulósa
Talkúm
Vatnsfrí kísilkvoða
Macrogol af gerð 3350 (polyetylenglycol 3350)
Gult járnnoxíð E172
Polysorbat 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE (high density polyethylene) glös með loki úr própýleni. Í hverju glasi eru 120 töflur. Í hverri pakkningu er 1 glas (120 töflur).

Tvær pakkningastærðir eru fánlegar:

- 1 glas með 120 töflum
- 3 glös með 120 töflum (360 töflur)

Þynnupakkningar.

Tvær pakkningastærðir eru fánlegar:

- Þynnur úr pólývínýlklóríði (PVC) með bakhlið úr flúorófjölíðþynnu í öskju sem inniheldur 120 filmuhúðaðar töflur.
- Þynnur úr pólývínýlklóríði (PVC) með bakhlið úr flúorófjölíðþynnu í öskju sem inniheldur 40 filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning inniheldur 3 öskjur (120 töflur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Engar sérstakar leiðbeiningar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. mars 2001.

Dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 20. mars 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/YYYY}.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Kaletra 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lopinaviri ásamt 25 mg af ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahlörfin (pharmacokinetic enhancer).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Fölgular, auðkenndar [merki Abbott] og „KC“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kaletra er ætlað til meðferðar við HIV-1 sýkingu hjá börnum eldri en 2 ára og fullorðnum, samhliða öðrum andretroveirulyfjum.

Val á Kaletra til meðferðar hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem áður hafa notað proteasahemla, skal byggjast á einstaklingsbundnum næmisprófum og meðferðarsögu sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun Kaletra ætti að vera bundin við lækna með reynslu af meðferð við HIV sýkingum.

Gleypa á Kaletra töflurnar heilar og þær má ekki tyggja, brjóta eða mylja.

Skammtar

Notkun handa fullorðnum og unglíngum: Hefðbundinn ráðlagður skammtur af Kaletra töflum er 400/100 mg (tvær 200/50 mg) töflur tvisvar sinnum á sólarhring með mat eða án. Þegar skömmtun einu sinni á sólarhring er talin nauðsynleg fyrir meðhöndlun sjúklings má gefa fullorðnum sjúklingum Kaletra töflur sem 800/200 mg (fjórar 200/50 mg töflur) einu sinni á sólarhring með mat eða án. Skömmtun einu sinni á sólarhring á að takmarka við þá fullorðnu sjúklinga sem hafa mjög fáar stökkbreytingar tengdar proteasahemlum (þ.e færri en 3 stökkbreytingar tengdar proteasahemlum í samræmi við niðurstöður klínískra rannsókna, sjá kafla 5.1 um ítarlega lýsingu á sjúklingahópnum) og taka þarf tillit til hættunnar á styttri varanleika veirubælingar (sjá kafla 5.1) og aukinnar hættu á niðurgangi (sjá kafla 4.8) samanborið við ráðlagða hefðbundna skömmtun tvisvar á sólarhring. Lyfið er fánlegt sem mixtúra handa sjúklingum sem eiga erfitt með að kyngja. Vísað er til Samantektar á eiginleikum Kaletra mixtúru varðandi skammtaleiðbeiningar.

Notkun handa börnum (2 ára og eldri): Nota má sama skammt og handa fullorðnum (400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) handa börnum sem vega að minnsta kosti 40 kg eða hafa stærra líkamsyfirborð* en 1,4 m². Hvað varðar börn sem vega innan við 40 kg eða eru með líkamsyfirborð á milli 0,5 og 1,4 m² og geta gleypst töflur er vísað í töflur með skömmtunarleiðbeiningum hér á eftir. Fyrir börn sem ekki geta gleypst töflur er vísað til Samantektar á eiginleikum Kaletra mixtúru, lausnar. Kaletra skömmtun einu sinni á sólarhring hefur ekki verið metin hjá sjúklingum á barnsaldri.

Áður en Kaletra 100/25 mg töflum er ávísað á að meta getu ungbarna og lítilla barna til að gleypa heilar töflur. Geti barn ekki örugglega gleypst Kaletra töflu á að ávísa Kaletra mixtúru.

Í eftirfarandi töflu eru skammtaleiðbeiningar fyrir Kaletra 100/25 mg töflur byggðar á líkamsyfirborði

Skammtaleiðbeiningar fyrir börn	
Líkamsyfirborð (m ²)	Fjöldi taflna sem mælt er með af 100/25 mg töflum tvisvar á dag
≥ 0,5 til < 0,9	2 töflur (200/50 mg)
≥ 0,9 til < 1,4	3 töflur (300/75 mg)
≥ 1,4	4 töflur (400/100 mg)

Íhuga má einnig notkun Kaletra 200/50 mg taflna einna og sér eða með Kaletra 100/25 mg til að ná ráðlögðum skammti sé það heppilegra fyrir sjúklinga.

* Líkamsyfirborð má reikna út með eftirfarandi jöfnu

$$\text{Líkamsyfirborð (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{hæð (cm)} \times \text{þyngd (kg)}) / 3.600}$$

Börn yngri en 2 ára: Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Kaletra hjá börnum yngri en 2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Samhliða meðferð: Efavírenz eða nevírapín

Eftirfarandi tafla inniheldur skammtaleiðbeiningar fyrir Kaletra 100/25 mg töflur byggðar á líkamsyfirborði við samhliða notkun efavírenz eða nevírapín hjá börnum.

Skammtaleiðbeiningar fyrir börn við samhliða meðferð með Efavírenz eða nevírapín	
Líkamsyfirborð (m ²)	Fjöldi taflna sem mælt er með af 100/25 mg töflum tvisvar á dag
≥ 0,5 til < 0,8	2 töflur (200/50 mg)
≥ 0,8 til < 1,2	3 töflur (300/75 mg)
≥ 1,2 til < 1,4	4 töflur (400/100 mg)
≥ 1,4	5 töflur (500/125 mg)

Íhuga má einnig notkun Kaletra 200/50 mg taflna einna og sér eða með Kaletra 100/25 mg til að ná ráðlögðum skammti sé það heppilegra fyrir sjúklinga.

Skert lifrarstarfsemi: Sést hefur um það bil 30% aukning á þéttni lopinavirs hjá HIV-sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, en ekki er gert ráð fyrir að þetta skipti klínísku máli (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar vegna sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má gefa Kaletra slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem úthreinsun lopinavirs og ritonavirs um nýru er óveruleg er hækkuð þéttni í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ólíkleg. Vegna þess að lopinavir og ritonavir eru mjög próteinbundin er ólíklegt að lyfin verði fjarlægð að einhverju marki með blóðskilun eða kviðskilun.

Lyfjagjöf

Kaletra töflur eru gefnar til inntöku og á að gleypa heilar og þær má ekki tyggja, brjóta eða mylja. Kaletra má taka inn með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi.

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímsins CYP3A. Ekki má nota Kaletra samhliða lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og aukin þéttni þeirra í plasma tengist alvarlegu og/eða lífshættulegu ástandi. Meðal þessara lyfja eru astemizol, terfenadin, midazolam til inntöku (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu), triazolam, cisaprid, pimoqid, amiodaron, ergotalkalóíðar (t.d. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), lovastatin, simvastatin, sildenafil notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi (varðandi notkun sildenafil hjá sjúklingum með risvandamál sjá kafla 4.5) og vardenafil.

Á meðan ritonavir og lopinavir er notað má ekki nota jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, *Hypericum perforatum*) vegna hættu á lægri plasmabéttni og minni klínískri verkun lopinavirs og ritonavirs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með aðra sjúkdóma

Skert lifrarstarfsemi: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Kaletra hjá sjúklingum með verulega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Ekki má gefa Kaletra sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með langvarandi lifrabólgu B eða C sem eru í samsettri meðferð með andretroveirulyfjum eru í meiri hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir tengdar lifur. Ef jafnframt er um að ræða meðferð með veirulyfjum við lifrabólgu B eða C er vísað til viðeigandi upplýsinga um þau lyf.

Sjúklingar sem eru með skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvarandi lifrabólga, verða oftar fyrir truflunum á lifrarstarfsemi þegar þeir fá samsetta meðferð með andretroveirulyfjum og ætti að fylgjast með þeim í samræmi við viðurkenndar vinnureglur. Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarsjúkdóm hjá þessum sjúklingum ætti að íhuga að gera hlé á meðferð eða hætta henni alveg.

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem nýrnaútskilnaður lopinavirs og ritonavirs er óverulegur er ekki búist við aukinni þéttni í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að lopinavir og ritonavir eru mikið próteinbundin er ólíklegt að unnt sé að hreinsa þau út svo neinu nemi með blóðskilun eða kviðskilun.

Dreyrasýki: Greint hefur verið frá auknum blæðingum, þar á meðal sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B sem eru meðhöndlaðir með proteasahemlum. Sumum þessara sjúklinga var gefinn viðbótarskammtur af storkuþætti VIII. Í meira en helmingi þeirra tilvika sem greint hefur verið frá var meðferð með proteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju ef henni hafði verið hætt. Því hefur verið haldið fram að orsakatengsl séu fyrir hendi, enda þótt ekki hafi verið skýrt með hvaða hætti þetta gerist. Því skal vara sjúklinga með dreyrasýki við því að blæðingar geti hugsanlega aukist.

Aukin blóðfita

Meðferð með Kaletra hefur leitt til aukinnar þéttni heildarkólesteróls og þríglýseríða og hefur aukningin stundum verið umtalsverð. Mæla skal þríglýseríð og kólesteról áður en meðferð með

Kaletra hefst og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með há upphafsgildi og með sögu um blóðfitusjúkdóma. Meðhöndla á blóðfitusjúkdóma eftir því sem við á klínískt (sjá einnig kafla 4.5 hvað varðar frekari upplýsingar um hugsanlegar milli-verkanir við HMG-CoA reductasahemla).

Brisbólga

Skýrt hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem fá Kaletra, þar á meðal hjá þeim sem fengu blóð-þríglýseríðahækkun. Oftast höfðu sjúklingarnir sögu um brisbólgu og/eða voru samhliða í meðferð með öðrum lyfjum sem tengd hafa verið brisbólgu. Umtalsverð aukning þríglýseríða er áhættuþáttur í myndun brisbólgu. Sjúklingar með langt genginn HIV sjúkdóm kunna að vera í hættu hvað varðar aukningu þríglýseríða og brisbólgu.

Íhuga skal brisbólgu ef klínísk einkenni (ógleði, uppköst, kviðverkir) eða óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum (til dæmis aukning á lipasa eða amylasa í sermi) sem benda til brisbólgu koma fram. Leggja skal mat á sjúklinga sem þessar vísbendingar eða einkenni koma fram hjá og hætta skal meðferð með Kaletra ef brisbólga greinist (sjá kafla 4.8).

Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá nýrri sykursýki, blóðsykurshækkun eða versnun sykursýki sem var til staðar, hjá sjúklingum sem nota proteasahemla. Hjá sumum þeirra var blóðsykurshækkunin alvarleg og í sumum tilvikum varð einnig ketonblóðsýring. Heilsufarsástand margra sjúklinganna gat truflað þessa mynd og í sumum tilvikum var um að ræða meðferð með lyfjum sem tengd hafa verið myndun á sykursýki eða blóðsykurshækkun.

Endurdreifing líkamsfitu og efnaskiptatruflanir

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (fitukyrkingur (lipodystrophy)) hjá HIV sjúklingum. Enn sem komið er liggur ekki fyrir hverjar langtíma afleiðingar þessara verkana kunna að vera. Þekking á orsökum eru ófullnægjandi. Kenning um tengsl milli fitu-hnútafjölda á innnyflum (visceral lipomatosis) og proteasahemla og fitukyrkings og núkleosíð bakritahemla hefur verið sett fram. Aukin hætta á fitukyrkingi hefur verið tengd einstaklingsbundnum þáttum eins og hærri aldri og lyfjatengdum þáttum eins og aukinni meðferðarlengd með andretro-veirulyfjum og tengdum efnaskiptatruflunum. Við klíníska skoðun ætti að leggja mat á sýnilegar vísbendingar um endurdreifingu líkamsfitu. Íhuga skal mælingar á fitu í sermi og blóðsykri við föstu. Meðhöndla á blóðfituraskanir svo sem klínískt á við (sjá kafla 4.8).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reactivation syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretroveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretroveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytomegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamspyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Lenging á PR bili

Lopinavir/ritonavir hefur valdið smávægilegri einkennalausri lengingu á PR bili hjá sumum heilbrigðum fullorðnum notendum. Hjá sjúklingum sem taka lopinavir/ritonavir hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um annarrar og þriðju gráðu gáttasleglarof (AV block) hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma og leiðnitruflanir sem voru til staðar áður eða hjá sjúklingum sem taka lyf sem þekkt er að valda lengingu á PR bili (eins og verapamil eða atazanavir). Nota skal Kaletra með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Milliverkanir við lyf

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímsins CYP3A. Líklegt er að Kaletra auki plasmabéttni lyfja sem aðallega umbrotna fyrir tilstilli CYP3A. Þessi aukna plasmabéttni lyfja sem notuð eru samhliða, gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliða notkun Kaletra með atorvastatini er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastarins er talin bráðnauðsynleg á að nota lægstu mögulega skammta af atorvastatini og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi. Einnig skal sýna varúð og íhuga minni skammta ef Kaletra er notað samhliða rosuvastatini. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin (sjá kafla 4.5).

PDE5 hemlar: Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafili eða tadalafil er ávísað til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Kaletra. Samhliða notkun Kaletra og þessara lyfja er líkleg til að hækka þéttni þeirra umtalsvert og getur valdið tengdum aukaverkunum eins og lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og langvarandi stinngu (sjá kafla 4.5). Ekki má nota vardenafil og lopinavir/ritonavir samhliða (sjá kafla 4.3). Ekki má nota sildenafil til meðferðar á lungnaháþrýstingi og Kaletra samhliða (sjá kafla 4.3).

Sýna skal sérstaka varúð þegar ávísað er Kaletra og lyfjum sem vitað er að geta valdið lengingu QT-bils, til dæmis: Clorfeniramin, kinidin, erytromycin og claritromycin. Kaletra gæti vissulega aukið þéttni þessara lyfja við samhliða notkun og það getur leitt til aukningar á aukaverkunum þeirra á hjarta. Í forklínískum rannsóknum á Kaletra var greint frá aukaverkunum á hjarta; því er ekki enn unnt að útiloka hugsanleg áhrif Kaletra á hjarta (sjá kafla 4.8 og 5.3).

Ekki er ráðlagt að nota rifampicin samhliða Kaletra. Rifampicin notað samhliða Kaletra getur valdið mikið minnkaðri þéttni lopinavirs sem þar með getur dregið marktækt úr verkun lopinavirs. Þegar notaður er stærri skammtur af Kaletra má vera að fullnægjandi útsetning fyrir lopinaviri/ritonaviri náist, en því fylgir aukin hætta á eitrun í lifur og meltingarfærum. Því skal forðast að nota þessi lyf samhliða nema það sé talið mjög nauðsynlegt (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun Kaletra og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á altækum barkstera-áhrifum, að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Annað

Kaletra læknar hvorki HIV sýkingu né AIDS. Hættan á að aðrir smitist af HIV við kynmök eða blóðblöndun er enn til staðar þó að Kaletra sé tekið. Beita skal viðeigandi varúðarráðstöfunum. Þeir sem nota Kaletra geta eigi að síður fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV sjúkdómi og AIDS.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Kaletra inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímsins CYP3A *in vitro*. Samhliða notkun Kaletra og lyfja sem einkum umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur leitt til aukinnar plasmabéttni hinna síðarnefndu, sem gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir. Við klínískt

marktæka þéttni hamlar Kaletra ekki CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 og CYP1A2 (sjá kafla 4.3).

Sýnt hefur verið fram á að *in vivo* hvetur Kaletra eigið umbrot og eykur umbrot sumra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma (þ.m.t. CYP2C9 og CYP2C19) og með glúkúrontengingu. Þetta getur leitt til minnkaðrar plasmabéttni og hugsanlega minnkaðrar verkunar lyfja sem notuð eru samhliða.

Í kafla 4.3 eru talin upp lyf sem um gildir að notkun þeirra er sérstök frábending vegna þess að gert er ráð fyrir mikilvirkum milliverkunum og möguleika á alvarlegum aukaverkunum.

Ef annað er ekki tekið fram gildir um allar milliverkanarannsóknir að í þeim voru notuð Kaletra hylki en þegar þau eru notuð verður útsetning fyrir lopinaviri um það bil 20% minni en þegar Kaletra 200/50 mg töflur eru notaðar.

Þekktar og mögulegar milliverkanir við valin andretróveirulyf og önnur lyf eru taldar upp í töflunni hér á eftir.

Milliverkanatafla

Milliverkanir milli Kaletra og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflunni hér á eftir (aukning er sýnd sem „↑“, minnkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“).

Rannsóknir sem lýst er hér á eftir hafa, nema annað sé tekið fram, verið gerðar með ráðlögðum skömmtum af lopinavir/ritonavir (þ.e. 400/100 mg tvisvar á sólarhring).

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Kaletra
Andretróveirulyf		
<i>Núkleósíð/Núkleótíð bakritahemlar (NRTI)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Abacavir, zidovudin	Abacavir, zidovudin: Þéttni getur minnkað af völdum aukinnar glúkúrontengingar vegna Kaletra.	Klínískt mikilvægi minni þéttni abacavirs og zidovudins er ekki þekkt.
Tenofovir, 300 mg einu sinni á sólarhring	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta. Aukin þéttni tenofovirs gæti aukið á aukaverkanir tenofovirs, þ.m.t. nýrnaraskanir.
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)		
Efavirenz, 600 mg einu sinni á sólarhring	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Auka á skammta af Kaletra töflum í 500/125 mg tvisvar á sólarhring þegar lyfið er gefið með efavirensi.
Efavirenz, 600 mg einu sinni á sólarhring (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg tvisvar á sólarhring)	Lopinavir: ↔ (Sambærilegt við 400/100 mg tvisvar á sólarhring gefið eitt og sér)	Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða efavirensi.

Nevirapin, 200 mg tvisvar á sólarhring	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Auka á skammta af Kaletra töflum í 500/125 mg tvisvar á sólarhring þegar lyfið er gefið með nevirapini. Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða nevirapini.
<i>Samhliða notkun með öðrum HIV proteasahemlum (PI)</i> Samkvæmt nágildandi leiðbeiningum um meðferð er samsett meðferð með proteasa hemlum yfirleitt ekki ráðlögð.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring) eða Fosamprenavir (1400 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg tvisvar á sólarhring)	Fosamprenavir: Þéttni amprenavirs er umtalsvert minni.	Samhliða notkun hækkaðra skammta af fosamprenaviri (1400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) með lopinaviri/ritonaviri (533/133 mg tvisvar sinnum á sólarhring) fyrir sjúklinga sem áður hafa notað proteasahemla leiddi til hærri tíðni aukaverkana frá meltingarvegi og hækkunar á þriglýseríðum með samsettu meðferðinni án hækkunar á veirufræðilegri virkni samanborið við venjulega skammta af fosamprenaviri/ritonaviri. Samhliða notkun þessara lyfja er ekki ráðlögð. Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða amprenaviri.
Indinavir, 600 mg tvisvar á sólarhring	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-falt C _{max} : ↓ (Sambærilegt við indinavir 800 mg þrisvar á sólarhring, eitt og sér) Lopinavir: ↔ (miðað við fyrirleggjandi gögn)	Hæfilegir skammtar fyrir þessa samsetningu hafa ekki verið ákvarðaðir hvað öryggi og verkun varðar.
Nelfinavir	Lopinavir: Þéttni ↓	Hæfilegir skammtar fyrir þessa samsetningu hafa ekki verið ákvarðaðir hvað öryggi og verkun varðar. Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða nelfinaviri.
Saquinavir 1000 mg tvisvar á sólarhring	Saquinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg tvisvar á sólarhring)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 47% C _{max} : ↓ 70%	Samhliða notkun þessara lyfja er ekki ráðlögð.
<i>Lyf sem draga úr magasýru</i>		
Omeprazol (40 mg einu sinni á sólarhring)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Ranitidin (150 mg stakur skammtur)	Ranitidin: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
<i>Verkjalyf</i>		
Fentanyl	Fentanyl:	Ráðlagt er að fylgjast náið með

	Aukin hætta á aukaverkunum (öndunarbæling, slæving) vegna hærri plasmabéttni af völdum CYP3A4 hömlunar vegna Kaletra	aukaverkunum (sérstaklega öndunarbælingu en einnig slævingu) þegar fentanyl er gefið samhliða Kaletra.
<i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>		
Digoxin	Digoxin: Vera má að plasmabéttni digoxins aukist vegna P-glykoprótein hömlunar Kaletra. Vera má að það dragi úr hækkaðri þéttni digoxins með tímanum, eftir því sem virkjun Pgp kemur fram.	Gæta skal varúðar og fylgjast með þéttni digoxins, ef slíkt er unnt, ef Kaletra er notað samhliða digoxini. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Kaletra er ávísað sjúklingum sem nota digoxin, því gert er ráð fyrir að skjót hömlun ritonavirs á Pgp auki þéttni digoxins marktækt. Þegar notkun digoxins hefst hjá sjúklingum sem nota Kaletra leiðir það líklega til minni hækkunar en búist er við á þéttni digoxins.
Bepriðil, lidocain til almennrar notkunar (systemic) og kinidín	Bepriðil, lidocain til almennrar notkunar, kinidín: Þéttni getur aukist þegar gefið samhliða Kaletra.	Gæta skal varúðar og fylgjast með þéttni lyfs ef slíkt er unnt.
<i>Sýklalyf</i>		
Claritromycin	Claritromycin: Búist er við hóflegri aukningu á AUC fyrir claritromycin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (CrCL<30ml/mín) skal íhuga að minnka skammt claritromycins (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar claritromycin ásamt Kaletra er gefið sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.
<i>Krabbameinslyf</i>		
Flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, vincristín, vinblastín	Flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristín og vinblastín: Hætta á auknum aukaverkunum vegna hærri sermisþéttni af völdum CYP3A4 hömlunar vegna Kaletra.	Náið eftirlit með þoli á þessum krabbameinslyfjum.
<i>Segavarnarlyf</i>		
Warfarín	Warfarín: Þéttni warfaríns getur breyst við samhliða notkun með Kaletra vegna CYP2C9 örvunar.	Mælt er með því að fylgst sé með INR (international normalised ratio).
<i>Flogaveikilyf</i>		
Fenytoín	Fenytoín: Þéttni við jafnvægi var í meðallagi mikið lækkuð af völdum CYP2C9 og CYP2C19 örvunar vegna Kaletra. Lopinavír: Þéttni er minni af völdum CYP3A örvunar vegna fenytoíns.	Gæta skal varúðar þegar fenytoín er gefið samhliða Kaletra. Fylgjast skal með þéttni fenytoíns þegar það er notað samhliða lopinavíri/ritonavíri. Við samhliða gjöf með fenytoíni má búast við að hækka þurfi skammta af Kaletra. Aðlögun skammta hefur ekki verið klínískt metin.

		Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða fenytoini.
Carbamazepin og fenobarbital	Carbamazepin: Sermispéttni getur aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra. Lopinavir: Péttni getur minnkað vegna CYP3A örvunar af völdum carbamazepins og fenobarbitals.	Gæta skal varúðar þegar carbamazepin eða fenobarbital er gefið samhliða Kaletra. Fylgjast skal með péttni carbamazepins og fenobarbitals þegar þau eru notuð samhliða lopinaviri/ritonaviri. Við samhliða gjöf með carbamazepini eða fenobarbitali má búast við að hækka þurfi skammta af Kaletra. Aðlögun skammta hefur ekki verið klínískt metin. Ekki má gefa Kaletra einu sinni á sólarhring samhliða carbamazepini og fenobarbitali.
<i>Þunglyndislyf og kvíðastillandi lyf</i>		
Trazodon stakur skammtur (Ritonavir, 200 mg tvisvar á sólarhring)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-falt Aukaverkanirnar ógleði, sundl, lágþrýstingur og yfirlið hafa sést við samhliða notkun trazodons og ritonavirs.	Ekki er þekkt hvort samsetningin lopinavir/ritonavir hefur í för með sér svipaða aukningu á útsetningu fyrir trazodoni. Gæta skal varúðar við samhliða notkun þessara lyfja og íhuga minni skammt trazodons.
<i>Sveppalyf</i>		
Ketoconazol og itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Péttni í sermi getur aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Ekki er mælt með notkun stórra skammta af ketoconazoli og itraconazoli (> 200 mg/sólarhring).
Voriconazol	Voriconazol: Péttni getur verið minni.	Forðast skal samhliða notkun voriconazols og lítilla skammta af ritonaviri (100 mg tvisvar á sólarhring), þ.e. sá skammtur sem Kaletra inniheldur, nema mat á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun voriconazols.
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
Rifabutin, 150 mg einu sinni á sólarhring	Rifabutin (virka efnið sjálft og virka 25-O-desasetýl umbrotsefnið): AUC: ↑ 5,7-falt C _{max} : ↑ 3,5-falt	Á grundvelli þessara upplýsinga er mælt með því að skammtur rifabutins sé minnkaður um 75% (þ.e. 150 mg annan hvorn dag eða 3 sinnum í viku) við samhliða notkun með Kaletra. Frekari skammtaminnkunar kann að vera þörf.
Rifampicin	Lopinavir: Mikið minnkuð péttni lopinavirs getur komið fram af völdum CYP3A örvunar vegna rifampicins.	Ekki er ráðlagt að nota rifampicin samhliða Kaletra því minnkuð péttni lopinavirs getur dregið marktækt úr verkun lopinavirs. Með því að breyta skammti Kaletra í 400 mg/400 mg (þ.e.

		<p>Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) tvisvar sinnum á sólarhring má bæta upp fyrir hvetjandi áhrif rifampicins á CYP 3A4. Slík skammtabreyting getur þó tengst hækkun á ALT/AST og aukinni hættu á meltingarfæra-röskunum. Því skal forðast að nota þessi lyf samhliða nema það sé talið mjög nauðsynlegt. Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota þessi lyf samhliða má nota Kaletra skammtinn 400 mg/400 mg tvisvar sinnum á sólarhring samhliða rifampicini, undir nánu eftirliti með tilliti til öryggis og verkunar. Kaletra skammtinn skal auka smám saman, en einungis eftir að meðferð með rifampicini hefur verið hafin (sjá kafla 4.4).</p>
<i>Benzodiazepin</i>		
Midazolam	<p>Midazolam til inntöku: AUC: ↑ 13-falt Midazolam gefið í æð: AUC: ↑ 4-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra</p>	<p>Kaletra má ekki nota samhliða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar við samhliða notkun Kaletra og midazolams sem gefið er í æð. Ef Kaletra er notað samhliða midazolami sem gefið er í æð skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira midazolam en stakur skammtur.</p>
<i>Kalsíumgangalokar</i>		
Felodipin, nifedipin og nicardipin	<p>Felodipin, nifedipin, nicardipin: Þéttni getur verkið aukin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.</p>	<p>Klínískt eftirlit með verkun og aukaverkunum er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða Kaletra.</p>
<i>Barksterar</i>		
Dexamethason	<p>Lopinavir: Þéttni getur verið minni af völdum CYP3A örvunar vegna dexamethasons.</p>	<p>Klínískt eftirlit með veiruhemjandi virkni er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða Kaletra.</p>
<p>Fluticasonpropionat, 50 µg í nef 4 sinnum á sólarhring</p> <p>(100 mg ritonavir tvisvar á sólarhring)</p>	<p>Fluticasonpropionat: Þéttni í plasma ↑ Kortisol gildi ↓ 86%</p>	<p>Búast má við meiri áhrifum þegar fluticasonpropionat er gefið til innöndunar. Greint hefur verið frá almennri (systemic) barksteraverkun, þ.m.t. Cushingsheilkenni og bælingu nýrnahetna, hjá sjúklingum sem nota ritonavir og fluticasonpropionat sem gefið</p>

		er með innöndun eða innúðun í nef. Þetta gæti einnig gerst við notkun annarra barkstera sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A, t.d. budesonið. Þar af leiðir er ekki mælt með samhliða notkun Kaletra og þessara sykurstera, nema hugsanlegur ávinningur meðferðar vegi þyngra en áhætta af almennri barksteraverkun (sjá kafla 4.4). Íhuga skal að minnka skammt sykurstera og fylgjast náið með staðbundum og almennum áhrifum eða skipta yfir í sykurstera sem ekki er hvarfefni CYP3A4 (t.d. beclometason). Ennfremur kann svo að vera að ef hætta á notkun sykurstera þá verði slíkt að gerast smám saman á löngum tíma.
<i>Lyf við rístruflunum, fosfodiesterasahemlar(PDE5)</i>		
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafili eða tadalafili er ávísað sjúklingum sem nota Kaletra og auka skal eftirlit með aukaverkunum þ.m.t.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	lágþrýstingur, yfirlið, sjónbreytingar og langvarandi stinnging (sjá kafla 4.4). Við samhliða notkun með Kaletra mega sildenafil skammtar ekki vera hærri en 25 mg á 48 klst og tadalafil skammtar mega ekki vera hærri en 10 mg á hverjum 72 klst. Ekki má nota Kaletra samhliða sildenafil til meðferðar á lungnaháþrýstingi (sjá kafla 4.3).
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Ekki má nota vardenafil samhliða Kaletra (sjá kafla 4.3).
<i>Náttúrulyf</i>		
Jóhannesarjurt (St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Þéttni getur verið minni af völdum CYP3A örvunar vegna náttúrulyfsins jóhannesarjurtar.	Ekki má nota jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt, samhliða lopinaviri og ritonaviri. Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að þéttni lopinavirs og ritonavirs aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Vera má að breyta þurfi skammti Kaletra. Örvandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt (sjá kafla 4.3).

		Öruggt er því að hefja notkun Kaletra 2 vikum eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt.
<i>Ónæmisbælandi lyf</i>		
Ciclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Þéttni getur verið aukin af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Mælt er með tíðari mælingum á þéttni, þar til plasmabéttni þessara lyfja hefur náð jafnvægi.
<i>Blóðfitulækkandi lyf</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Umtalsvert aukin plasmabéttni af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Vegna þess að aukin þéttni HMG-CoA reductasahemla getur leitt til vöðvakvilla (myopathy), þar með talið rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis), má ekki nota þessi lyf samhliða Kaletra (sjá kafla 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-falt C _{max} : ↑ 4,7-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna Kaletra.	Notkun Kaletra samhliða atorvastatini er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastatins er álitin bráðnaðsynleg skal nota minnsta mögulega skammt af atorvastatini og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi (sjá kafla 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg einu sinni á sólarhring	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-falt C _{max} : ↑ 5-falt Þó að rosuvastatin sé lítið umbrotið af CYP3A4, sást hækkun á plasmabéttni þess. Verkunarmáti þessarar milliverkunar getur verið af völdum hömlunar á flutningspróteinum.	Gæta skal varúðar og íhuga að minnka skammta þegar Kaletra er notað samhliða rosuvastatini (sjá kafla 4.4).
Fluvastatin eða pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ekki er að vænta klínískt mikilvægra milliverkana. Pravastatin er ekki umbrotið af CYP450. Fluvastatin er að hluta umbrotið af CYP2C9.	Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin.
<i>Ópíóíðar</i>		
Buprenorphin 16 mg einu sinni á sólarhring	Buprenorphin: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Metadon	Metadon: ↓	Mælt er með því að fylgst sé með plasmabéttni metadons.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Etinyl estradiol	Etinyl estradiol: ↓	Ef Kaletra er notað samhliða getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda etinyl estradiol (hvaða lyfjaform sem um er að ræða; t.d. lyfjaform til inntöku eða forðaplástrar) verður að nota viðbótar getnaðarvarnir.
<i>Lyf til að hætta reykingum</i>		

Bupropion	Bupropion og virka umbrotsefni þess, hydroxybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50% Þessi áhrif geta verið vegna örvarunar á umbroti bupropions.	Ef samhliða notkun lopinavirs/ritonavirs og bupropions er óhjákvæmileg skal viðhafa nákvæmt klínískt eftirlit með virkni bupropions, án þess að nota hærri skammta en ráðlagðir eru, þrátt fyrir þessa örvarun.
<i>Önnur lyf</i>		
Á grundvelli þekktra umbrota er ekki gert ráð fyrir að Kaletra hafi klínískt marktækar milliverkanir við dapson, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromycin eða fluconazol.		

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Kaletra hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu fyrir menn er ekki þekkt. Ekki skal nota Kaletra á meðgöngu nema slíks sé brýn þörf.

Brjóstgjöf

Rannsóknir á rottum leiddu í ljós að lopinavir skilst út í mjólk. Ekki er vitað hvort þetta lyf skilst út í brjóstamjólk. Til að komast hjá því að smita brjóstmylking ættu HIV-sýktar konur ekki undir neinum kringumstæðum að hafa barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Upplýsa á sjúkling um að greint hefur verið frá ógleði við meðferð með Kaletra (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggisþáttum

Öryggi Kaletra hefur verið rannsakað hjá fleiri en 2600 sjúklingum í II.-IV. stigs klínískum rannsóknum, þar sem fleiri en 700 hafa fengið skammtinn 800/200 mg skammt (6 hylki eða 4 töflur) einu sinni á sólarhring. Í sumum rannsóknum var Kaletra notað samhliða efavirensi eða nevirapini, ásamt núkleósíð bakritahemlum.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við meðferð með Kaletra meðan á klínískum rannsóknum stóð var niðurgangur, ógleði, uppköst, blóðþríglýseríðahækkun og blóðkólesterólhækkun. Hættan á niðurgangi getur verið meiri við skömmtun Kaletra einu sinni á sólarhring. Niðurgangur, ógleði og uppköst geta komið fram í upphafi meðferðar en blóðþríglýseríðahækkun og blóðkólesterólhækkun geta komið síðar. Aukaverkanir af völdum meðferðar leiddu til þess að 7% þátttakenda hættu þátttöku í II.-IV. stigs rannsóknum.

Mikilvægt er að hafa í huga að greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem nota Kaletra, þar á meðal hjá þeim sem fengu blóðþríglýseríðahækkun. Ennfremur hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum um lengingu PR-bils við meðferð með Kaletra (sjá kafla 4.4).

b. Samantekt á aukaverkunum í töflu

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á barnsaldri:

Eftirfarandi atriði hafa verið skilgreind sem aukaverkanir. Tíðniflokkunin nær til allra skráðra í meðallagi alvarlegra til alvarlegra aukaverkana, óháð einstaklingbundnu mati á orsakasamhengi. Aukaverkununum er raðað í samræmi við líffæraflokka. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Atriði skráð með tíðni „ekki þekkt“ hafa komið fram eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýkingar í efri öndunarvegi
	Algengar	Sýkingar í neðri öndunarvegi, húðsýkingar eins og húðbeðsbólga (cellulitis), hárslíðursbólga og graftarkýli
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, eitlastækkanir
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi þ.m.t. ofsakláði og ofsabjúgur
	Sjaldgæfar	Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reconstitution syndrome)
Innkirtlar	Sjaldgæfar	Kynkirtlavanseyting
Efnaskipti og næring	Algengar	Sjúkdómar tengdir blóðsykri þ.m.t. sykursýki, aukning þriglyseríða í blóði, aukið kólesteról í blóði, þyngdartap, minnkuð matarlyst
	Sjaldgæfar	Þyngdaraukning, aukin matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Kviði
	Sjaldgæfar	Óeðlilegar draumfarir, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur (þ.m.t. migreni), taugakvilli (þ.m.t. útlægur taugakvilli), sundl, svefnleysi
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall, krampar, truflað bragðskyn, bragðskynsmissir, skjálfti
Augu	Sjaldgæfar	Sjónskerðing
Eyru og völungarhús	Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum, svimi
Hjarta	Sjaldgæfar	Æðakölkun eins og hjartadrep, gáttasleglarof, vanstarfsemi þríblöðkuloku
Æðar	Algengar	Háþrýstingur
	Sjaldgæfar	Segamyndun í djúplægum bláæðum
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði
	Algengar	Brisbólga ¹ , uppköst, vélindabakflæði, maga- og garnabólga og ristilbólga, kviðverkur (ofarlega og neðarlega), þaninn kviður, meltingartruflun, gyllinæð, uppþemba

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
	Sjaldgæfar	Blæðingar í meltingarvegi þ.m.t. sár í meltingarvegi, skeifugarnarbólga, magabólga og blæðing frá endararmi, munnbólga og sár í munni, lausheldni hægða, hægðatregða, munnþurrkur
Lifur og gall	Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga þ.m.t. hækkun á AST, ALT og GGT Fituhrörmun lifrar, lifrarstækkun, gallgangabólga, aukning á gallrauða í blóði Gula
Húð og undirhúð	Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Myndun fitukyrkinga þ.m.t. fiturýmrun í andliti, útbrot þ.m.t. dröfnuörðuútbrot, húðbólga/útbrot þ.m.t. exem og flösu húðbólga, nætursviti, kláði Hárlos, háræðabólga, æðabólga Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar Sjaldgæfar	Vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi þ.m.t. liðverkir og bakverkur, vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar Rákvöðvalýsa, beindrep
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Kreatínín úthreinsun minnkuð, nýrnabólga, blóð í þvagi
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Ristruflanir, truflanir á tíðablæðingum, tíðateppa, asatíðir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta þ.m.t. þróttleysi

¹ Sjá kafla 4.4: Brisbólga og blóðfita

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá Cushings heilkenni hjá sjúklingum sem taka ritonavir og fluticasonpropionat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef; þetta gæti einnig komið fram með öðrum barksterum sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A umbrotsleiðarinnar t.d. budesonid (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Greint hefur verið frá hækkun á kreatínínasa (CK), vöðvaverkjum, vöðvabólgu (myositis) og stöku sinnum rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) í tengslum við proteasahemla, einkum við samhliða notkun nukleósíð bakritahemla.

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (fitukyrkingur) hjá HIV sjúklingum, þar á meðal rýrnun á fitulagi undir húð á útlimum og í andliti, aukinni kviðfitu og fitu á innyflum, brjóstastækkun og fitusöfnun aftan á hálsi (buffalo hump).

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum hefur einnig verið tengd truflunum á efnaskiptum, t.d. blóðþríglyseríðahækkun, blóðkólesterólhækkun, insúlínþoli, blóðsykurshækkun og aukinni mjólkursýru í blóði (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretroveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörum vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

d. Börn

Hjá börnum 2 ára og eldri er öryggi við notkun svipað og fyrir fullorðna (sjá töflu í hluta b).

4.9 Ofskömmun

Fram til þessa liggur takmörkuð reynsla fyrir af bráðri ofskömmun með Kaletra hjá mönnum.

Klínískar vísbendingar aukaverkana sem sést hafa hjá hundum eru m.a. aukið munnvatnsrennsli, uppköst og niðurgangur/óeðlilegar hægðir. Vísbendingar um eiturvekanir sem sést hafa hjá músum, rottum eða hundum eru meðal annars minnkuð virkni, óreglulegar hreyfingar, megrun, ofþornun og skjálfti.

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun með Kaletra. Meðferð á ofskömmun með Kaletra á að vera almenn stuðningsmeðferð, þar sem meðal annars er fylgst með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings. Ef við á skal fjarlægja það af virka efninu sem ekki hefur frásogast, með því að framkalla uppköst eða með magaskolun. Einnig má gefa lyfjakol til að hjálpa til við að fjarlægja það af virka efninu sem ekki hefur frásogast. Þar sem Kaletra er mikið próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja virka efnið svo nokkru nemi með himnuskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, próteasahemlar, ATC flokkur: J05AE06.

Verkunarmáti: Það er lopinavir sem veldur veiruhemjandi (antiviral) verkun Kaletra. Lopinavir er HIV-1 og HIV-2 proteasahemill. Hömlun á HIV proteasa kemur í veg fyrir klofning á *gag-pol* fjölpróteininu og leiðir þannig til myndunar óþroskaðra veira sem ekki valda sýkingu.

Áhrif á hjartalínurit: Í slembaðri, víxlaðri samanburðarrannsókn (moxifloxacin 400 mg einu sinni á sólarhring) með lyfleysu á 39 heilbrigðum fullorðnum með 10 mælingar á 12 klukkustundum á degi 3 var QTcF bil metið. Meðaltalshámark (95% efra öryggisbil) breytinga á QTcF bili miðað við lyfleysu var 3,6 (6,3) fyrir 400/100 mg tvisvar á sólarhring og 13,1 (15,8) fyrir háskammta 800/200 mg tvisvar á sólarhring af lopinaviri/ritonaviri. Aukning á QRS bili úr 6 ms í 9,5 ms við háskammta lopinavir/ritonavir (800/200 mg tvisvar á sólarhring) stuðlar að lengingu á QT bili. Báðar skammtastærðirnar sýndu útsetningu á degi 3 sem var u.þ.b. 1,5 og 3svar sinnum hærrí en það sem sást við ráðlagða skammta lopinavir/ritonavir einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring við jafnvægi. Enginn þátttakenda fékk lengingu á QTcF um ≥ 60 msek frá upphafsgildi eða QTcF bil sem fór yfir 500 msek sem er mögulegur klínískur viðmiðunarþröskuldur.

Smávægileg lenging PR bils sást einnig hjá þátttakendum sem fengu lopinavir/ritonavir í sömu rannsókn á degi 3. Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi á PR bili voru frá 11,6 ms til 24,4 ms á 12 klukkustunda bili eftir skammt. Hámarks PR bil var 286 msek og annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof (heart block) sást ekki (sjá kafla 4.4)

Veiruhemjandi virkni in vitro: Veiruhemjandi virkni lopinavirs *in vitro* gegn rannsóknastofu- og klínískum HIV stofnum var metin í nýsýktum eítílfrumulínum annars vegar og hins vegar í útlægum blóðeítílfrumum. Þar sem sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs gegn fimm mismunandi HIV-1 rannsóknastofustofnum að meðaltali 19 nM. Þar sem 50% sermi úr mönnum var

ekki til staðar var IC_{50} lopinavirs gegn HIV-1_{IIIB} í MT4 frumum að meðaltali 17 nM en 102 nM þegar 50% sermi úr mönnum var til staðar. Þegar sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC_{50} lopinavirs 6,5 nM að meðaltali gegn nokkrum HIV-1 klínískum stofnum.

Ónæmi

In vitro val á ónæmi:

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir lopinaviri hafa verið valdir (selected) *in vitro*. HIV-1 hefur verið raðræktaður *in vitro* með lopinaviri einu sér og með lopinaviri að viðbættu ritonaviri í styrkleikahlutföllum sem svara til þeirra plasmabéttnihlutfalla sem sjást meðan á Kaletra meðferð stendur. Arfgerðar- (genotypic) og svipgerðargreiningar (phenotypic) á veirum sem útvaldar voru úr þessum raðræktunum (passages) benda til þess að ritonavir, í þessum styrkleikahlutföllum, hafi ekki mælanleg áhrif á val veira sem eru ónæmar fyrir lopinaviri. Á heildina litið benda *in vitro* sérkenni svipgerðarkrossónæmis milli lopinavirs og annarra proteasahemla til þess að minnkað næmi fyrir lopinaviri sé í nánú samhengi við minnkað næmi fyrir ritonaviri og indinaviri, en sé ekki í nánú samhengi við minnkað næmi fyrir amprenaviri, saquinaviri og nelfinaviri.

Greining á ónæmi hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður notað andretroveirulyf:

Í klínískum rannsóknum þar sem takmarkaður fjöldi af veirustofnum var rannsakaður hefur val á ónæmi fyrir lopinaviri ekki sést hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður notað andretroveirulyf án marktæks ónæmis fyrir proteasahemlum við upphaf rannsóknar. Sjá nánar í ítarlegri lýsingu á klínísku rannsóknunum.

Greining á ónæmi hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með proteasahemli

Val á ónæmi fyrir lopinaviri hjá sjúklingum sem um gildir að fyrri meðferð með proteasahemli virkaði ekki, einkenndist af greiningu á raðstofnum (analysing of the longitudinal isolates) frá 19 sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með proteasahemli í tveimur II. stigs og einni III. stigs rannsókn, sem annað hvort sýndu ófullnægjandi veirufræðilega bælingu eða að sýkingin náði sér á strik að nýju eftir að hafa í upphafi svarað meðferð með Kaletra, og sem sýndu *in vitro* ónæmi í þrepum frá upphafi meðferðar þar til sýkingin náði sér á strik að nýju (skilgreint sem tilkoma nýrra stökkbreytinga eða 2-föld breyting á svipgerðarnæmi fyrir lopinaviri). Stigvaxandi ónæmi var algengast hjá sjúklingum sem um gildir að stofnar frá þeim, eins og þeir voru í upphafi meðferðar, voru með nokkrar stökkbreytingar sem tengdust proteasahemlum, en < 40-falda minnkun á næmi fyrir lopinaviri í upphafi meðferðar. Stökkbreytingarnar V82A, I54V og M46I komu oftast fyrir. Einnig sáust stökkbreytingarnar L33F, I50V og V32I með I47V/A. Stofnarnir 19 sýndu 4,3-falda aukningu IC_{50} samanborið við stofna við upphaf meðferðar (frá 6,2-43-föld, samanborið við villigerðarveiru).

Samsvarandi arfgerðir með minnkað svipgerðarnæmi fyrir lopinaviri í veirum sem hafa valist vegna annarra proteasahemla. Veiruhemjandi virkni lopinavirs var metin *in vitro* gegn 112 klínískum stofnum úr sjúklingum þar sem meðferð með einum eða fleiri proteasahemlum hafði brugðist. Innan þessa hóps voru eftirtaldar stökkbreytingar á HIV proteasa tengdar minnkuðu næmi gegn lopinaviri *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Miðgildi EC_{50} lopinavirs gegn stofnum með 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 stökkbreytingar við ofanefndar amínósýrustöður var, talið í sömu röð, 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0-falt hærra en EC_{50} gegn villigerð HIV. Þær 16 veirur sem sýndu > 20-falda breytingu á næmi höfðu allar stökkbreytingar í stöðu 10, 54 og 63 auk 82 og/eða 84. Þar að auki reyndist miðgildi vera 3 fyrir stökkbreytingar í amínósýrustöðu 20, 24, 46, 53, 71 og 90. Til viðbótar stökkbreytingum sem tilgreindar eru hér að framan, hafa sést V32I og I47A stökkbreytingar í stofnum eftir að sjúkdómurinn hefur náð sér á strik að nýju, sem eru minna næmar fyrir lopinaviri og fengnar úr sjúklingum í meðferð með Kaletra, sem hafa verið í meðferð með proteasahemli, einnig hafa sést I47A og L76V stökkbreytingar í stofnum eftir að sjúkdómurinn hefur náð sér á strik að nýju, sem eru minna næmir fyrir lopinaviri og fengnar úr sjúklingum í meðferð með Kaletra.

Niðurstöður varðandi mikilvægi einstakra stökkbreytinga eða stökkbreytingamynsturs geta breyst með viðbótar gögnum og því er ráðlagt að fylgja alltaf nýjustu greiningarkerfum þegar niðurstöður úr ónæmisprófum eru túlkaðar.

Veiruhemjandi virkni Kaletra hjá sjúklingum þar sem meðferð með proteasahemli hefur ekki komið að gagni: Klínískt mikilvægi minnkaðs næmis fyrir lopinaviri *in vitro* hefur verið skoðað með því að meta veirufræðilega svörun við Kaletra meðferð með tilliti til upphaflegrar arfgerðar og svipgerðar veira hjá 56 sjúklingum þar sem meðferð með nokkrum proteasahemlum hafði ekki borið árangur. EC₅₀ lopinavirs gegn hinum 56 upphaflegu veirustofnum var frá 0,6 til 96-falt hærra en EC₅₀ gegn villigerð HIV. Eftir 48 vikna meðferð með Kaletra, efavirensi og núkleósíð bakritahemlum, var plasma HIV RNA ≤ 400 eintök/ml hjá 93% (25/27), 73% (11/15) og 25% (2/8) sjúklinga, við, talið í sömu röð, < 10-falt, 10 til 40-falt og > 40-falt minna næmi fyrir lopinaviri en í upphafi. Auk þess sást veirufræðileg svörun hjá 91% (21/23), 71% (15/21) og 33% (2/6) sjúklinga með, talið í sömu röð, 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 stökkbreytingar af framangreindum stökkbreytingum á HIV proteasa sem tengjast minnkuðu næmi fyrir lopinaviri *in vitro*. Vegna þess að þessir sjúklingar höfðu ekki áður fengið Kaletra eða efavirens, kann hluti þessarar svörunar að vera vegna veiruhemjandi verkunar efavirens, einkum hjá sjúklingum með veiru sem hefur mjög mikið næmi fyrir lopinaviri. Í rannsókninni var ekki samanburðarhópur sjúklinga sem ekki fékk Kaletra.

Krossónæmi: Verkun annarra proteasahemla gegn stofnum sem komu sér upp ónæmi í þrepum fyrir lopinaviri, eftir meðferð með Kaletra hjá sjúklingum sem höfðu verið í meðferð með proteasahemli: Krossónæmi fyrir öðrum proteasahemlum var rannsakað hjá 18 stofnum þar sem sjúkdómurinn hafði náð sér á strik að nýju, og sem höfðu myndað ónæmi fyrir lopinaviri í þremur II. stigs og einni III. stigs rannsókn á Kaletra hjá sjúklingum sem höfðu áður notað proteasahemla. Miðgildi aukningar IC₅₀ fyrir lopinavir, hjá þessum 18 stofnum við upphaf meðferðar var 6,9-föld og 63-föld þar til sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, samanborið við villigerðarveiru. Almennt séð gildir að stofnarnir frá því að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, annað hvort héldu (ef þær voru með krossónæmi í upphafi) eða komu sér upp marktæku krossónæmi fyrir indinaviri, squinaviri og atazanaviri. Hófllega skert verkun amprenavirs sást og var miðgildi aukningar IC₅₀ frá 3,7 til 8-föld fyrir stofna frá upphafi meðferðar og stofna eftir að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, tilgreint í sömu röð. Stofnarnir voru áfram næmir fyrir tipranaviri og var miðgildi aukningar IC₅₀ fyrir stofna frá upphafi meðferðar og stofna eftir að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, 1,9 og 1,8-föld, tilgreint í sömu röð, samanborið við villigerðarveiru. Visað er til Samantektar á eiginleikum Aptivus hvað varðar viðbótarupplýsingar um notkun tipranavirs, þ.m.t. hvað varðar forspá arfgerðar, í meðferð við HIV-1 sýkingu sem er ónæmi fyrir lopinaviri.

Klínískar niðurstöður

Áhrif Kaletra (ásamt öðrum andretroveirulyfjum) á líffræðilegar mælingar (plasma HIV RNA gildi og CD4+ T-frumu₄ fjölda) hafa verið könnuð í samanburðarrannsóknum með Kaletra á 48 til 360 vikna tímabili.

Notkun hjá fullorðnum

Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið andretroveirumeðferð

Rannsókn M98-863 var tvíblind slembivalsrannsókn hjá 653 sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið andretroveirumeðferð og í henni var Kaletra (400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við nelfinavir (750 mg þrisvar sinnum á sólarhring) að viðbættu stavudini og lamivudini. Fjöldi CD4+ T-frumna var í upphafi að meðaltali 259 frumur/mm³ (á bilinu 2 til 949 frumur/mm³) og upphafsgildi HIV RNA í plasma var að meðaltali 4,9 log₁₀ eintök/ml (á bilinu 2,6 til 6,8 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 1

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 eintök/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 eintök/ml*†	67%	52%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	207	195

* meðferðar-ákvörðunar greining (intent to treat analysis) þar sem litið var svo á að ef gildi vantaði fyrir sjúklinga hefði meðferð mistekist hjá þeim

† p<0,001

Meðan á meðferð stóð, frá viku 24 út viku 96, voru 113 sjúklingar sem fengu meðferð með nelfinaviri og 74 sjúklingar sem fengu meðferð með lopinaviri/ritonaviri, með HIV RNA yfir 400 eintök/ml. Af þessum sjúklingum tókst að magna upp stofna til ónæmismælinga frá 96 sjúklingum sem fengu meðferð með nelfinaviri og 51 sjúklingi sem fékk meðferð með lopinaviri/ritonaviri. Ónæmi fyrir nelfinaviri, skilgreint sem D30N eða L90M stökkbreyting á proteasa, kom fyrir hjá 41/96 (43%) sjúklingum. Ónæmi fyrir lopinaviri, skilgreint sem tilvist einhverrar grunnstökkbreytingar eða stökkbreytingar á virku seti proteasa (sjá hér fyrir framan), kom fyrir hjá 0/51 (0%) sjúklingum. Staðfest var með svipgerðargreiningu að ekki hefði komið fram ónæmi fyrir lopinaviri.

Rannsókn M05-730 var slembuð, opin, fjölsetra rannsókn þar sem meðferð með Kaletra 800/200 mg einu sinni á sólarhring ásamt tenofoviri DF og emtricitabini var borin saman við meðferð með Kaletra 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt tenofoviri DF og emtricitabini hjá 664 sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð. Miðað við milliverkanir vegna lyfjahvarfa milli Kaletra og tenofovirs (sjá kafla 4.5) er ekki víst að hægt sé að yfirfæra niðurstöður þessarar rannsóknar þegar önnur stuðningsmeðferð er notuð með Kaletra. Sjúklingum var slembiraðað í hlutallinu 1:1 með tilliti til hvort þeir fengu Kaletra 800/200 mg einu sinni á sólarhring (n=333) eða Kaletra 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n=331). Frekari lagskipting innan hvors hóps var 1:1 (tafla annars vegar og mjúkt hylki hins vegar). Sjúklingar fengu annað hvort töflu eða mjúkt hylki í 8 vikur, eftir það fengu allir sjúklingar töflu einu sinni á sólarhring eða tvisvar á sólarhring það sem eftir var af rannsókninni. Sjúklingar fengu emtricitabin 200 mg einu sinni á sólarhring og tenofovir DF 300 mg einu sinni á sólarhring. Samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunar var sýnt fram á jafngildi (non-inferiority) skömmtunar einu sinni á sólarhring samanborið við skömmtun tvisvar sinnum á sólarhring ef lægri mörk 95% öryggisbils fyrir mismun á á hlutfalli sjúklinga sem svöruðu meðferð (einu sinni á sólarhring mínus tvisvar á sólarhring) færu út fyrir -12% við viku 48. Meðalaldur sjúklinga sem voru skráðir var 39 ára (bil: 19 til 71), 75% voru af hvíta kynstofninum og 78% voru karlar. Meðal CD4+T-frumufjöldi í upphafi var 216 frumur/mm³ (bil: 29 til 775 frumur/mm³) og meðal HIV-1 RNA í plasma í upphafi var 5,0 log₁₀ eintök/ml (bil: 1,7 til 7,0 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 2

Veirusvörun þáttakanda í rannsókn við viku 48 og 96						
	Vika 48			Vika 96		
	einu sinni á sólarhring	tvisvar sinnum á sólarhring	Mismunur [95% öryggisbil]	einu sinni á sólarhring	tvisvar sinnum á sólarhring	Mismunur [95% öryggisbil]
NC= meðferð mistókst	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]
Niðurstöður	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]

Aukning að meðaltali frá upphafsgildi í CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	186	198		238	254	
---	-----	-----	--	-----	-----	--

Eftir 96 vikna meðferð lágu niðurstöður prófana á arfgerð ónæmis fyrir hjá 25 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring og 26 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring sem sýndu ófullkomna veirufæðilega svörun. Í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring kom ónæmi fyrir lopinaviri ekki fram hjá neinum og í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring kom ónæmi fyrir lopinaviri fram í rannsókninni hjá einum sjúklingi sem hafði marktækt ónæmi fyrir proteasa hemlum við upphaf rannsóknar.

Langvarandi veirufæðileg svörun við Kaletra (í samsetningu með núkleósíð/núkleótíð bakrita-hemlum) hefur einnig sést í lítilli II. stigs rannsókn (M97-720) í 360 vikna meðferð. Í rannsókninni fengu 100 sjúklingar í upphafi meðferð með Kaletra (51 sjúklingur fékk 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 49 sjúklingar fengu annaðhvort 200/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 400/200 mg tvisvar sinnum á sólarhring). Allir sjúklingarnir tóku síðan þátt í opinni rannsókn þar sem Kaletra 400/100 mg var gefið tvisvar sinnum á sólarhring frá viku 48 til viku 72. Þrjátíu og níu sjúklingar (39%) hættu í rannsókninni, þar á meðal voru 16 (16%) sem hættu vegna aukaverkana, þar af dró aukaverkun einn sjúkling til dauða. 61 sjúklingur lauk rannsókninni (35 sjúklingar fengu ráðlagða skammtinn 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring út alla rannsóknina).

Tafla 3

Niðurstöður við viku 360: Rannsókn M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 eintök/ml	61%
HIV RNA < 50 eintök/ml	59%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	501

Meðan á 360 vikna meðferð stóð heppnaðist arfgerðargreining á veirustofnum hjá 19 af 28 sjúklingum sem voru með staðfest HIV RNA yfir 400 eintök/ml og leiddi ekki í ljós neinar grunnstökkbreytingar eða stökkbreytingar á virkum setum proteasa (amínósýrur í stöðu 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eða svipgerðarónæmi gegn proteasahemlum.

Sjúklingar sem höfðu áður fengið andretroveirumeðferð

M06-802 var opin slembivalsrannsókn þar sem borið var saman öryggi, þolanleiki og veiruhemjandi verkun við skömmtun einu sinni á sólarhring og skömmtun tvisvar á sólarhring á lopinavir/ritonavir töflum hjá 599 þátttakendum með greinanlegan veirufjölda þegar þeir fengu núverandi veiruhemjandi meðferð. Sjúklingar höfðu ekki áður fengið meðferð með lopinaviri/ritonaviri. Þeim var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annað hvort lopinavir/ritonavir 800/200 mg einu sinni á sólarhring (n=300) eða lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring (n=299). Sjúklingar fengu að minnsta kosti tvo núkleósíð/núkleótíð bakritahemlar sem valdir voru af rannsakandanum. Fyrri notkun proteasahemla var í meðallagi mikil hjá rannsóknarhópnum þar sem meira en helmingur sjúklinga hafði aldrei áður fengið proteasahemil og u.þ.b. 80% sjúklinga voru með veirustofn með minna en 3 stökkbreytingar tengdar proteasahemlum. Meðalaldur sjúklinga í rannsókninni var 41 ár (bil: 21 til 73); 51% voru af hvíta kynstofninum og 66% voru karlkyns. Meðal CD4+ T-frumufjöldi í upphafi var 254 frumur/mm³ (bil: 4 til 952 frumur/mm³) og meðal HIV-1 RNA í plasma var 4,3 log₁₀ eintök/ml (bil: 1,7 til 6,6 log₁₀ eintök/ml). Um það bil 85% sjúklinga hafði veirufjölda <100.000 eintök/ml.

Tafla 4

Veirusvörun þátttakenda í rannsókn við viku 48 rannsókn 802			
	Einu sinni á sólarhring	Tvisvar sinnum á sólarhring	Mismunur [95% öryggisbil]
NC= meðferð mistókst	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Niðurstöður	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	135	122	

Eftir 48 vikna meðferð lágu niðurstöður prófana á arfgerð ónæmis fyrir hjá 75 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring og 75 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring sem sýndu ófullkomna veirufraðilega svörun. Í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring komu fram nýjar grunnstökkbreytingar gegn proteasahemlum (tákn 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) hjá 6/75 (8%) sjúklingum sem og hjá 12/77 (16%) sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring.

Notkun hjá börnum

M98-940 var opin rannsókn á Kaletra í fljótandi lyfjaformi hjá 100 sjúklingum (börnum) sem höfðu ýmist ekki áður fengið (44%) eða fengið (56%) andretroveirulyf. Enginn sjúklinganna hafði áður fengið bakritahemil sem ekki er núkleósíð. Með slembivali fengu sjúklingarnir annað hvort 230 mg af lopinaviri/57,5 mg af ritonaviri á m² eða 300 mg af lopinaviri/75 mg af ritonaviri á m². Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðhöndlun fengu einnig núkleósíð bakritahemil. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð fengu nevirapin og auk þess allt að tvo núkleósíð bakritahemla. Öryggi, verkun og lyfjahvörf þessara tveggja skömmtunaraðferða var metið eftir 3 vikna meðferð hvers sjúklings. Þaðan í frá var öllum sjúklingunum gefinn 300/75 mg skammtur á m². Aldur sjúklinga var að meðaltali 5 ár (frá 6 mánaða til 12 ára) og voru 14 sjúklinganna yngri en 2 ára og 6 sjúklingar árs gamlir eða yngri. Upphafsfjöldi CD4+ T-frumna var að meðaltali 838 frumur/mm³ og upphaflegt plasma HIV-1 RNA var að meðaltali 4,7 log₁₀ eintök/ml.

Tafla 5

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-940		
	Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið andretroveirumeðferð (N=44)	Sjúklingar sem höfðu áður fengið andretroveirumeðferð (N=56)
HIV RNA < 400 eintök/ml	84%	75%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	404	284

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lopinavirs þegar það er gefið ásamt ritonaviri hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfbodaliðum og hjá HIV sjúklingum; enginn umtalsverður munur kom í ljós milli þessara tveggja

hópa. Lopinavir umbrotnar nánast að fullu fyrir tilstilli CYP3A. Ritonavir hamlar umbrotum lopinavirs og eykur þar með þéttni lopinavirs í plasma. Í öllum rannsóknum, leiðir notkun 400/100 mg af Kaletra tvisvar sinnum á sólarhring til þess að þéttni lopinavirs í plasma við stöðuga þéttni er að meðaltali 15 til 20-falt meiri en þéttni ritonavirs hjá HIV sjúklingum. Plasmabéttni ritonavirs er innan við 7% af þeirri þéttni sem fæst þegar notaðir eru 600 mg skammtar af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. Veiruhemjandi EC_{50} gildi lopinavirs *in vitro* er um 10-falt lægra en fyrir ritonavir. Veiruhemjandi áhrif Kaletra eru því af völdum lopinavirs.

Frásög: Við endurtekna 400/100 mg skammta af Kaletra tvisvar sinnum á sólarhring í 2 vikur og án takmörkunar á fæðuneyslu varð \pm SD hámarksþéttni (C_{max}) lopinavirs í plasma að meðaltali $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$, sem náðist um 4 klst. eftir lyfjagjöf. Lágmarksþéttni í jafnvægi (steady-state), áður en morgunskammtur var gefinn, var að meðaltali $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. AUC lopinavirs yfir 12 klst. skammtabil var að meðaltali $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$. Heildaraðgengi (absolute bioavailability) lopinavirs í lyfjaformi með ritonaviri hefur ekki verið staðfest í mönnum.

Áhrif fæðu á frásög eftir inntöku: Gjóf staks skammts af Kaletra töflum 400/100 mg með mat (fituríkur, 872 kkal., 56% úr fitu), samanborið við gjöf á fastandi maga, tengdist ekki neinum marktækum breytingum á C_{max} og AUC_{∞} . Því má taka Kaletra töflur með mat eða án. Einnig hefur verið sýnt fram á minni breytileika lyfjahvarfa fyrir Kaletra töflur, við öll máltíðarskilyrði, samanborið við Kaletra mjúk hylki.

Dreifing: Við stöðuga þéttni er lopinavir um 98 - 99% próteinbundið í sermi. Lopinavir binst við bæði alfa-1-sýruglýkóprótein (AAG) og albúmin, en hefur hins vegar meiri sækni í AAG. Við stöðuga þéttni helst próteinbinding lopinavirs stöðug við þá þéttni sem fæst þegar 400/100 mg af Kaletra er gefið tvisvar sinnum á sólarhring og er svipuð bæði hjá heilbrigðum og HIV-jákvæðum sjúklingum.

Umbrot: Rannsóknir *in vitro* á lifrarfrýmisögnum (hepatic microsomes) úr mönnum benda til þess að umbrot lopinavirs byggist fyrst og fremst á oxun. Lopinavir umbrotnar mikið, fyrir tilstilli cýtókróm P450 kerfisins í lifur, nánast eingöngu fyrir tilstilli ísóensímsins CYP3A. Ritonavir er öflugur CYP3A hemill sem hamlar umbrotum lopinavirs og eykur þar með plasmabéttni lopinavirs. Rannsókn í mönnum með ^{14}C -lopinaviri, sýndi að 89% af geislavirkni í plasma eftir stakan 400/100 mg skammt af Kaletra var vegna virka efnisins sjálfs. Að minnsta kosti 13 umbrotsefni lopinavirs sem myndast hafa við oxun hafa greinst hjá mönnum. Epímerparið 4-oxó- og 4-hýdroxýumbrotsefnin eru aðalumbrotsefnin með veirueyðandi verkun, en eru einungis örlítill hluti af heildargeislavirkninni í plasma. Sýnt hefur verið fram á að ritonavir hvetur umbrotsensím og hefur þannig hvetjandi áhrif á eigið umbrot og líklega einnig á umbrot lopinavirs. Við endurtekna lyfjagjöf minnkar þéttni lopinavirs fyrir skömmtun með tímanum og verður stöðug eftir um 10 daga til 2 vikur.

Brotthvarf: Eftir 400/100 mg skammt af ^{14}C -lopinaviri/ritonaviri finnast um $10,4 \pm 2,3\%$ af gefnum ^{14}C -lopinavirskammti í þvagi og um $82,6 \pm 2,5\%$ af gefnum ^{14}C -lopinavirskammti í hægðum. Um 2,2% af gefnum lopinavirskammti komu fram í þvagi á óbreyttu formi og um 19,8% komu fram á óbreyttu formi í hægðum. Eftir endurtekna skammta skiljast innan við 3% af lopinavirskammtinum út í þvagi á óbreyttu formi. Virkur (hámarks til lágmarks) helmingunartími lopinavirs á 12 klst. skammtabili var að meðaltali 5-6 klst. og sýnileg (apparent) úthreinsun (CL/F) lopinavirs eftir inntöku er 6-7 l/klst.

Skömmtun einu sinni á sólarhring: Lyfjahvörf Kaletra sinu sinni á sólarhring hafa verið metin hjá HIV sýktum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð. Kaletra 800/200 mg var gefið í samsetningu með emtricitabini 200 mg og tenofoviri DF 300 mg sem hluti af skammtaáætlun einu sinni á sólarhring. Endurteknir skammtar 800/200 mg af Kaletra einu sinni á sólarhring í 2 vikur án takmarkana á fæðuinntöku ($n=16$) leiddi í ljós meðal \pm SD hámarksþéttni lopinavirs í plasma (C_{max}) $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, sem kom fram u.þ.b. 6 klst eftir lyfjagjöf. Meðallágmarksþéttni í jafnvægi (steady-state) fyrir morgunskammt var $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. AUC fyrir lopinavir yfir 24 klst skammtabil var að meðaltali $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}$.

Samanborið við skömmtun tvisvar á sólarhring er skömmun einu sinni á sólarhring tengd lækun á C_{min}/C_{trough} gildum um u.þ.b. 50%.

Sérstakir hópar

Börn:

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá börnum yngri en 2 ára. Lyfjahlvörf Kaletra mixtúru, lausnar eftir 300/75 mg/m² skammt tvisvar sinnum á sólarhring og 230/57,5 mg/m² skammt tvisvar sinnum á sólarhring hafa verið rannsökuð hjá alls 53 sýktum börnum, á aldrinum frá 6 mánaða til 12 ára. Við stöðuga þéttni var AUC fyrir lopinavir að meðaltali 72,6 ± 31,1 µg·klst./ml, C_{max} var 8,2 ± 2,9 µg/ml og C_{min} var 3,4 ± 2,1 µg/ml þegar Kaletra mixtúra, lausn var gefin í 230/57,5 mg/m² skammti tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins (n=12) og þessi gildi voru, talið í sömu röð, 85,8 ± 36,9 µg · klst./ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml og 3,6 ± 3,5 µg/ml eftir gjöf 300/75 mg/m² skammts tvisvar sinnum á sólarhring, ásamt nevirapini (n=12). Með 230/57,5 mg/m² skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins og með 300/75 mg/m² skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring með nevirapini fékkst sambærileg þéttni lopinavirs í plasma og sú sem fékkst hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins. Kaletra einu sinni á sólarhring hefur ekki verið metið hjá sjúklingum á barnaldri.

Kyn, kynþáttur og aldur:

Lyfjahlvörf Kaletra hafa ekki verið rannsökuð hjá öldruðum. Enginn munur tengdur aldri eða kyni hefur sést á lyfjahlvörfum hjá fullorðnum sjúklingum. Munur á lyfjahlvörfum eftir kynþætti hefur ekki sést.

Skert nýrnastarfsemi:

Lyfjahlvörf Kaletra hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; þar sem úthreinsun lopinavirs um nýru er óveruleg er hins vegar ekki búist við minnkun á heildarúthreinsun líkamans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarástarfsemi:

Lyfjahlvörf lopinavirs, við jafnvægi, hjá HIV-sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarástarfsemi, voru borin saman við lyfjahlvörf hjá HIV-sjúklingum með eðlilega lifrarástarfsemi, í rannsókn á endurteknum skömmtum lopinavirs/ritonavirs 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sést hefur takmörkuð aukning á heildarþéttni lopinavirs, eða um það bil 30%, en ekki er gert ráð fyrir að þetta skipti klínisku máli (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Samkvæmt rannsóknum á eiturverkunum í nagdýrum og hundum við endurtekna skammta eru lifur, nýru, skjaldkirtill, milta og rauðkorn í blóðrás helstu markklíffærin. Breytingar á lifur bentu til frumustækkana með staðbundinni hrörnun. Enda þótt útsetning sem leiddi til þessara breytinga væri sambærilegt við eða minna en klínísk útsetning hjá mönnum voru skammtar hjá dýrunum meira en 6-faldir ráðlagðir klínískir skammtar. Lítilsháttar rýrnun á nýrnapiplum var staðfest hjá músum sem urðu fyrir að minnsta kosti tvöföldu því álagi sem mælt er með hjá mönnum; engin áhrif urðu á nýru í rottum og hundum. Minnkað týroxín í sermi olli aukinni losun á TSH með þeirri afleiðingu að skjaldkirtilsbúsfrumur (follicular cell) í rottum stækkuðu. Þessar breytingar gengu til baka þegar hætt var að gefa virka efnið og þær sáust ekki hjá músum og hundum. Coombs-neikvæð mismunandi stór rauð blóðkorn (anisocytosis) og afmynduð rauðkorn í blóði (poikilocytosis) sáust hjá rottum, en hvorki hjá músum né hundum. Stækkuð milta með traffrumnageri (histiocytosis) sáust hjá rottum en ekki hjá öðrum dýrategundum. Kólesteról í sermi jókst hjá nagdýrum en ekki í hundum, en aðeins í músum varð aukning á þríglýseríðum.

Í *in vitro* rannsóknum kom fram 30% hömlun á einræktuðum kalíumgöngum mannshjarta (HERG) við mestu þéttni lopinavirs/ritonavirs sem rannsökuð var, sem hvað lopinavir varðar jafngildir 7-faldri heildarþéttni í plasma og 15-faldri hámarksþéttni óbundins lopinavirs í plasma, sem næst hjá mönnum

við stærsta ráðlagðan skammt. Öfugt við þetta leiddi sambærileg þéttni lopinavirs/ritonavirs ekki til neinnar seinkunar á endurskautun í Purkinjeþráðum í hundshjarta. Lægri þéttni lopinavirs/ritonavirs leiddi ekki til marktækrar hömlunar á rafstraumi um kalíumgöng (HERG). Rannsóknir á dreifingu í vefi, sem gerðar voru í rottum, bentu ekki til þess að virka efnið safnist marktækt upp í hjarta. Eftir 72 klst. var AUC fyrir hjarta um það bil 50% af mældu AUC fyrir plasma. Þess vegna er réttmætt að gera ráð fyrir því að þéttni lopinavirs í hjarta sé ekki marktækt meiri en þéttni í plasma.

Hjá hundum hafa áberandi U bylgjur sést á hjartarafriti og verið tengdar lengdu PR bili og hægslætti. Talið er að þessi áhrif stafi af truflunum á söltum.

Klínískt mikilvægi þessara forklínísku upplýsinga er ekki þekkt en hins vegar er ekki unnt að útiloka hugsanleg áhrif þessa lyfs á mannshjartað (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8).

Hjá rottum komu fram eiturverkanir á fósturvísi og fóstur (missir allra fóstura, skertur lífvænleiki fóstura, skert fósturþyngd, aukin tíðni afbrigðileika í beinagrind) og eiturverkanir á þroska eftir fæðingu (aukinn ungasauði) við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móðurinni. Almenn (systemic) útsetning fyrir lopinaviri/ritonaviri við skammta sem ollu eiturverkunum á móðurina og skammta sem ollu eiturverkunum á þroska, var minni en sú útsetning sem að er stefnt við meðferð hjá mönnum.

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lopinavirs/ritonavirs í músum sýndu mítósuvaldandi hvötun lifraræxla, án eiturverkana á erfðafni, sem almennt er talin skipta litlu máli fyrir áhættu hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum leiddu engin slík áhrif í ljós. Lopinavir/ritonavir reyndist hvorki hafa í för með sér stökkbreytingar né litningaskemmdir í safni *in vitro* og *in vivo* prófa þar sem meðal annars var notað Ames sýklapróf fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (Ames bacterial reverse mutation assay), próf með eitelfrumum úr músum, músasmákjarnapróf og próf fyrir litningaskemmdum í eitelfrumum manna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Taflan inniheldur:

Copovidon
Sorbitanlaurat
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumsterylfulmarat

Filmuhúð:

Pólývínýl alkóhól
Títantvíoxíð
Talkúm
Macrogol af gerð 3350 (polyetylen glycol 3350)
Gult járnnoxíð E172

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE (high density polyethylene) glös með loki úr própýleni. Í hverju glasi eru 60 töflur. Í hverri pakkningu er 1 glas (60 töflur).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/01/172/006/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. mars 2001.

Dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 20. mars 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/YYYY}.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Kaletra mixtúra, lausn, Kaletra mjúk hylki, Kaletra filmuhúðaðar töflur:
Aesica Queenborough Limited, Queenborough, Kent ME11 5EL, Bretland.

Kaletra filmuhúðaðar töflur:
Abbott GmbH & Co. Kg
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Þýskaland.

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

• SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, 4.2).

• SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

• ÖNNUR SKILYRÐI

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, sem er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að gera rannsóknir og vinna viðbótarverkefni tengd lyfjagát sem tilgreind eru í áætlun um lyfjagát, eins og fram kemur í útgáfu 2.3 af áætlun um áhættustjórnun sem lýst er í kafla 1.8.2. í markaðsleyfisumsókninni og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP samþykkir.

Samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR) skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun, í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“.

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt á öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjstofnunar Evrópu.

PSUR (Periodic Safety Update Report)

Markaðsleyfishafi mun leggja fram PSUR sem spannar 3 ár hverju sinni.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 2 GLÖSUM

1. HEITI LYFS

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg mjúk hylki
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur: Lopinavir 133,3 mg og ritonavir 33,3 mg (hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: Própýlenglýkól, pólyoxýl 35 ricinusolía, vatnsfrítt fljótandi sorbitól (blanda sorbitóls, anhýdríða sorbitóls og mannítóls), glýseról og sunset yellow (E110).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 mjúk hylki (2 glös, hvort um sig inniheldur 90 hylki).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Barnaöryggislok.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Geymsla eftir að pakkning hefur verið tekin í notkun: Ef lyfið er geymt utan kælis má ekki geyma það við hærri hita en 25°C og farga á lyfjaleifum eftir 42 daga (6 vikur). Mælt er með því að skrifuð sé á pakkninguna dagsetningin þegar hún er tekin úr kæli. Forðist að lyfið sé í of miklum hita.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/001/IS

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaletra hylki

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

GLAS

1. HEITI LYFS

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg mjúk hylki
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur: Lopinavir 133,3 mg og ritonavir 33,3 mg (hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur: Própýlenglýkól, pólyoxýl 35 ricinusolía, vatnsfrítt fljótandi sorbitól (blanda sorbitóls, anhýdríða sorbitóls og mannítóls), glýseról og sunset yellow (E110).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 mjúk hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Barnaöryggislok.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Geymsla eftir að þakking hefur verið tekin í notkun: Ef lyfið er geymt utan kælis má ekki geyma það við hærri hita en 25°C og farga á lyfjaleifum eftir 42 daga (6 vikur). Mælt er með því að skrifuð sé á þakkinguna dagsetningin þegar hún er tekin úr kæli.

Forðist að lyfið sé í of miklum hita.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKADSLEYFISNÚMÉR

EU/1/01/172/001/IS

13. LOTUNÚMÉR

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA MEÐ 180 (5 ÖSKJUR MEÐ 36 MJÚKUM HYLKJUM) – MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg mjúk hylki
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur: Lopinavir 133,3 mg og ritonavir 33,3 mg (hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: Própýlenglýkól, pólyoxýl 35 ricinusolía, vatnsfrítt fljótandi sorbitól (blanda sorbitóls, anhýdríða sorbitóls og mannítóls), glýseról og sunset yellow (E110).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpaðning sem inniheldur 180 (5 öskjur með 36) mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Geymsla eftir að þakking hefur verið tekin í notkun: Ef lyfið er geymt utan kælis má ekki geyma það við hærri hita en 25°C og farga á lyfjaleifum eftir 42 daga (6 vikur). Mælt er með því að skrifuð sé á þakkinguna dagsetningin þegar hún er tekin úr kæli.

Forðist að lyfið sé í of miklum hita.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKADSLEYFISNÚMÉR

EU/1/01/172/002/IS

13. LOTUNÚMÉR

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaletra hylki

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**FJÖLPAKKNING MEÐ 180 (5 ÖSKJUR MEÐ 36 MJÚKUM HYLKJUM) – ÁN BLUE BOX****1. HEITI LYFS**

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg mjúk hylki
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur: Lopinavir 133,3 mg og ritonavir 33,3 mg (hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: Própýlenglýkól, pólyoxýl 35 ricinusolía, vatnsfrítt fljótandi sorbitól (blanda sorbitóls, anhýdríða sorbitóls og mannitóls), glýseról og sunset yellow (E110).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hluti fjölpakkingar sem samanstendur af 5 öskjum sem hver inniheldur 36 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Exp: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Geymsla eftir að pakking hefur verið tekin í notkun: Ef lyfið er geymt utan kælis má ekki geyma það við hærri hita en 25°C og farga á lyfjaleifum eftir 42 daga (6 vikur). Mælt er með því að skrifuð sé á pakkinguna dagsetningin þegar hún er tekin úr kæli.
Forðist að lyfið sé í of miklum hita.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/002/IS

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kaletra hylki

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA MEÐ 6 HYLKJUM.**

1. HEITI LYFS

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg mjúk hylki
lopinavir/ritonavir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Abbott Laboratories Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

Exp: {mánuður/ár}

4. LOTUNÚMER

Lot {númer}

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - 300 ml af mixtúru (5 flöskur, hver um sig inniheldur 60 ml)****1. HEITI LYFS**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml mixtúra, lausn
(lopinavir + ritonavir)

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur: Lopinavir 80 mg og ritonavir 20 mg (hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur: Etanól, maís-sýróp ríkt af ávaxtasykri (frúktósa), própýlenglýkól, glýseról, pólyoxýl 40 hert ricinusólía og kalíum (sem kalíumasesúlfam).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

300 ml af mixtúru (5 flöskur, hver um sig inniheldur 60 ml).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Barnaöryggislok.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Geymsla eftir að þakking hefur verið tekin í notkun: Ef lyfið er geymt utan kælis má ekki geyma það við hærri hita en 25°C og farga á lyfjaleifum eftir 42 daga (6 vikur). Mælt er með því að skrifuð sé á þakkinguna dagsetningin þegar hún er tekin úr kæli.

Forðist að lyfið sé í of miklum hita.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKADSLEYFISNÚMÉR

EU/1/01/172/003/IS

13. LOTUNÚMÉR

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaletra mixtúra, lausn

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**FLASKA****1. HEITI LYFS**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml mixtúra, lausn
(lopinavir + ritonavir)

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur: Lopinavir 80 mg og ritonavir 20 mg (hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: Etanól (42% v/v sjá fylgiseðil), maís-sýróp ríkt af ávaxtasykri (frúktósa), própýlenglýkól, glýseról, pólyoxýl 40 hert ricinusolía og kalíum (sem kalíumasesúlfam).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 ml af mixtúru

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Opnist hér

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Barnaöryggislok.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Geymsla eftir að pakking hefur verið tekin í notkun: Ef lyfið er geymt utan kælis má ekki geyma það við hærri hita en 25°C og farga á lyfjaleifum eftir 42 daga (6 vikur). Mælt er með því að skrifuð sé á pakkinguna dagsetningin þegar hún er tekin úr kæli.

Forðist að lyfið sé í of miklum hita.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/003/IS

13. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 1 GLASI

1. HEITI LYFS

Kaletra 200 mg/50 mg filmhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/004/IS

13. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaletra 200 mg/50 mg töflur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

200 MG/50 MG TÖFLUR - ASKJA MEÐ 3 GLÖSUM

1. HEITI LYFS

Kaletra 200 mg/50 mg filmhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

360 filmhúðaðar töflur (3 glös sem hvert inniheldur 120 filmhúðaðar töflur)
3 mánaða pakkning

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/007/IS

13. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaletra 200 mg/50 mg töflur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Kaletra 200 mg/50 mg filmhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Abbott Laboratories Limited

Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 120 (3 ÖSKJUR MEÐ 40 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM) – MEÐ BLUE BOX
ASKJA SEM INNIHELDUR 120 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Kaletra 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning sem inniheldur 120 töflur (3 öskjur með 40 töflum).
120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/005/IS
EU/1/01/172/008/IS

13. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaletra 200 mg/50 mg töflur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI ÖSKJU

FJÖLPAKKNING MEÐ 120 (3 ÖSKJUR MEÐ 40 200/50 MG TÖFLUM) – ÁN BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Kaletra 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hluti fjölpakkningar sem samanstendur af 3 öskjum sem hver inniheldur 40 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Abbott Laboratories Limited

Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/005/IS

13. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kaletra 200 mg/50 mg töflur

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

200 MG/50 MG TÖFLUR - ÞYNNA MEÐ 8 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM EÐA ÞYNNA MEÐ 12 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM

1. HEITI LYFS

Kaletra 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Abbott Laboratories Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {mánuður/ár}

4. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**100 MG/25 MG TÖFLUR - ASKJA MEÐ 1 GLASI****1. HEITI LYFS**

Kaletra 100 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur lopinavir 100 mg ásamt ritonaviri 25 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/006/IS

13. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaletra 100 mg/25 mg töflur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

100 MG/25 MG TÖFLUR - GLAS

1. HEITI LYFS

Kaletra 100 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur lopinavir 100 mg ásamt ritonaviri 25 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {mánuður/ár}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Abbott Laboratories Limited

Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/172/006/IS

13. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEDILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

KALETRA 133,3 mg/33,3 mg mjúk hylki lopinavir/ritonavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Kaletra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kaletra
3. Hvernig nota á Kaletra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kaletra
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM KALETRA OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

- Læknirinn hefur ávísað Kaletra til að hjálpa til við að hafa hemil á HIV sýkingunni. Það gerir Kaletra með því að hægja á útbreiðslu sýkingarinnar í líkamanum.
- Kaletra er ætlað börnum 2 ára eða eldri og fullorðnum, sem eru sýkt af HIV, veirunni sem veldur alnæmi (AIDS). Ekki á að nota Kaletra fyrir börn yngri en 2 ára nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega.
- Kaletra er retroveirueyðandi lyf. Það tilheyrir hópi lyfja sem eru kölluð próteasahemlar.
- Kaletra er ætlað til notkunar með öðrum veirueyðandi lyfjum. Læknirinn mun ræða við þig og ákveða hvaða lyf henta best.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA KALETRA

Ekki má nota Kaletra:

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir lopinaviri, ritonaviri eða einhverju öðru innihaldsefni Kaletra.
- Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Ekki má nota Kaletra ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja:

- Astemizol eða terfenadin (algeng ofnæmislyf - vera má að þessi lyf séu fánleg án lyfseðils).
- Midazolam sem gefið er með inntöku og triazolam (notuð við kvíða og/eða svefntruflunum).
- Pimozid (notað til meðferðar við geðklofa).
- Cisaprid (notað til að slá á ákveðin magavandamál).
- Ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin (notuð við höfuðverk).
- Amiodaron (notað við óeðlilegum hjartslætti).
- Lovastatin, simvastatin (notað til að lækka kólesteról í blóði).
- Vardenafil (notað við ristuflunum).
- Sildenafil (notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi). Sildenafil notað við ristuflunum má nota undir eftirliti læknis (sjá kaflann **Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Kaletra**).
- Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, *Hypericum perforatum*)

Lesið lista yfir lyf í kaflanum „Taka annarra lyfja“ til að fá upplýsingar um ákveðin önnur lyf sem gæta þarf varúðar við notkun á.

Ef þú notar eitthvert þessara lyfja skaltu leita ráða hjá læknum um nauðsynlegar breytingar á annaðhvort meðferð við öðrum sjúkdómum eða andretróveirulyfjameðferðinni.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Kaletra

Mikilvægar upplýsingar

- Kaletra lækna ekki HIV sýkingu eða alnæmi (AIDS)
- Sjúklingar á meðferð með Kaletra geta eftir sem áður fengið sýkingar eða önnur veikindi sem fylgja HIV sýkingu og alnæmi. Því er mikilvægt að vera undir eftirliti læknis meðan á töku Kaletra stendur.
- **Hættan á að smita aðra af HIV er enn til staðar þegar Kaletra er tekið.** Viðhafa skal viðeigandi varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir smit við kynmök (t.d. notkun á verjum) eða blóðblöndun.

Láttu lækinn vita ef þú hefur/hefur haft:

- **Dreyrasýki** af flokki A og B þar sem Kaletra getur aukið hættu á blæðingum.
- **Sykursýki** þar sem greint hefur verið frá hækkuðum blóðsykri hjá sjúklingum sem nota Kaletra.
- Sögu um **lifrarsjúkdóma** en sjúklingar með sögu um lifrarsjúkdóma, þar á meðal langvinna lifrabólgu B eða C eru í aukinni hættu á alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum á lifur.

Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir:

- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum, öndunarerfiðleikum og miklu máttleysi í vöðvum í fótleggjum og handleggjum en þessi einkenni geta bent til hækkaðs gildis mjólkursýru.
- Þorsta, tíðum þvaglátum, þokusýn eða þyngdartapi en þetta getur bent til hækkaðra blóðsykursgilda.
- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum en mikil aukning þríglýseríða (blóðfitu) hefur verið talinn áhættuþáttur í brisbólgu og þessi einkenni geta einmitt bent til brisbólgu.
- **Breyttri líkamslögun** vegna breyttrar fitudreifingar. Það getur verið minnkuð fita á fótleggjum, handleggjum og í andliti, aukin kviðfita og aukin fita á öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúður aftan á hálsi („buffalo hump“). Sem stendur eru orsakir þessara verkana og langtímaáhrif þeirra á heilsu ekki þekktar.
- Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sögu um tækifærissýkingar geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Komi einhver einkenni um sýkingu fram á strax að hafa samband við lækinn til að fá nauðsynlega meðferð.
- **Stífleika, verkjum og sársauka í liðum** (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikum með hreyfingar en sumir sjúklingar, sem taka þessi lyf, geta fengið sjúkdóm í bein sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). M.a. eru lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hækkaður líkamspýngdarstuðull (BMI) nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms.
- **Verkjum, eymslum eða máttleysi í vöðvum** sérstaklega í samsetningu með þessum lyfjum. Stöku sinnum hafa þessir vöðvasjúkdómar verið alvarlegir.
- Einkennum um sundl, svima, yfirlíð eða ef þér finnst hjartsláttur vera óeðlilegur. Kaletra getur valdið breytingum á hjartslætti og rafvirkni hjartans. Þessar breytingar geta sést á hjartarafriti.

Taka annarra lyfja

Láttu lækinn vita ef þú ert að taka einhver eftirtalinna lyfja, þar sem gæta þarf sérstakrar varúðar:

- Sýklalyf (t.d. rifabutin, rifampicin og claritromycin);
- Krabbameinslyf (t.d. flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristin og vinblastin).
- Þunglyndislyf (t.d. trazodon og bupropion);
- Flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, fenytoin og fenobarbital);

- Sveppalyf (t.d. ketoconazol, itraconazol og voriconazol);
- Lyf við rístruflunum (t.d. sildenafil og tadalafil);
- Hjartalýf þar á meðal:
 - Dígoxín
 - Kalsíumgangalokar (t.d. felodipín, nifedipín og nicardipín);
 - Lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. bepridíl, lidocain til almennrar notkunar og kinidín)
- Lyf sem minnka kólesteról í blóði (t.d. atorvastatín, lovastatín, simvastatín eða rosuvastatín);
- Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (t.d. ciclosporín, sirolímus (rapamycín) og tacrolímus);
- Verkjalyf (t.d. fentanyl);
- Lyf sem eru notuð til að hætta reykingum (t.d. bupropíon);
- Morfínlik lyf (t.d. metadon);
- Getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra (sjá kafla um **Getnaðarvarnir**);
- Próteasahemlar (t.d. amprenavír, fosamprenavír, indinavír, neflínavír, rítóanvír, saquinavír, típranavír);
- Róandi lyf (t.d. midazolam sem gefið er með inndælingu);
- Sterar (t.d. dexametason, fluticasónpropíonát og etínylestradíol);
- Warfarín;
- Lyf sem leiða til verkana með etanóli (t.d. disulfíram).

Lestu lyfjalistann í kaflanum „Ekki má nota Kaletra ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja“ til að fá upplýsingar um lyfín sem þú mátt ekki taka með Kaletra.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Lyf við rístruflunum (vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ekki taka Kaletra** ef þú ert að taka vardenafil.
- Þú mátt ekki taka Kaletra með sildenafili til meðferðar á lungnaháþrýstingi (sjá einnig kaflann **Ekki má nota Kaletra**).
- Ef þú ert að taka sildenafil eða tadalafil samhliða Kaletra getur verið hætt á aukaverkunum eins og lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og stinningu getnaðarlíms í meira en 4 klst. Ef stinning varir lengur en 4 klst skaltu leita til læknis **strax** til að koma í veg fyrir varanlegar skemmdir á getnaðarlím. Læknirinn getur útskýrt þessi einkenni fyrir þér.

Getnaðarvarnir

- Ef þú notar getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra, til að koma í veg fyrir þungun, skal nota viðbótargetnaðarvörn eða annarskonar getnaðarvörn (t.d. verjur) því Kaletra getur dregið úr virkni getnaðarvarnalyfja til inntöku og getnaðarvarnarlyfja á formi forðaplástra.
- Kaletra dregur ekki úr hættu á HIV smiti til annarra. Viðhafa skal viðeigandi varúðarráðstafanir (t.d. notkun á verjum) til að koma í veg fyrir smit við kynmök.

Meðganga og brjóstagjöf

- Láttu lækinn vita **strax** ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða ef þú ert með barn á brjósti.
- Þungaðar konur og konur með barn á brjósti eiga ekki að nota Kaletra nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega.
- Mælt er með því að HIV-sýktar konur hafi ekki barn á brjósti vegna hættu á að barnið smitist af HIV með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sérstaklega rannsakað hvort Kaletra geti haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla. Ef þú færð aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla (t.d. ógleði) skaltu ekki aka bifreið eða stjórna vélum. Hafðu þess í stað sambandi við lækinn.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Kaletra

Kaletra mjúk hylki innihalda sunset yellow [E110] sem getur valdið ofnæmi, þar á meðal astma. Ofnæmi er algengara hjá þeim sem hafa ofnæmi fyrir asetýlsalisýlsýru.

3. HVERNIG NOTA Á KALETRA

- Taktu Kaletra alltaf samkvæmt fyrirmælum læknis.
- Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að taka lyfið.

Hve mikið Kaletra á að taka og hvenær?

Notkun hjá fullorðnum

- Venjulegur skammtur handa fullorðnum er 3 hylki tvisvar sinnum á sólarhring, þ.e. á 12 klst. fresti, samhliða öðrum lyfjum gegn HIV. Læknirinn mun ráðleggja um hve mikið á að taka af Kaletra.
- Mikilvægt er að Kaletra mjúk hylki séu alltaf tekin inn með mat.

Notkun hjá börnum 2 ára og eldri

- Læknir mun ákvarða rétta skammtinn fyrir börn út frá hæð og líkamsþyngd barnsins.
- Mikilvægt er að Kaletra mjúk hylki séu alltaf tekin inn með mat.

Kaletra fæst einnig sem filmuhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg af lopinaviri og 50 mg af ritonaviri og filmuhúðaðar töflur sem innihalda 100 mg af lopinaviri og 25 mg af ritonaviri. Ef þú átt í erfðleikum með að gleypa mjúk hylki fæst Kaletra mixtúra sem inniheldur 80 mg af lopinaviri og 20 mg af ritonaviri á hvern ml.

Ef stærri skammtur af Kaletra en mælt er fyrir um er tekinn

- Ef það hendir að meira er notað af Kaletra en til var ætlast, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.
- Ef ekki næst í lækinn skal leita til sjúkrahúss.

Ef gleymist að taka Kaletra

- Ef gleymist að taka skammt skal taka þann skammt sem gleymdist svo fljótt sem auðið er með mat og halda síðan notkuninni áfram með venjulegum skammti með reglulegu millibili svo sem læknirinn mælti fyrir um..
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að taka Kaletra

- Ekki hætta að taka Kaletra eða breyta skömmtum nema að höfðu samráði við lækinn.
- Kaletra á alltaf að taka tvisvar á dag til að hjálpa við að hafa hemil á HIV sýkingunni og skiptir engu hve miklu betri líðanin kann að vera.
- Notkun Kaletra samkvæmt fyrirmælum gefur besta möguleikann á að hægja á myndun ónæmis gegn lyfinu.

- Ef aukaverkun kemur í veg fyrir að þú takir Kaletra samkvæmt notkunarfyrimælum skaltu strax hafa samband við lækinn.
- Hafðu alltaf nóg af Kaletra við höndina þannig að það þrjóti ekki. Á ferðalögum eða við dvöl á sjúkrahúsi skal hafa það mikið Kaletra meðferðis að það endist þar til unnt er að endurnýja birgðirnar.
- Halda á notkun þessa lyfs áfram þar til lækinn ákveður annað.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Kaletra valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Erfitt getur verið að greina á milli aukaverkana af völdum Kaletra og þeirra sem stafa af öðrum lyfjum sem notuð eru samhliða eða stafa af fylgikvillum HIV sýkingarinnar.

Segðu læknum strax frá þessum sem og öðrum einkennum. Ef ástandið helst óbreytt eða versnar skaltu leita læknaðstoðar.

MJÖG ALGENGAR aukaverkanir (koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af 10)

- Niðurgangur;
- Ógleði;
- Sýking í efri öndunarvegi.

ALGENGAR aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 100)

- Brisbólga;
- Uppköst, þaninn kviður, verkir ofarlega og neðarlega í kviðarholi, vindgangur, meltingartruflanir, minnkuð matarlyst, bakflæði frá maga til vélinda sem getur valdið sársauka;
- Þroti eða bólga í maga, þörmum og ristli;
- Hækkun gildi kólesteróls í blóði, aukning á þríglýseríðum (fitutegund) í blóði, hár blóðþrýstingur;
- Skert hæfni líkamans til að þola sykurla. sýki, þyngdartap;
- Fækkun rauðra blóðfrumna, fækkun hvítra blóðfrumna sem eru yfirleitt notaðar til að berjast gegn sýkingum;
- Útbrot, exem, flasa;
- Sundl, kvíði, svefnerfiðleikar;
- Þreytutilfinning, þróttleysi og máttleysi, höfuðverkur þ.m.t. migreni;
- Gyllinæð;
- Bólga í lifur þ.m.t. hækkun lifrarensíma;
- Ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofsakláði og bólga í munni;
- Breytingar á líkamslögun eða andlitslögun vegna breyttrar fitudreifingar;
- Sýking í neðri öndunarvegi;
- Eitlastækkarir;
- Getuleysi, óeðlilega miklar eða langar tíðablæðingar eða tíðateppa;
- Vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar, verkir í liðum, vöðvum og baki;
- Skemmdir á taugum í úttaugakerfinu;
- Nætursviti, kláði, útbrot þar á meðal upphleyptir nabbar á húð, sýking í húð, bólga í húð eða háarsekkjum, uppsöfnun vökva í frumum eða vefi.

Frekari upplýsingar varðandi ógleði, uppköst eða kviðverki.

Láttu lækinn vita ef þú færð ógleði, uppköst eða kviðverki vegna þess að það getur bent til brisbólgu.

Frekari upplýsingar um hækkun kólesteróls og þríglýseríða.

- Langtíma áhætta á afleiðingum eins og hjartaáföllum eða slagi vegna hækkaðra þríglýseríða og kólesteróls er ekki enn þekkt.
- Læknirinn mun fylgjast með ástandi þínu og ávísar öðrum lyfjum gerist þess þörf.
- Mikil hækkun þríglýseríða (blóðfitu) er talin áhættuþáttur fyrir brisbólgu.

Breyting á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum, þar á meðal Kaletra, getur valdið breytingu á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar. Þar á meðal getur verið minnkuð fita á fótleggjum, handleggjum og í andliti, aukin kviðfita (á maga) og aukin fita á öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúðar aftan á hálsi („buffalo hump“). Sem stendur eru orsakir þessara verkana og langtímaáhrif þeirra á heilsu ekki þekktar. Láttu lækninn vita ef breytingar verða á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar.

SJALDGÆFAR aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 1000)

- Óeðlilegir draumar;
- Missir eða breyting bragðskyns;
- Hárlos;
- Frávik á hjartarafriti sem kallast gáttasleglarof;
- Uppsöfnun innan í slagæðum sem gæti leitt til hjartaáfalls og heilablóðfalls;
- Bólga í æðum og háræðum;
- Bólga í gallgöngum;
- Skjálfti í líkamanum sem ekki er stjórn á:
- Hægðatregða;
- Bólga í djúplægum bláæðum sem tengist blóðtappa;
- Munnþurrkur;
- Erfiðleikar við að hafa stjórn á hægðum;
- Bólga í fyrsta hluta smágirnis rétt fyrir neðan magann, sár eða fleiður í meltingarvegi, blæðing frá þörmum eða endaparmi;
- Rauðar blóðfrumur í þvagi;
- Fituútfellingar í lifur, lifrarstækkun;
- Vanstarfsemi í eistum;
- Einkenni sem blossa upp tengd óvirkri sýkingu í líkamanum (ónæmisendurvirkjunarheilkenni);
- Aukin matarlyst;
- Óeðlilega mikið magn gallrauða í blóði (litarefni sem verður til við niðurbrot rauðra blóðfrumna);
- Minnkuð kynhvöt;
- Bólga í nýra;
- Beindrep vegna lélegs blóðflæðis til svæðisins;
- Sár eða fleiður í munni, maga- og garnabólga;
- Nýrnabilun;
- Niðurbrot vöðvaþráða sem leiðir til losunar vöðvarauða (niðurbrotsefni vöðvaþráða) í blóðrásina;
- Suð fyrir öðru eða báðum eyrum, eins og niður, hringing eða blístur;
- Skjálfti;
- Óeðlileg lokun á einni af hjartalokunum (þríblöðkuloka í hjartanu);
- Svimi (tilfinning að allt snúist);
- Augnkvilli, óeðlileg sjón;
- Þyngdaraukning.

Greint hefur verið frá öðrum aukaverkunum við notkun Kaletra: gula (gulur litur á húð eða augnhvítu), alvarleg eða lífshættuleg húðútbrot og blöðrur (Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt). Tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á KALETRA

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Kaletra eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pakkningunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Hvernig á að geyma Kaletra og hve lengi

- Geymið í kæli (2°C – 8°C).
- Geymsla eftir að pakkning hefur verið tekin í notkun: Ef lyfið er geymt utan kælis má ekki geyma það við hærri hita en 25°C og farga á lyfjaleifum eftir 42 daga (6 vikur). Mælt er með því að skrifuð sé á pakkninguna dagsetningin þegar hún er tekin úr kæli.
- Forðist að lyfið sé í of miklum hita.
- Mikilvægt er að Kaletra sé geymt í upprunalegu pakkningunni. Flytjið lyfið ekki í neitt annað ílát.

Hvernig á að farga ónotuðu Kaletra?

- Ekki má fleygja lyfjum í skólpagnir eða heimilissorp.
- Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur.

Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Kaletra

Virka innihaldsefnið er lopinavir en í hylkjunum er einnig ritonavir sem eykur blóðþéttni lopinavirs með því að hamla ensímum sem umbrjóta það. Hvert hylki af Kaletra inniheldur 133,3 mg lopinavir og 33,3 mg ritonavir (hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf).

Önnur innihaldsefni eru: Olíusýra, própýlenglýkól, pólýoxýl 35 ricinusolía og hreinsað vatn.

Innihaldsefni hylkisins sjálfs eru: Matarlím, vatnsfrítt fljótandi sorbitól (blanda sorbitóls, anhýdríða sorbitóls og mannitóls), glýseról, títantvíoxíð (hvítt litarefni), sunset yellow (E110), í meðallagi langar keðjur þriglýseríða, lesítín og svart merkiblek sem inniheldur: Própýlenglýkól, svart járnnoxíð, pólývínýlasetatþalat, pólýetýlenglýkól 400 og ammoníumhýdroxíð.

Útlit Kaletra og pakkningastærðir

Kaletra mjúk hylki eru appelsínugul og á þau er letað með svörtu merkibleki [merki Abbott] og „PK“. Hvert mjúkt hylki inniheldur 133,3 mg af lopinaviri og 33,3 mg af ritonaviri.

Kaletra mjúk hylki eru fáanleg í glösum með 90 hylkjum eða í fjölpakkningum með þynnum sem innihalda 180 (5 öskjur með 36) hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

Abbott Laboratories Limited, Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4XE, Bretland

Framleiðandi:

Aesica Queenborough Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Bretland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: + 359 2 489 1950

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Tel: + 420 267 292 111

Malta

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

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Läti
Tel: + 371 67605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 319 12 00

España

Abbott Laboratories, S.A.
Tel: + 34 9 1 337-5200

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

France

Abbott France
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

România

Abbott Laboratories S.A.
Tel: + 40 21 529 30 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Tel: + 386 (1) 23 631 60

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Italia

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

Suomi/Finland

Abbott OY
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics

Tel: + 371 67605580

Sverige

Abbott Scandinavia AB

Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd

Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics

Latvija

Tel: + 371 7605580

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/YYYY}.

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

KALETRA (80 mg + 20 mg) / ml mixtúra, lausn (lopinavir + ritonavir)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Kaletra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kaletra
3. Hvernig nota á Kaletra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kaletra
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM KALETRA OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

- Læknirinn hefur ávísað Kaletra til að hjálpa til við að hafa hemil á HIV sýkingunni. Það gerir Kaletra með því að hægja á útbreiðslu sýkingarinnar í líkamanum.
- Kaletra er ætlað börnum 2 ára eða eldri og fullorðnum, sem eru sýkt af HIV, veirunni sem veldur alnæmi (AIDS). Ekki á að nota Kaletra fyrir börn yngri en 2 ára nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega.
- Kaletra er retroveirueyðandi lyf. Það tilheyrir hópi lyfja sem eru kölluð próteasahemlar.
- Kaletra er ætlað til notkunar með öðrum veirueyðandi lyfjum. Læknirinn mun ræða við þig og ákveða hvaða lyf henta best.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA KALETRA

Ekki má nota Kaletra:

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir lopinaviri, ritonaviri eða einhverju öðru innihaldsefni Kaletra.
- Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Ekki má nota Kaletra ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja:

- Astemizol eða terfenadin (algeng ofnæmislyf - vera má að þessi lyf séu fáanleg án lyfseðils),
- Midazolam sem gefið er með inntöku og triazolam (notuð við kvíða og/eða svefntruflunum),
- Pimozid (notað til meðferðar við geðklofa),
- Cisaprid (notað til að slá á ákveðin magavandamál),
- Ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin (notuð við höfuðverk),
- Amiodaron (notað við óeðlilegum hjartslætti).
- Lovastatin, simvastatin (notað til að lækka kólesteról í blóði).
- Vardenafil (notað við ristuflunum).
- Sildenafil (notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi). Sildenafil notað við ristuflunum má nota undir eftirliti læknis (sjá kaflann **Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Kaletra**).
- Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, *Hypericum perforatum*).

Lesið lista yfir lyf í kaflanum „Taka annarra lyfja“ til að fá upplýsingar um ákveðin önnur lyf sem gæta þarf varúðar við notkun á.

Ef þú notar eitthvert þessara lyfja skaltu leita ráða hjá læknum um nauðsynlegar breytingar á annaðhvort meðferð við öðrum sjúkdómum eða andretróveirulyfjameðferðinni.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Kaletra

Mikilvægar upplýsingar

- Kaletra lækna hvorki HIV sýkingu né alnæmi (AIDS).
- Sjúklingar á meðferð með Kaletra geta eftir sem áður fengið sýkingar eða önnur veikindi sem fylgja HIV sýkingu og alnæmi. Því er mikilvægt að vera undir eftirliti læknis meðan á töku Kaletra stendur.
- **Hættan á að smita aðra af HIV er enn til staðar þegar Kaletra er tekið.** Viðhafa skal viðeigandi varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir smit við kynmök (t.d. notkun á verjum) eða blóðblöndun.

Láttu lækinn vita ef þú hefur/hefur haft:

- **Dreyrasýki** af flokki A og B þar sem Kaletra getur aukið hættu á blæðingum.
- **Sykursýki** þar sem greint hefur verið frá hækkuðum blóðsykri hjá sjúklingum sem nota Kaletra.
- Sögu um **lifrarsjúkdóma** en sjúklingar með sögu um lifrarsjúkdóma, þar á meðal langvinna lifrabólgu B eða C eru í aukinni hættu á alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum á lifur.

Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir:

- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum, öndunarerfiðleikum og miklu máttleysi í vöðvum í fótleggjum og handleggjum en þessi einkenni geta bent til hækkaðs gildis mjólkursýru.
- Þorsta, tíðum þvaglátum, þokusýn eða þyngdartapi en þetta getur bent til hækkaðra blóðsykursgilda.
- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum en mikil aukning þríglýseríða (blóðfitu) hefur verið talinn áhættuþáttur í brisbólgu og þessi einkenni geta einmitt bent til brisbólgu.
- **Breyttri líkamslögun** vegna breyttrar fitudreifingar. Það getur verið minnkuð fita á fótleggjum, handleggjum og í andliti, aukin kviðfita og aukin fita á öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúður aftan á hálsi („buffalo hump“). Sem stendur eru orsakir þessara verkana og langtímaáhrif þeirra á heilsu ekki þekktar.
- Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sögu um tækifærissýkingar geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Komi einhver einkenni um sýkingu fram á strax að hafa samband við lækinn til að fá nauðsynlega meðferð.
- **Stífleika, verkjum og sársauka í liðum** (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikum með hreyfingar en sumir sjúklingar, sem taka þessi lyf, geta fengið sjúkdóm í bein sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). M.a. eru lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hækkaður líkamsþyngdarstuðull (BMI) nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms.
- **Verkjum, eymslum eða máttleysi í vöðvum** sérstaklega í samsetningu með þessum lyfjum. Stöku sinnum hafa þessir vöðvasjúkdómar verið alvarlegir.
- Einkennum um sundl, svima, yfirlíð eða ef þér finnst hjartsláttur vera óeðlilegur. Kaletra getur valdið breytingum á hjartslætti og rafvirkni hjartans. Þessar breytingar geta sést á hjartarafriti.

Taka annarra lyfja

Láttu lækinn vita ef þú ert að taka einhver eftirtalinna lyfja, þar sem gæta þarf sérstakrar varúðar:

- Sýklalyf (t.d. rifabutin, rifampicin og claritromycin);
- Krabbameinslyf (t.d. flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristin og vinblastin).
- Þunglyndislyf (t.d. trazodon og bupropion);
- Flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, fenytoin og fenobarbital);

- Sveppalyf (t.d. ketoconazol, itraconazol og voriconazol);
- Lyf við rístruflunum (t.d. sildenafil og tadalafil);
- Hjartalýf þar á meðal:
 - Dígoxín
 - Kalsíumgangalokar (t.d. felodipín, nifedipín og nicardipín);
 - Lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. bepridíl, lidocain til almennrar notkunar og kinidín)
- Lyf sem minnka kólesteról í blóði (t.d. atorvastatín, lovastatín, simvastatín eða rosuvastatín);
- Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (t.d. ciclosporín, sirolímús (rapamycín) og tacrolímús);
- Verkjalyf (t.d. fentanyl);
- Lyf sem eru notuð til að hætta reykingum (t.d. bupropíon)
- Morfínlik lyf (t.d. metadón);
- Getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra (sjá kafla um **Getnaðarvarnir**);
- Próteasahemlar (t.d. amprenavír, fosamprenavír, indinavír, nelfinavír, ritonavír, saquinavír, tipranavír);
- Róandi lyf (t.d. midazolám sem gefið er með inndælingu);
- Sterar (t.d. dexametason, fluticasónpropíonát og etínylestradíol);
- Warfarín.
- Lyf sem leiða til verkana með etanóli (t.d. disulfíram).

Lestu lyfjalistann í kaflanum „Ekki má nota Kaletra ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja“ til að fá upplýsingar um lyfin sem þú mátt ekki taka með Kaletra.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Lyf við rístruflunum (vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ekki taka Kaletra** ef þú ert að taka vardenafil.
- Þú mátt ekki taka Kaletra með sildenafili til meðferðar á lungnaháþrýstingi (sjá einnig kaflann **Ekki má nota Kaletra**).
- Ef þú ert að taka sildenafil eða tadalafil samhliða Kaletra getur verið hættu á aukaverkunum eins og lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og stinngu getnaðarlíms í meira en 4 klst. Ef stinngin varir lengur en 4 klst skaltu leita til læknis **strax** til að koma í veg fyrir varanlegar skemmdir á getnaðarlím. Læknirinn getur útskýrt þessi einkenni fyrir þér.

Getnaðarvarnir

- Ef þú notar getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra, til að koma í veg fyrir þungun, skal nota viðbótargetnaðarvörn eða annarskonar getnaðarvörn (t.d. verjur) því Kaletra getur dregið úr virkni getnaðarvarnalyfja til inntöku og getnaðarvarnarlyfja á formi forðaplástra.
- Kaletra dregur ekki úr hættu á HIV smiti til annarra. Viðhafa skal viðeigandi varúðarráðstafanir (t.d. notkun á verjum) til að koma í veg fyrir smit við kynmök.

Meðganga og brjóstagjöf

- Láttu lækinn vita **strax** ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða ef þú ert með barn á brjósti.
- Þungaðar konur og konur með barn á brjósti eiga ekki að nota Kaletra nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega.
- Mælt er með því að HIV-sýktar konur hafi ekki barn á brjósti vegna hættu á að barnið smitist af HIV með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sérstaklega rannsakað hvort Kaletra geti haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla. Ef þú færð aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla (t.d. ógleði) skaltu ekki aka bifreið eða stjórna vélum. Hafðu þess í stað sambandi við lækinn.

Kaletra inniheldur 42% v/v etanól.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Kaletra

Kaletra inniheldur 42% v/v etanól. Hver skammtur inniheldur allt að 1,7 g etanól. Getur hugsanlega verið skaðlegt þeim sem eru með lifrarsjúkdóm, áfengissýki, flogaveiki, heilaskaða eða heilasjúkdóm, sem og þunguðum konum og börnum. Getur minnkað eða aukið áhrif annarra lyfja.

Þetta lyf inniheldur allt að 0,8 g af ávaxtasykri (frúktósa) í hverjum skammti þegar það er notað í samræmi við skammtaráðleggingar. Hentar ekki þeim sem eru með arfgengt ávaxtasykursóþol (frúktósaóþol). Vegna hættu á því að ávaxtasykursóþol hafi ekki greinst, skal ekki gefa lyfið smábörnum og börnum nema að höfðu samráði við lækni.

Kaletra inniheldur glýseról sem í stórum skömmtum er skaðlegt. Getur valdið höfuðverk, magaóþægindum og niðurgangi.

Kaletra inniheldur pólýoxýl 40 herta ricinusolíu. Í stórum skömmtum getur hún valdið ógleði, uppköstum, ristilkrömpum og mjög miklum niðurgangi (úthreinsun). Ekki skal nota lyfið ef þarmastíflur eru til staðar.

Kaletra inniheldur kalíum sem kalíumasesúlfam, sem getur verið skaðlegt þeim sem eru á kalíumsnaudu mataræði. Mikið kalíum í blóði getur valdið magaóþægindum og niðurgangi.

Kaletra inniheldur natríum á formi sakkarínnatríums, natríumklóríðs og natríumsítrats, sem getur verið skaðlegt þeim sem eru á natríumsnaudu mataræði.

3. HVERNIG NOTA Á KALETRA

Kaletra er ráðlagt til notkunar fyrir fullorðna og börn 2 ára og eldri sem eru sýkt með HIV. Gæta skal varúðar við skömmtun fyrir börn. Skammtar skulu vera minni en 5 ml tvisvar sinnum á sólarhring fyrir börn sem vega innan við 40 kg.

- Taktu Kaletra alltaf samkvæmt fyrirmælum læknis.
- Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að taka lyfið.

Hve mikið Kaletra á að taka og hvenær?

Notkun hjá fullorðnum

- Venjulegur skammtur handa fullorðnum er 5 ml af mixtúru tvisvar sinnum á sólarhring, þ.e. á 12 klst. fresti, samhliða öðrum lyfjum gegn HIV. Læknirinn mun ráðleggja um hvaða skammt á að taka.
- Mikilvægt er að Kaletra mixtúra sé alltaf tekin inn með mat.

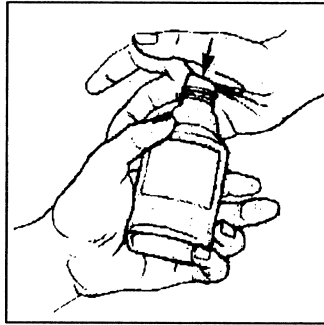
Notkun hjá börnum 2 ára og eldri

- Læknir mun ákvarða rétta skammtinn fyrir börn út frá hæð og líkamsþyngd barnsins.
- Mikilvægt er að Kaletra mixtúra sé alltaf tekin inn með mat.

Ef þú getur gleypst töflur fæst Kaletra einnig sem filmuhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg af lopinaviri og 50 mg af ritonaviri og filmuhúðaðar töflur sem innihalda 100 mg af lopinaviri og 25 mg af ritonaviri.

Hvernig á að mæla réttan skammt af mixtúrunni

Skrúfið barnaöryggislokið af með því að ýta á það með lófanum og snúa því rangsælis, þ.e. í stefnu örvarinnar. Ræðið við lyfjafræðinginn ef illa gengur að opna flöskuna.



5 skömmtunarsprautur fylgja í hverri öskju með Kaletra mixtúru. Leitið til lyfjafræðingsins eftir leiðbeiningum um rétta notkun sprautunnar.

Eftir hvern skammt af Kaletra skal aðskilja sprautustimpilinn og sprautuna. Þvoið sprautustimpilinn og sprautuna með uppþvottalegi og volgu vatni, svo fljótt sem auðið er. Láta má hvort tveggja liggja í sápuvatni í allt að 15 mínútur. Skolið sprautuna og sprautustimpilinn með hreinu vatni. Setjið sprautuna saman að nýju og dragið kranavatn upp í hana og sprautið því út aftur, nokkrum sinnum, til að skola hana. Sprautan verður að hafa þornað að fullu áður en hún er næst notuð til skömmtunar.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

- Ef það hendir að meira er notað af Kaletra en til var ætlast, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.
- Ef ekki næst í lækninn skal leita til sjúkrahúss.

Ef gleymist að taka Kaletra

- Ef gleymist að taka skammt skal taka þann skammt sem gleymdist svo fljótt sem auðið er með mat og halda síðan notkuninni áfram sem fyrr.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Kaletra

- Ekki hætta að taka Kaletra eða breyta skömmtum nema að höfðu samráði við lækninn.
- Kaletra á alltaf að taka tvisvar á dag til að hjálpa við að hafa hemil á HIV sýkingunni og skiptir engu hve miklu betri líðanin kann að vera.
- Notkun Kaletra samkvæmt fyrirmælum gefur besta möguleikann á að hægja á myndun ónæmis gegn lyfinu.
- Ef aukaverkun kemur í veg fyrir að þú takir Kaletra samkvæmt notkunarfyrirmælum skaltu strax hafa samband við lækninn.
- Hafðu alltaf nóg af Kaletra við höndina þannig að það þrjóti ekki. Á ferðalögum eða við dvöl á sjúkrahúsi skal hafa það mikið Kaletra meðferðis að það endist þar til unnt er að endurnýja birgðirnar.
- Halda á notkun þessa lyfs áfram þar til læknirinn ákveður annað.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Kaletra valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Erfitt getur verið að greina á milli aukaverkana af völdum Kaletra og þeirra sem stafa af öðrum lyfjum sem notuð eru samhliða eða stafa af fylgikvillum HIV sýkingarinnar.

Segðu læknum strax frá þessum sem og öðrum einkennum. Ef ástandið helst óbreytt eða versnar skaltu leita lækniástoðar.

MJÖG ALGENGAR aukaverkanir (koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af 10)

- Niðurgangur;
- Ógleði;
- Sýking í efri öndunarvegi.

ALGENGAR aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 100)

- Brisbólga;
- Uppköst, þaninn kviður, verkir ofarlega og neðarlega í kviðarholi, vindgangur, meltingartruflanir, minnkuð matarlyst, bakflæði frá maga til vélinda sem getur valdið sársauka;
- Þroti eða bólga í maga, þörmum og ristli;
- Hækkun gildi kólesteróls í blóði, aukning á þríglýseríðum (fituteigund) í blóði, hár blóðþrýstingur;
- Skert hæfni líkamans til að þola sykurla m. sykursýki, þyngdartap;
- Fækkun rauðra blóðfrumna, fækkun hvítra blóðfrumna sem eru yfirleitt notaðar til að berjast gegn sýkingum;
- Útbrot, exem, flasa;
- Sundl, kviði, svefnerfiðleikar;
- Þreytutilfinning, þróttleysi og máttleysi, höfuðverkur þ.m.t. mígreni;
- Gyllinæð;
- Bólga í lifur þ.m.t. hækkun lifrarensíma;
- Ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofsakláði og bólga í munni;
- Breytingar á líkamslögun eða andlitslögun vegna breyttrar fitudreifingar;
- Sýking í neðri öndunarvegi;
- Eitlastækkar;
- Getuleysi, óeðlilega miklar eða langar tíðablæðingar eða tíðateppa;
- Vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar, verkir í liðum, vöðvum og baki;
- Skemmdir á taugum í úttaugakerfinu;
- Nætursviti, kláði, útbrot þar á meðal upphleyptir nabbar á húð, sýking í húð, bólga í húð eða hársökkjum, uppsöfnun vökva í frumur eða vefi.

Frekari upplýsingar varðandi ógleði, uppköst eða kviðverki.

Láttu læknum vita ef þú færð ógleði, uppköst eða kviðverki vegna þess að það getur bent til brisbólgu.

Frekari upplýsingar um hækkun kólesteróls og þríglýseríða.

- Langtíma áhætta á afleiðingum eins og hjartaáföllum eða slagi vegna hækkaðra þríglýseríða og kólesteróls er ekki enn þekkt.
- Læknirinn mun fylgjast með ástandi þínu og ávísa öðrum lyfjum gerist þess þörf.
- Mikil hækkun þríglýseríða (blóðfitu) er talin áhættuþáttur fyrir brisbólgu.

Breyting á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum, þar á meðal Kaletra, getur valdið breytingu á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar. Þar á meðal getur verið minnkuð fita á fótleggjum, handleggjum og í andliti, aukin kviðfita (á maga) og aukin fita á öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúðar aftan á hálsi („buffalo hump“). Sem stendur eru orsakir þessara verkana og langtímaáhrif þeirra á heilsu ekki þekktar. Láttu læknum vita ef breytingar verða á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar.

SJALDGÆFAR aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 1000)

- Óeðlilegir draumar;

- Missir eða breyting bragðskyns;
- Hárlos;
- Frávik á hjartarafriti sem kallast gáttasleglarof;
- Uppsöfnun innan í slagæðum sem gæti leitt til hjartaáfalls og heilablóðfalls;
- Bólga í æðum og háræðum;
- Bólga í gallgöngum;
- Skjálfti í líkamanum sem ekki er stjórn á:
- Hægðatregða;
- Bólga í djúplægum bláæðum sem tengist blóðtappa;
- Munnþurrkur;
- Erfiðleikar við að hafa stjórn á hægðum;
- Bólga í fyrsta hluta smágirnis rétt fyrir neðan magann, sár eða fleiður í meltingarvegi, blæðing frá þörmum eða endaþarmi;
- Rauðar blóðfrumur í þvagi;
- Fituútfellingar í lifur, lifrarstækkun;
- Vanstarfsemi í eistum;
- Einkenni sem blossa upp tengd óvirkri sýkingu í líkamanum (ónæmisendurvirkjunarheilkenni);
- Aukin matarlyst;
- Óeðlilega mikið magn gallrauða í blóði (litarefni sem verður til við niðurbrot rauðra blóðkorna);
- Minnkuð kynhvöt;
- Bólga í nýra;
- Beindrep vegna lélegs blóðflæðis til svæðisins;
- Sár eða fleiður í munn, maga- og garnabólga;
- Nýrnabilun;
- Niðurbrot vöðvaþráða sem leiðir til losunar vöðvarauða (niðurbrotsefni vöðvaþráða) í blóðrásina;
- Suð fyrir öðru eða báðum eyrum, eins og niður, hringing eða blístur;
- Skjálfti;
- Óeðlileg lokun á einni af hjartalokunum (þríblóðkuloka í hjartanu);
- Svimi (tilfinning að allt snúist);
- Augnkvilli, óeðlileg sjón;
- Þyngdaraukning.

Greint hefur verið frá öðrum aukaverkunum við notkun Kaletra: gula (gulur litur á húð eða augnhvítu), alvarleg eða lífshættuleg húðútbrot og blöðrur (Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt). Tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt.

Látíð lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á KALETRA

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Kaletra eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á flöskunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Hvernig á að geyma Kaletra og hve lengi?

- Geymið í kæli (2°C – 8°C).
- Geymsla eftir að pakking hefur verið tekin í notkun: Ef lyfið er geymt utan kælís má ekki geyma það við hærri hita en 25°C og farga á lyfjaleifum eftir 42 daga (6 vikur). Mælt er með því að skrifuð sé á pakkinguna dagsetningin þegar hún er tekin úr kæli.
- Forðist að lyfið sé í of miklum hita.
- Mikilvægt er að Kaletra sé geymt í upprunalegu flöskunni. Flytjið lyfið ekki í neitt annað ílát.

Hvernig á að farga ónotuðu Kaletra?

- Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp.
- Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur.

Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Kaletra

Virku innihaldsefni eru lopinavir og ritonavir.

Hver ml af Kaletra inniheldur 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir.

Önnur innihaldsefni eru:

Etanól, maís-sýróp ríkt af ávaxtasykri (frúktósa), própýlenglýkól, hreinsað vatn, glýseról, pónídón, Magnasweet-110 bragðefni (blanda af einammoníumglýsýrrisínati og glýseróli) vanillubragðefni (inniheldur p-hýdroxýbensósýru, p-hýdroxýbensaldehýð, vanillínsýru, vanillín, heliótróp og etýlvannillín), pólyoxýl 40 hert ricinusólía, ullarbrjóstykursbragðefni (inniheldur etýlmaltól, etýlvannillín, asetóín, díhýdrókúmarín og própýlenglýkól), kalíumasesúlfam, sakkarínatríum, natríumklóríð, píparmyntuolía, natríumsítrat, sítrónusýra og mentól.

Útlit Kaletra og pakkningastærðir:

Kaletra mixtúra er fáanleg í fjölskammta, 60 ml gulbrúnum flöskum. Hver ml af Kaletra inniheldur 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir.

Í hverri pakkningu eru fimm flöskur með 60 ml af mixtúru, lausn (300 ml).

Markaðsleyfishafi:

Abbott Laboratories Limited, Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4XE, Bretland

Framleiðandi:

Aesica Queenborough Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Bretland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: + 359 2 489 1950

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Тел.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Tel: + 420 267 292 111

Malta

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

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Läti
Tel: + 371 67605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) A.B.E.E.
Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Latvija
Tel: + 371 67605580

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 319 12 00

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.

Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Tel: + 40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Tel: + 386 (1) 23 631 60

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/YYYY}.

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

KALETRA 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur lopinavir/ritonavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Kaletra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kaletra
3. Hvernig nota á Kaletra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kaletra
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM KALETRA OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

- Læknirinn hefur ávísað Kaletra til að hjálpa til við að hafa hemil á HIV sýkingunni. Það gerir Kaletra með því að hægja á útbreiðslu sýkingarinnar í líkamanum.
- Kaletra er ætlað börnum 2 ára eða eldri og fullorðnum, sem eru sýkt af HIV, veirunni sem veldur alnæmi (AIDS). Ekki á að nota Kaletra fyrir börn yngri en 2 ára nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega.
- Kaletra er retroveirueyðandi lyf. Það tilheyrir hópi lyfja sem eru kölluð próteasahemlar.
- Kaletra er ætlað til notkunar með öðrum veirueyðandi lyfjum. Læknirinn mun ræða við þig og ákveða hvaða lyf henta best.

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA KALETRA

Ekki má nota Kaletra

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir lopinaviri, ritonaviri eða einhverju öðru innihaldsefni Kaletra.
- Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Ekki má nota Kaletra ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja:

- Astemizol eða terfenadin (algeng ofnæmislyf - vera má að þessi lyf séu fáanleg án lyfseðils).
- Midazolam sem gefið er með inntöku og triazolam (notuð við kvíða og/eða svefntruflunum).
- Pimozid (notað til meðferðar við geðklofa).
- Cisaprid (notað til að slá á ákveðin magavandamál).
- Ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin (notuð við höfuðverk).
- Amiodaron (notað við óeðlilegum hjartslætti).
- Lovastatin, simvastatin (notað til að lækka kólesteról í blóði).
- Vardenafil (notað við ristuflunum).
- Sildenafil (notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi). Sildenafil notað við ristuflunum má nota undir eftirliti læknis (sjá kaflann **Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Kaletra**).
- Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, *Hypericum perforatum*)

Lesið lista yfir lyf í kaflanum „Taka annarra lyfja“ til að fá upplýsingar um ákveðin önnur lyf sem gæta þarf varúðar við notkun á.

Ef þú notar eitthvert þessara lyfja skaltu leita ráða hjá læknum um nauðsynlegar breytingar á annaðhvort meðferð við öðrum sjúkdómum eða andretróveirulyfjameðferðinni.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Kaletra

Mikilvægar upplýsingar

- Kaletra lækna ekki HIV sýkingu eða alnæmi (AIDS)
- Sjúklingar á meðferð með Kaletra geta eftir sem áður fengið sýkingar eða önnur veikindi sem fylgja HIV sýkingu og alnæmi. Því er mikilvægt að vera undir eftirliti læknis meðan á töku Kaletra stendur.
- **Hættan á að smita aðra af HIV er enn til staðar þegar Kaletra er tekið.** Viðhafa skal viðeigandi varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir smit við kynmök (t.d. notkun á verjum) eða blóðblöndun.

Láttu lækinn vita ef þú hefur/hefur haft:

- **Dreyrasýki** af flokki A og B þar sem Kaletra getur aukið hættu á blæðingum.
- **Sykursýki** þar sem greint hefur verið frá hækkuðum blóðsykri hjá sjúklingum sem nota Kaletra.
- Sögu um **lifrarsjúkdóma** en sjúklingar með sögu um lifrarsjúkdóma, þar á meðal langvinna lifrabólgu B eða C eru í aukinni hættu á alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum á lifur.

Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir:

- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum, öndunarerfiðleikum og miklu máttleysi í vöðvum í fótleggjum og handleggjum en þessi einkenni geta bent til hækkaðs gildis mjólkursýru.
- Þorsta, tíðum þvaglátum, þokusýn eða þyngdartapi en þetta getur bent til hækkaðra blóðsykursgilda.
- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum en mikil aukning þríglýseríða (blóðfitu) hefur verið talinn áhættuþáttur í brisbólgu og þessi einkenni geta einmitt bent til brisbólgu.
- **Breyttri líkamslögun** vegna breyttrar fitudreifingar. Það getur verið minnkuð fita á fótleggjum, handleggjum og í andliti, aukin kviðfita og aukin fita á öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúður aftan á hálsi („buffalo hump“). Sem stendur eru orsakir þessara verkana og langtímaáhrif þeirra á heilsu ekki þekktar.
- Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sögu um tækifærissýkingar geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Komi einhver einkenni um sýkingu fram á strax að hafa samband við lækinn til að fá nauðsynlega meðferð.
- **Stífleika, verkjum og sársauka í liðum** (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikum með hreyfingar en sumir sjúklingar, sem taka þessi lyf, geta fengið sjúkdóm í bein sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). M.a. eru lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hækkaður líkamsþyngdarstuðull (BMI) nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms.
- **Verkjum, eymslum eða máttleysi í vöðvum** sérstaklega í samsetningu með þessum lyfjum. Stöku sinnum hafa þessir vöðvasjúkdómar verið alvarlegir.
- Einkennum um sundl, svima, yfirlíð eða ef þér finnst hjartsláttur vera óeðlilegur. Kaletra getur valdið breytingum á hjartslætti og rafvirkni hjartans. Þessar breytingar geta sést á hjartarafriti.

Taka annarra lyfja

Láttu lækinn vita ef þú ert að taka einhver eftirtalinna lyfja, þar sem gæta þarf sérstakrar varúðar:

- Sýklalyf (t.d. rifabutin, rifampicin og claritromycin);
- Krabbameinslyf (t.d. flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristin og vinblastin).
- Þunglyndislyf (t.d. trazodon og bupropion);
- Flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, fenytoin og fenobarbital);

- Sveppalyf (t.d. ketoconazol, itraconazol og voriconazol);
- Lyf við rístruflunum (t.d. sildenafil og tadalafil);
- Hjartalýf þar á meðal:
 - Dígoxín
 - Kalsíumgangalokar (t.d. felodipín, nifedipín og nicardipín);
 - Lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. beprídíl, lidocain til almennrar notkunar og kinidín)
- Lyf sem minnka kólesteról í blóði (t.d. atorvastatín, lovastatín, simvastatín eða rosuvastatín);
- Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (t.d. ciclosporín, sirolímús (rapamycín) og tacrolímús);
- Verkjalyf (t.d. fentanyl);
- Lyf sem eru notuð til að hætta reykingum (t.d. bupropíon);
- Morfínlik lyf (t.d. metadon);
- Bakritahemlar sem ekki eru núkleosíð (t.d. efívarens, nevirapín);
- Getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra (sjá kafla um **Getnaðarvarnir**);
- Próteasahemlar (t.d. amprenavír, fosamprenavír, indinavír, nefínnavír, rítoanvír, saquinavír, típranavír);
- Róandi lyf (t.d. midazolam sem gefið er með inndælingu);
- Sterar (t.d. dexametason, fluticasónpropíonát og etínylestradíol);
- Warfarín.

Lestu lyfjalistann í kaflanum „Ekki má nota Kaletra ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja“ til að fá upplýsingar um lyfín sem þú mátt ekki taka með Kaletra.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Lyf við rístruflunum (vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ekki taka Kaletra** ef þú ert að taka vardenafil.
- Þú mátt ekki taka Kaletra með sildenafili til meðferðar á lungnaháþrýstingi (sjá einnig kaflann **Ekki má nota Kaletra**).
- Ef þú ert að taka sildenafil eða tadalafil samhliða Kaletra getur verið hætt á aukaverkunum eins og lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og stinningu getnaðarlíms í meira en 4 klst. Ef stinning varir lengur en 4 klst skaltu leita til læknis **strax** til að koma í veg fyrir varanlegar skemmdir á getnaðarlím. Læknirinn getur útskýrt þessi einkenni fyrir þér.

Getnaðarvarnir

- Ef þú notar getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra, til að koma í veg fyrir þungun, skal nota viðbótargetnaðarvörn eða annarskonar getnaðarvörn (t.d. verjur) því Kaletra getur dregið úr virkni getnaðarvarnalyfja til inntöku og getnaðarvarnarlyfja á formi forðaplástra.
- Kaletra dregur ekki úr hættu á HIV smiti til annarra. Viðhafa skal viðeigandi varúðarráðstafanir (t.d. notkun á verjum) til að koma í veg fyrir smit við kynmök.

Meðganga og brjóstagjöf

- Láttu lækinn vita **strax** ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða ef þú ert með barn á brjósti.
- Þungaðar konur og konur með barn á brjósti eiga ekki að nota Kaletra nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega.
- Mælt er með því að HIV-sýktar konur hafi ekki barn á brjósti vegna hættu á að barnið smitist af HIV með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sérstaklega rannsakað hvort Kaletra geti haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla. Ef þú færð aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla (t.d. ógleði) skaltu ekki aka bifreið eða stjórna vélum. Hafðu þess í stað sambandi við lækinn.

3. HVERNIG NOTA Á KALETRA

Mikilvægt er að Kaletra töflur séu gleypar heilar og ekki tuggðar, brotnar né muldar.

- Taktu Kaletra alltaf samkvæmt fyrirmælum læknis.
- Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að taka lyfið.

Hve mikið Kaletra á að taka og hvenær?

Notkun hjá fullorðnum

- Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er 400 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring þ.e. á 12 klst fresti, samhliða öðrum lyfjum gegn HIV. Fullorðnir sjúklingar, sem ekki hafa áður tekið önnur veirueyðandi lyf, geta einnig tekið 800 mg/200 mg skammt af Kaletra töflum einu sinni á sólarhring. Læknirinn mun ráðleggja um hve margar töflur á að taka. Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður tekið önnur veirueyðandi lyf geta tekið 800 mg/200 mg skammt af Kaletra töflum einu sinni á sólarhring ef læknirinn ákveður að það eigi við.
- Kaletra má ekki taka einu sinni á sólarhring samhliða amprenaviri, efavirenzi, nevirapini, nelfinaviri, carbamazepini, fenobarbitali og fenytoin.
- Kaletra töflur má taka með eða án matar.

Notkun hjá börnum

- Læknir mun ákvarða rétta skammtinn (fjölda taflna) fyrir börn út frá hæð og líkamsþyngd barnsins.
- Kaletra töflur má taka með eða án matar.

Kaletra fæst einnig sem 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur. Kaletra mixtúra er fánleg fyrir sjúklinga sem eiga erfitt með að gleypa töflur.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

- Ef það hendir að meira er notað af Kaletra en til var ætlast, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.
- Ef ekki næst í lækinn skal leita til sjúkrahúss.

Ef gleymist að taka Kaletra

- Ef gleymist að taka skammt skal taka þann skammt sem gleymdist svo fljótt sem auðið er og halda síðan notkuninni áfram sem fyrr.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Kaletra

- Ekki hætta að taka Kaletra eða breyta skömmtum nema að höfðu samráði við lækinn.
- Taka á Kaletra á hverjum degi til að hjálpa við að hafa hemil á HIV sýkingunni og skiptir engu hve miklu betri líðanin kann að vera.
- Notkun Kaletra samkvæmt fyrirmælum gefur besta möguleikann á að hægja á myndun ónæmis gegn lyfinu.

- Ef aukaverkun kemur í veg fyrir að þú takir Kaletra samkvæmt notkunarfyrimælum skaltu strax hafa samband við lækinn.
- Hafðu alltaf nóg af Kaletra við höndina þannig að það þrjóti ekki. Á ferðalögum eða við dvöl á sjúkrahúsi skal hafa það mikið Kaletra meðferðis að það endist þar til unnt er að endurnýja birgðirnar.
- Halda á notkun þessa lyfs áfram þar til lækinn ákveður annað.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Kaletra valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Erfitt getur verið að greina á milli aukaverkana af völdum Kaletra og þeirra sem stafa af öðrum lyfjum sem notuð eru samhliða eða stafa af fylgikvillum HIV sýkingarinnar.

Segðu læknum strax frá þessum sem og öðrum einkennum. Ef ástandið helst óbreytt eða versnar skaltu leita læknaðstoðar.

MJÖG ALGENGAR aukaverkanir (koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af 10)

- Niðurgangur;
- Ógleði;
- Sýking í efri öndunarvegi

ALGENGAR aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 100)

- Brisbólga;
- Uppköst, þaninn kviður, verkir ofarlega og neðarlega í kviðarholi, vindgangur, meltingartruflanir, minnkuð matarlyst, bakflæði frá maga til vélinda sem getur valdið sársauka;
- Þroti eða bólga í maga, þörmum og ristli;
- Hækkun gildi kólesteróls í blóði, aukning á þríglýseríðum (fitutegund) í blóði, hár blóðþrýstingur;
- Skert hæfni líkamans til að þola sykurla. sýkingu, þyngdartap;
- Fækkun rauðra blóðfrumna, fækkun hvítra blóðfrumna sem eru yfirleitt notaðar til að berjast gegn sýkingum;
- Útbrot, exem, flasa;
- Sundl, kvíði, svefnerfiðleikar;
- Þreytutilfinning, þróttleysi og máttleysi, höfuðverkur þ.m.t. migreni;
- Gyllinæð;
- Bólga í lifur þ.m.t. hækkun lifrarensíma;
- Ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofsakláði og bólga í munni;
- Breytingar á líkamslögun eða andlitslögun vegna breyttrar fitudreifingar;
- Sýking í neðri öndunarvegi;
- Eitlastækkarir;
- Getuleysi, óeðlilega miklar eða langar tíðablæðingar eða tíðateppa;
- Vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar, verkir í liðum, vöðvum og baki;
- Skemmdir á taugum í úttaugakerfinu;
- Nætursviti, kláði, útbrot þar á meðal upphleyptir nabbar á húð, sýking í húð, bólga í húð eða hársökkjum, uppsöfnun vökva í frumum eða vefi.

Frekari upplýsingar varðandi ógleði, uppköst eða kviðverki.

Láttu lækinn vita ef þú færð ógleði, uppköst eða kviðverki vegna þess að það getur bent til brisbólgu.

Frekari upplýsingar um hækkun kólesteróls og þríglýseríða.

- Langtíma áhætta á afleiðingum eins og hjartaáföllum eða slagi vegna hækkaðra þríglýseríða og kólesteróls er ekki enn þekkt.
- Læknirinn mun fylgjast með ástandi þínu og ávísar öðrum lyfjum gerist þess þörf.
- Mikil hækkun þríglýseríða (blóðfitu) er talin áhættuþáttur fyrir brisbólgu.

Breyting á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum, þar á meðal Kaletra, getur valdið breytingu á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar. Þar á meðal getur verið minnkuð fita á fótleggjum, handleggjum og í andliti, aukin kviðfita (á maga) og aukin fita á öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúðar aftan á hálsi („buffalo hump“). Sem stendur eru orsakir þessara verkana og langtímaáhrif þeirra á heilsu ekki þekktar. Láttu lækninn vita ef breytingar verða á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar.

SJALDGÆFAR aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 1000)

- Óeðlilegir draumar;
- Missir eða breyting bragðskyns;
- Hárlos;
- Frávik á hjartarafriti sem kallast gáttasleglarof;
- Uppsöfnun innan í slagæðum sem gæti leitt til hjartaáfalls og heilablóðfalls;
- Bólga í æðum og háræðum;
- Bólga í gallgöngum;
- Skjálfti í líkamanum sem ekki er stjórn á:
- Hægðatregða;
- Bólga í djúplægum bláæðum sem tengist blóðtappa;
- Munnþurrkur;
- Erfiðleikar við að hafa stjórn á hægðum;
- Bólga í fyrsta hluta smágirnis rétt fyrir neðan magann, sár eða fleiður í meltingarvegi, blæðing frá þörmum eða endaparmi;
- Rauðar blóðfrumur í þvagi;
- Fituútfellingar í lifur, lifrarstækkun;
- Vanstarfsemi í eistum;
- Einkenni sem blossa upp tengd óvirkri sýkingu í líkamanum (ónæmisendurvirkjunarheilkenni);
- Aukin matarlyst;
- Óeðlilega mikið magn gallrauða í blóði (litarefni sem verður til við niðurbrot rauðra blóðkorna);
- Minnkuð kynhvöt;
- Bólga í nýra;
- Beindrep vegna lélegs blóðflæðis til svæðisins;
- Sár eða fleiður í munni, maga- og garnabólga;
- Nýrnabilun;
- Niðurbrot vöðvaþráða sem leiðir til losunar vöðvarauða (niðurbrotsefni vöðvaþráða) í blóðrásina;
- Suð fyrir öðru eða báðum eyrum, eins og niður, hringing eða blístur;
- Skjálfti;
- Óeðlileg lokun á einni af hjartalokunum (þríblóðkuloka í hjartanu);
- Svimi (tilfinning að allt snúist);
- Augnkvilli, óeðlileg sjón;
- Þyngdaraukning.

Greint hefur verið frá öðrum aukaverkunum við notkun Kaletra: gula (gulur litur á húð eða augnhvítu), alvarleg eða lífshættuleg húðútbrot og blöðrur (Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt). Tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á KALETRA

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Kaletra eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pakkningunni.

- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Hvernig á að farga ónotuðu Kaletra?

- Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp.
- Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur.

Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Kaletra

Virku innihaldsefni eru lopinavir og ritonavir.

Hver tafla af Kaletra inniheldur 200 mg af lopinaviri og 50 mg af ritonaviri.

Önnur innihaldsefni eru:

Tafla

Copovidon, sorbitanlaurat, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsterylumarat.

Filmuhúðin:

Hýprómellósa, títantvíoxíð, macrogol af gerð 400 (polyetylenglycol 400), hýdroxýprópýlsellulósa, talkúm, vatnsfrí kísilkvoða, macrogol af gerð 3350 (polyetylenglycol 3350), gult járnnoxíð E172, polysorbat 80.

Útlit Kaletra og pakkningastærðir:

Kaletra filmuhúðaðar töflur eru gular, auðkenndar [merki Abbott] og „KA“.

Kaletra filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningum með 120 töflum (1 plastglas með 120 töflum) og 360 töflum (3 plastglös með 120 töflum). Fjölpakkningar með þynnum sem innihalda 120 töflur (1 askja með 120 töflum eða 3 öskjur með 40 töflum) eru einnig fáanlegar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

Abbott Laboratories Limited, Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4XE, Bretland

Framleiðendur:

Aesica Queenborough Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Bretland
Abbott GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: + 359 2 489 1950

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG

Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Läti
Tel: + 371 67605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) A.B.E.E.
Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Latvija
Tel: + 371 67605580

Malta

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

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 319 12 00

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Tel: + 40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Tel: + 386 (1) 23 631 60

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/YYYY}.

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

KALETRA 100 mg/25 mg filmhúðaðar töflur lopinavir/ritonavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Kaletra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kaletra
3. Hvernig nota á Kaletra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kaletra
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM KALETRA OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

- Læknirinn hefur ávísað Kaletra til að hjálpa til við að hafa hemil á HIV sýkingunni. Það gerir Kaletra með því að hægja á útbreiðslu sýkingarinnar í líkamanum.
- Kaletra er ætlað börnum 2 ára eða eldri og fullorðnum, sem eru sýkt af HIV, veirunni sem veldur alnæmi (AIDS). Ekki á að nota Kaletra fyrir börn yngri en 2 ára nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega.
- Kaletra er retroveirueyðandi lyf. Það tilheyrir hópi lyfja sem eru kölluð próteasahemlar.
- Kaletra er ætlað til notkunar með öðrum veirueyðandi lyfjum. Læknirinn mun ræða við þig og ákveða hvaða lyf henta best.

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA KALETRA

Ekki má nota Kaletra:

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir lopinaviri, ritonaviri eða einhverju öðru innihaldsefni Kaletra.
- Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Ekki má nota Kaletra ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja:

- Astemizol eða terfenadin (algeng ofnæmislyf - vera má að þessi lyf séu fáanleg án lyfseðils).
- Midazolam sem gefið er með inntöku og triazolam (notuð við kvíða og/eða svefntruflunum).
- Pimozid (notað til meðferðar við geðklofa).
- Cisaprid (notað til að slá á ákveðin magavandamál).
- Ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin (notuð við höfuðverk).
- Amiodaron (notað við óeðlilegum hjartslætti).
- Lovastatin, simvastatin (notað til að lækka kólesteról í blóði).
- Vardenafil (notað við rístruflunum).
- Sildenafil (notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi). Sildenafil notað við rístruflunum má nota undir eftirliti læknis (sjá kaflann **Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Kaletra**).
- Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, *Hypericum perforatum*).

Lesið lista yfir lyf í kaflanum „Taka annarra lyfja“ til að fá upplýsingar um ákveðin önnur lyf sem gæta þarf varúðar við notkun á.

Ef þú notar eitthvert þessara lyfja skaltu leita ráða hjá læknum um nauðsynlegar breytingar á annaðhvort meðferð við öðrum sjúkdómum eða andretróveirulyfjameðferðinni.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Kaletra

Mikilvægar upplýsingar

- Kaletra læknar ekki HIV sýkingu eða alnæmi (AIDS)
- Sjúklingar á meðferð með Kaletra geta eftir sem áður fengið sýkingar eða önnur veikindi sem fylgja HIV sýkingu og alnæmi. Því er mikilvægt að vera undir eftirliti læknis meðan á töku Kaletra stendur.
- **Hættan á að smita aðra af HIV er enn til staðar þegar Kaletra er tekið.** Viðhafa skal viðeigandi varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir smit við kynmök (t.d. notkun á verjum) eða blóðblöndun.

Láttu lækinn vita ef þú hefur/hefur haft:

- **Dreyrasýki** af flokki A og B þar sem Kaletra getur aukið hættu á blæðingum.
- **Sykursýki** þar sem greint hefur verið frá hækkuðum blóðsykri hjá sjúklingum sem nota Kaletra.
- Sögu um **lifrarsjúkdóma** en sjúklingar með sögu um lifrarsjúkdóma, þar á meðal langvinna lifrabólgu B eða C eru í aukinni hættu á alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum á lifur.

Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir:

- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum, öndunarerfiðleikum og miklu máttleysi í vöðvum í fótleggjum og handleggjum en þessi einkenni geta bent til hækkaðs gildis mjólkursýru.
- Þorsta, tíðum þvaglátum, þokusýn eða þyngdartapi en þetta getur bent til hækkaðra blóðsykursgilda.
- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum en mikil aukning þríglýseríða (blóðfitu) hefur verið talinn áhættuþáttur í brisbólgu og þessi einkenni geta einmitt bent til brisbólgu.
- **Breyttri líkamslögun** vegna breyttrar fitudreifingar. Það getur verið minnkuð fita á fótleggjum, handleggjum og í andliti, aukin kviðfita og aukin fita á öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúður aftan á hálsi („buffalo hump“). Sem stendur eru orsakir þessara verkana og langtímaáhrif þeirra á heilsu ekki þekktar.
- Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sögu um tækifærissýkingar geta einkenni um bólgur vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Komi einhver einkenni um sýkingu fram á strax að hafa samband við lækinn til að fá nauðsynlega meðferð.
- **Stífleika, verkjum og sársauka í liðum** (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikum með hreyfingar en sumir sjúklingar, sem taka þessi lyf, geta fengið sjúkdóm í bein sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). M.a. eru lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hækkaður líkamspýngdarstuðull (BMI) nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms.
- **Verkjum, eymslum eða máttleysi í vöðvum** sérstaklega í samsetningu með þessum lyfjum. Stöku sinnum hafa þessir vöðvasjúkdómar verið alvarlegir.
- Einkennum um sundl, svima, yfirlíð eða ef þér finnst hjartsláttur vera óeðlilegur. Kaletra getur valdið breytingum á hjartslætti og rafvirkni hjartans. Þessar breytingar geta sést á hjartarafriti.

Taka annarra lyfja

Láttu lækinn vita ef þú ert að taka einhver eftirtalinna lyfja, þar sem gæta þarf sérstakrar varúðar:

- Sýklalyf (t.d. rifabutin, rifampicin og claritromycin);
- Krabbameinslyf (t.d. flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristin og vinblastin).
- Þunglyndislyf (t.d. trazodon og bupropion);
- Flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, fenytoin og fenobarbital);
- Sveppalyf (t.d. ketoconazol, itraconazol og voriconazol);

- Lyf við rístruflunum (t.d. sildenafil og tadalafíl);
- Hjartalýf þar á meðal:
 - Dígoxín
 - Kalsíumgangalokar (t.d. felodípín, nifedípín og nicardípín);
 - Lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. beprídíl, lidocain til almennrar notkunar og kinídín)
- Lyf sem minnka kólesteról í blóði (t.d. atorvastatín, lovastatín, simvastatín eða rosuvastatín);
- Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (t.d. ciclosporín, sirolímús (rapamycín) og tacrolímús);
- Verkjalyf (t.d. fentanyl);
- Lyf sem eru notuð til að hætta reykingum (t.d. bupropíon);
- Morfínlik lyf (t.d. metadon);
- Bakritahemlar sem ekki eru núkleosíð (t.d. efívarenz, nevirapín);
- Getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra (sjá kafla um **Getnaðarvarnir**);
- Próteasahemlar (t.d. amprenavír, fosamprenavír, indinavír, nefínnavír, rítoanvír, saquinavír, típranavír);
- Róandi lyf (t.d. midazolam sem gefið er með inndælingu);
- Sterar (t.d. dexametason, fluticasónpropíonát og etínylestradíol);
- Warfarín.

Lestu lyfjalístan í kaflanum „Ekki má nota Kaletra ef þú notar einnig eitthvert eftirtalínna lyfja“ til að fá upplýsingar um lyfín sem þú mátt ekki taka með Kaletra.

Látíð læknín eða lyfjafræðing víta um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðíls.

Lyf við rístruflunum (vardenafíl, sildenafil, tadalafíl)

- **Ekki taka Kaletra** ef þú ert að taka vardenafíl.
- Þú mátt ekki taka Kaletra með sildenafili til meðferðar á lungnaháþrýstíngi (sjá einnig kaflann **Ekki má nota Kaletra**).
- Ef þú ert að taka sildenafil eða tadalafíl samhliða Kaletra getur verið hætta á aukaverkunum eins og lágþrýstíngi, yfíríði, sjóntruflunum og stíningu getnaðarlím í meira en 4 klst. Ef stíning varir lengur en 4 klst skaltu leita til læknis **strax** til að koma í veg fyrir varanlegar skemmdir á getnaðarlím. Læknirín getur útskýrt þessi einkenni fyrir þér.

Getnaðarvarnir

- Ef þú notar getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra, til að koma í veg fyrir þungun, skal nota víðbótargetnaðarvörn eða annarskonar getnaðarvörn (t.d. verjur) því Kaletra getur dregið úr vírkni getnaðarvarnalyfja til inntöku og getnaðarvarnarlyfja á formi forðaplástra.
- Kaletra dregur ekki úr hætta á HIV smítí til annarra. Víðhafa skal víðeígandi varúðarráðstafanir (t.d. notkun á verjum) til að koma í veg fyrir smítí víð kynmök.

Meðganga og brjóstagjöf

- Láttu læknín víta **strax** ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða ef þú ert með barn á brjósti.
- Þungaðar konur og konur með barn á brjósti eiga ekki að nota Kaletra nema læknirín ráðleggi það sérstaklega.
- Mælt er með því að HIV-sýktar konur hafi ekki barn á brjósti vegna hætta á að barníð smítist af HIV með brjóstamjólkíní

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sérstaklega rannsakað hvort Kaletra geti haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla. Ef þú færð aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla (t.d. ógleði) skaltu ekki aka bifreið eða stjórna vélum. Hafðu þess í stað sambandi víð læknín.

3. HVERNIG NOTA Á KALETRA

Hvernig á að taka Kaletra?

Mikilvægt er að Kaletra töflur séu gleypar heilar og ekki tuggðar, brotnar né muldar.

- Taktu Kaletra alltaf samkvæmt fyrirmælum læknis.
- Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að taka lyfið.

Hve mikið Kaletra á að taka og hvenær?

Notkun hjá fullorðnum

- Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er 400 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring þ.e. á 12 klst fresti, samhliða öðrum lyfjum gegn HIV. Fullorðnir sjúklingar, sem ekki hafa áður tekið önnur veirueyðandi lyf, geta einnig tekið 800 mg/200 mg skammt af Kaletra töflum einu sinni á sólarhring. Læknirinn mun ráðleggja um hve margar töflur á að taka. Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður tekið önnur veirueyðandi lyf geta tekið 800 mg/200 mg skammt af Kaletra töflum einu sinni á sólarhring ef læknirinn ákveður að það eigi við.
- Kaletra má ekki taka einu sinni á sólarhring samhliða amprenaviri, efavirenzi, nevirapini, nelfinaviri, carbamazepini, fenobarbitali og fenytoin.
- Kaletra töflur má taka með eða án matar.

Notkun hjá börnum 2 ára og eldri

- Læknir mun ákvarða rétta skammtinn (fjölda taflna) fyrir börn út frá hæð og líkamsþyngd barnsins.
- Kaletra töflur má taka með eða án matar.

Kaletra fæst einnig sem 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur. Kaletra mixtúra er fáanleg fyrir sjúklinga sem eiga erfitt með að gleypa töflur.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

- Ef það hendir að meira er notað af Kaletra en til var ætlast, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.
- Ef ekki næst í lækinn skal leita til sjúkrahúss.

Ef gleymist að taka Kaletra

- Ef gleymist að taka skammt skal taka þann skammt sem gleymdist svo fljótt sem auðið er og halda síðan notkuninni áfram sem fyrr.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Kaletra

- Ekki hætta að taka Kaletra eða breyta skömmtum nema að höfðu samráði við lækinn.
- Taka á Kaletra á hverjum degi til að hjálpa við að hafa hemil á HIV sýkingunni og skiptir engu hve miklu betri líðanin kann að vera.
- Notkun Kaletra samkvæmt fyrirmælum gefur besta möguleikann á að hægja á myndun ónæmis gegn lyfinu.
- Ef aukaverkun kemur í veg fyrir að þú takir Kaletra samkvæmt notkunarfyrirmælum skaltu strax hafa samband við lækinn.
- Hafðu alltaf nóg af Kaletra við höndina þannig að það þrjóti ekki. Á ferðalögum eða við dvöl á sjúkrahúsi skal hafa það mikið Kaletra meðferðis að það endist þar til unnt er að endurnýja birgðirnar.

- Halda á notkun þessa lyfs áfram þar til læknirinn ákveður annað.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Kaletra valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Erfitt getur verið að greina á milli aukaverkana af völdum Kaletra og þeirra sem stafa af öðrum lyfjum sem notuð eru samhliða eða stafa af fylgikvillum HIV sýkingarinnar.

Segðu læknum strax frá þessum sem og öðrum einkennum. Ef ástandið helst óbreytt eða versnar skaltu leita lækniástoðar.

MJÖG ALGENGAR aukaverkanir (koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af 10)

- Niðurgangur;
- Ógleði;
- Sýking í efri öndunarvegi

ALGENGAR aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 100)

- Brisbólga;
- Uppköst, þaninn kviður, verkir ofarlega og neðarlega í kviðarholi, vindgangur, meltingartruflanir, minnkuð matarlyst, bakflæði frá maga til vélinda sem getur valdið sársauka;
- Þroti eða bólga í maga, þörmum og ristli;
- Hækkun gildi kólesteróls í blóði, aukning á þríglýseríðum (fitute Gund) í blóði, hár blóðþrýstingur;
- Skert hæfni líkamans til að þola sykurl. sýkingu, þyngdartap;
- Fækkun rauðra blóðfrumna, fækkun hvíttra blóðfrumna sem eru yfirleitt notaðar til að berjast gegn sýkingum;
- Útbrot, exem, flasa;
- Sundl, kviði, svefnerfiðleikar;
- Þreytilfinning, þróttleysi og máttleysi, höfuðverkur þ.m.t. mígreni;
- Gyllinæð;
- Bólga í lifur þ.m.t. hækkun lifrarensíma;
- Ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofsakláði og bólga í munni;
- Breytingar á líkamslögun eða andlitslögun vegna breyttrar fitudreifingar;
- Sýking í neðri öndunarvegi;
- Eitlastækkarir;
- Getuleysi, óeðlilega miklar eða langar tíðablæðingar eða tíðateppa;
- Vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar, verkir í liðum, vöðvum og baki;
- Skemmdir á taugum í úttaugakerfinu;
- Nætursviti, kláði, útbrot þar á meðal upphleyptir nabbar á húð, sýking í húð, bólga í húð eða hársökkjum, uppsöfnun vökvu í frumur eða vefi.

Frekari upplýsingar varðandi ógleði, uppköst eða kviðverki.

Láttu læknum vita ef þú færð ógleði, uppköst eða kviðverki vegna þess að það getur bent til brisbólgu.

Frekari upplýsingar um hækkun kólesteróls og þríglýseríða.

- Langtíma hætta á afleiðingum eins og hjartaáföllum eða slagi vegna hækkaðra þríglýseríða og kólesteróls er ekki enn þekkt.
- Læknirinn mun fylgjast með ástandi þínu og ávísa öðrum lyfjum gerist þess þörf.
- Mikil hækkun þríglýseríða (blóðfitu) er talin áhættuþáttur fyrir brisbólgu.

Breyting á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar

Samsett meðferð með andretroveirulyfjum, þar á meðal Kaletra, getur valdið breytingu á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar. Þar á meðal getur verið minnkuð fita á fótleggjum, handleggjum og í andliti, aukin kviðfita (á maga) og aukin fita á öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúðar aftan á hálsi („buffalo hump“). Sem stendur eru orsakir þessara verkana og langtímaáhrif þeirra á heilsu ekki þekktar. Láttu læknum vita ef breytingar verða á líkamslögun vegna breyttrar fitudreifingar.

SJALDGÆFAR aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 1000)

- Óeðlilegir draumar;
- Missir eða breyting bragðskyns;
- Hárlos;
- Frávik á hjartarafriti sem kallast gáttasleglarof;
- Uppsöfnun innan í slagæðum sem gæti leitt til hjartaáfalls og heilablóðfalls;
- Bólga í æðum og háræðum;
- Bólga í gallgöngum;
- Skjálfti í líkamanum ekki er stjórn á:
- Hægðatregða;
- Bólga í djúplægum bláæðum sem tengist blóðtappa;
- Munnþurrkur;
- Erfiðleikar við að hafa stjórn á hægðum;
- Bólga í fyrsta hluta smágirnis rétt fyrir neðan magann, sár eða fleiður í meltingarvegi, blæðing frá þörmum eða endaþarmi;
- Rauðar blóðfrumur í þvagi;
- Fituútfellingar í lifur, lifrarstækkun;
- Vanstarfsemi í eistum;
- Einkenni sem blossa upp tengd óvirkri sýkingu í líkamanum (ónæmisendurvirkjunarheilkenni);
- Aukin matarlyst;
- Óeðlilega mikið magn gallrauða í blóði (litarefni sem verður til við niðurbrot rauðra blóðkorna);
- Minnkuð kynhvöt;
- Bólga í nýra;
- Beindrep vegna lélegs blóðflæðis til svæðisins;
- Sár eða fleiður í munni, maga- og garnabólga;
- Nýrnabilun;
- Niðurbrot vöðvaþráða sem leiðir til losunar vöðvarauða (niðurbrotsefni vöðvaþráða) í blóðrásina;
- Suð fyrir öðru eða báðum eyrum, eins og niður, hringing eða blístur;
- Skjálfti;
- Óeðlileg lokun á einni af hjartalokunum (þríblóðkuloka í hjartanu);
- Svimi (tilfinning að allt snúist);
- Augnkvilli, óeðlileg sjón;
- Þyngdaraukning.

Greint hefur verið frá öðrum aukaverkunum við notkun Kaletra: gula (gulur litur á húð eða augnhvítu), alvarleg eða lífshættuleg húðútbrot og blöðrur (Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaroðasótt). Tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á KALETRA

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Kaletra eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pakkningunni.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Hvernig á að farga ónotuðu Kaletra?

- Ekki má lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp.
- Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur.

Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Kaletra

Virku innihaldsefni eru lopinavir og ritonavir.
Hver tafla af Kaletra inniheldur 100 mg af lopinaviri og 25 mg af ritonaviri.

Önnur innihaldsefni eru:

Tafla

Vatnsfrí kísilkvoða, copovidon, natriumsterylumumarat, sorbitanlaurat.

Filmuhúðin

Polyvinyl alkóhól, talkúm, titantvíoxíð, makrogól af gerð 3350, gult járnnoxíð E172.

Útlit Kaletra og pakkningastærðir

Kaletra filmuhúðaðar töflur eru fölgular, auðkenndar [merki Abbott] og „KC“.

Kaletra 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur fást í plastglösum með 60 töflum.

Markaðsleyfishafi:

Abbott Laboratories Limited, Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4XE, Bretland

Framleiðendur:

Aesica Queenborough Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Bretland
Abbott GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: +359 2 489 1950

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Tel: + 420 267 292 111

Malta

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

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Läti
Tel: + 371 67605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) A.B.E.E.
Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd

Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Latvija
Tel: + 371 67605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 319 12 00

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Tel: + 40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Tel: + 386 (1) 23 631 60

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/YYYY}.