

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg kapsler, myke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Kaletra kapsel inneholder 133,3 mg lopinavir i kombinasjon med 33,3 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

Hjelpestoffer:

Hver kapsel inneholder 64,1 mg propylenglykol, 21,4 mg polyoksyyl-35-ricinusolje, 132,2 mg anhydriert flytende sorbitol-glyserolblanding og 0,8 mg paraoransje (E110, se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Kapslene er oransje med [Abbott logo] og "PK" trykt i svart.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kaletra er indisert for behandling av Hiv-1-infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale midler hos voksne og barn over 2 år.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Til voksne og ungdom: Den anbefalte dosen er tre kapsler to ganger daglig som tas sammen med mat. Mikstur er tilgjengelig for pasienter som har problemer med å svelge.

Pediatrik populasjon (fra 2 år og oppover): Miksturen anbefales for mest nøyaktig dosering hos barn beregnet etter kroppsoverflaten (se preparatomtale for Kaletra mikstur). Hvis det vurderes som nødvendig å skifte til myke kapsler til barn bør de brukes med spesiell forsiktighet siden de gir en mindre presis dosering. Barn som får myke kapsler kan derfor få en høyere eksponering (med risiko for økt toksisitet) eller suboptimal eksponering (med risiko for utilstrekkelig effekt). Som en konsekvens, når barn doseres med myke kapsler, kan legemiddelmonitorering være et nyttig verktøy for å sikre tilstrekkelige nivåer av lopinavir hos den enkelte pasient.

Doseringsveiledning for barn, for myke kapsler	
Kroppsoverflate* (m²)	Dosering to ganger daglig (dose i mg)
0,40 – 0,75	1 myk kapsel (133,3/33,3 mg)
0,80 – 1,3	2 myke kapsler (266,6/66,6 mg)
1,4 – 1,75	3 myke kapsler (400/100 mg)

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

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Høyde (cm) \times vekt (kg) / 3600)}$$

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

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

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer P450 isoform CYP3A. Kaletra må ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Dette gjelder blant annet følgende legemidler: astemizol, terfenadin, oralt administrert midazolam (for advarsel om parenteralt administrert midazolam se pkt. 4.5), triazolam, cisaprid, pimozid, amiodaron, ergotalkaloider (f. eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), lovastatin, simvastatin, sildenafil som brukes til behandling av lungearteriehypertensjon (for bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon, se pkt. 4.5) og vardenafil.

Pasienter som får lopinavir og ritonavir må ikke samtidig bruke naturlegemidler som inneholder prikkperikum (*johannesurt/Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av lopinavir og ritonavir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med andre sykdomstilstander

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

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

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

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

Lipidstigninger

Behandling med Kaletra har resultert i økte konsentrasjoner, noen ganger markerte, av total kolesterol og triglyserider. Verdiene av triglyserider og kolesterol bør testes før behandlingen med Kaletra settes i gang og deretter med jevne mellomrom i behandlingstiden. Det må utvises spesiell forsiktighet i forhold til pasienter med høye verdier før behandling og som tidligere har hatt lipidubalanse. Lipidubalanse må behandles på klinisk hensiktsmessig måte (mer informasjon om potensielle interaksjoner med HMG-CoA reduktasehemmere finnes i pkt. 4.5).

Pankreatitt

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

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

Hyperglykemi

Diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert hos pasienter som får proteasehemmere. Hos noen av disse var hyperglykemien alvorlig, og hos noen også ledsaget av ketoacidose. Mange pasienter hadde samtidig andre medisinske tilstander, hvor noen krevde behandling med stoffer som har vært tillagt betydning i utvikling av diabetes mellitus eller hyperglykemi.

Omfordeling av fett og metabolske forstyrrelser

Antiretroviral kombinasjonsterapi har vært forbundet med omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi) hos Hiv-pasienter. Langtidseffektene av dette er for tiden ikke kjent. Kunnskap om denne mekanismen er ufullstendig. En sammenheng mellom lipomatose i mageregionen og proteasehemmere (PI) og lipoatrofi og nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTI) er omtalt som en teori. En høyere risiko for lipodystrofi har vært forbundet med individuelle faktorer som høy alder, og med legemiddelrelaterte faktorer som lengre antiretroviral behandling og assosierte metabolske forstyrrelser. Kliniske undersøkelser skal inneholde evaluering av fysiske tegn på omfordeling av fett. Målinger av serum lipider og fastende blodglukose bør vurderes. Lipidforstyrrelser bør behandles etter hva som er klinisk egnet (se pkt. 4.8).

Immunt reaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Forlengelse av PR-interval

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

Interaksjoner med legemidler

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

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

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

Kaletra er ikke anbefalt til barn under 2 år på grunn av begrensede data vedrørende sikkerhet og effekt.

Annet

Kaletra er ingen kur mot Hiv-infeksjon eller AIDS. Det er fortsatt en risiko for å overføre Hiv til andre ved seksuell kontakt eller ved smitte via blod mens man tar Kaletra. Nødvendige forholdsregler må tas. Pasienter som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med Hiv og AIDS.

Kaletra myke kapsler inneholder fargestoffet paraoransje [E110], som kan forårsake allergiske reaksjoner. Allergi er mer vanlig hos personer som er allergiske mot acetylsalisylsyre.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

Interaksjonstabell

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

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

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

<i>Samtidig bruk av andre Hiv-proteasehemmere (PI)</i> I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling, anbefales vanligvis ikke kombinasjonsbehandling med to proteasehemmere.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavir konsentrasjon reduseres betydelig.	Samtidig bruk av økte doser av fosamprenavir (1400 mg BID) og lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) hos proteasehemmererfarne pasienter resulterte i høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger og økning i triglyserider med kombinasjonsregimet, uten økning i virologisk effekt, sammenlignet med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig bruk av disse legemidlene er derfor ikke anbefalt.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 ganger C _{max} : ↓ (i forhold til indinavir 800 mg TID gitt alene) Lopinavir: ↔ (i forhold til historisk sammenligning)	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått.
Nelfinavir	Lopinavir: Konsentrasjon ↓	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått.
Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 47% C _{max} : ↓ 70%	Samtidig bruk av disse legemidlene anbefales ikke.
<i>Syrereduserende midler</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkeltdose)	Ranitidin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Fare for økte bivirkninger (respiratorisk depresjon, sedasjon) pga. høye plasmakonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåkning av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon, men også sedasjon) er anbefalt når fentanyl er administrert samtidig med Kaletra.

<i>Antiarytmika</i>		
Digoksin	Digoksin: Plasmakonsentrasjonen kan øke da Kaletra hemmer P-glykoprotein. Det økte digoksinnivået kan avta over tid ved utvikling av Pgp-induksjon.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av digoksinkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt ved samtidig bruk av Kaletra og digoksin. Spesiell forsiktighet bør utvises når Kaletra forskrives til pasienter som bruker digoksin, fordi det forventes at ritonavirs akutte hemmende effekt på Pgp gir en signifikant økning i digoksinnivået. Behandlingsstart med digoksin hos pasienter som allerede bruker Kaletra, medfører sannsynligvis en lavere økning i digoksinkonsentrasjonen enn forventet.
Bepridil, systemisk lidokain og kinidin	Bepridil, systemisk lidokain, kinidin: Konsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk av Kaletra.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av legemiddelkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt.
<i>Antibiotika</i>		
Klaritromycin	Klaritromycin: Moderat økning i klaritromycin AUC forventes pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (CrCL <30 ml/minutt) bør dosereduksjon av klaritromycin vurderes (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises ved bruk av klaritromycin sammen med Kaletra hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
<i>Cytostatika</i>		
De fleste tyrosinkinasehemmere som dasatinib og nilotinib, vinkristin, vinblastin	De fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, også vinkristin og vinblastin: Fare for økte bivirkninger pga. økte serumkonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåkning av toleranse overfor disse cytotatika.
<i>Antikoagulantia</i>		
Warfarin	Warfarin: Konsentrasjonen kan påvirkes ved samtidig bruk av Kaletra pga. CYP2C9-induksjon.	Det anbefales at INR (international normalised ratio) overvåkes.

<i>Antiepileptika</i>		
Fenytoin	<p>Fenytoin: Steady-state-konsentrasjonen ble redusert moderat pga. Kaletras CYP2C9- og CYP2C19-induksjon.</p> <p>Lopinavir: Konsentrasjonen reduseres pga. fenytoins CYP3A-induksjon.</p>	<p>Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av fenytoin og Kaletra.</p> <p>Fenytoinnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir.</p> <p>Ved samtidig bruk av fenytoin kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis.</p>
Karbamazepin og fenobarbital	<p>Karbamazepin: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p> <p>Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. karbamazepins og fenobarbitals CYP3A-induksjon.</p>	<p>Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital og Kaletra.</p> <p>Karbamazepin- og fenobarbitalnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir.</p> <p>Ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis.</p>
<i>Antidepressiva og anxiolytika</i>		
Trazodon enkeltdose (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4 ganger</p> <p>Bivirkningene kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope ble sett etter samtidig bruk av trazodon og ritonavir.</p>	<p>Det er ukjent om kombinasjonen lopinavir/ritonavir gir en lignende økning i trazodoneksponering. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere trazodondose bør vurderes.</p>
<i>Antimykotika</i>		
Ketokonazol og itrakonazol	<p>Ketokonazol, itrakonazol: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p>	<p>Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.</p>
Vorikonazol	<p>Vorikonazol: Konsentrasjonen kan reduseres.</p>	<p>Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg BID) som i Kaletra, bør unngås, med mindre en nytte/risikovurdering rettfærdiggjør bruk av vorikonazol.</p>
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifabutin, 150 mg QD	<p>Rifabutin (modersubstans og aktiv 25-O-desacetylmetabolitt): AUC: ↑ 5,7 ganger C_{max}: ↑ 3,5 ganger</p>	<p>På grunnlag av dette anbefales det å redusere rifabutindosen med 75% (dvs. 150 mg annenhver dag eller 3 ganger per uke) ved samtidig bruk av Kaletra. Ytterligere reduksjon kan være nødvendig.</p>

Rifampicin	Lopinavir: Store reduksjoner i lopinavirkonsentrasjonen kan ses pga. rifampicins CYP3A-induksjon.	Samtidig bruk av Kaletra og rifampicin er ikke anbefalt da fall i lopinavirkonsentrasjonen kan gi en signifikant reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. En dosejustering av Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to ganger daglig har kompensert for rifampicins CYP3A4-induserende effekt. Imidlertid kan en slik dosejustering være forbundet med ALAT/ASAT-økning og økte gastrointestinale forstyrrelser. Derfor bør denne kombinasjonen unngås, med mindre den anses høyst nødvendig. Hvis kombinasjonen anses uunngåelig, kan økte doser av Kaletra på 400 mg/400 mg to ganger daglig gis sammen med rifampicin under nøye terapeutisk overvåkning og sikkerhetsovervåkning. Kaletradosen bør ikke opptitreres før rifampicinbehandling er startet (se pkt. 4.4).
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Oralt midazolam: AUC: ↑ 13 ganger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming	Kaletra skal ikke gis samtidig med oralt midazolam (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av Kaletra og parenteralt midazolam. Dersom Kaletra gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som sikrer grundig klinisk overvåkning og hensiktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller langvarig sedasjon. Dosejustering av midazolom bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose med midazolam.
<i>Kalsiumantagonister</i>		
Felodipin, nifedipin og nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.

<i>Kortikosteroider</i>		
Deksametason	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. deksametasons CYP3A-induksjon.	Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.
Flutikasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 ganger daglig (100 mg ritonavir BID)	Flutikasonpropionat: Plasmakonsentrasjon ↑ Kortisolnivå ↓ 86%	Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert om systemiske kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom og binyrehemming hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A-systemet, f. eks. budesonid. Samtidig bruk av Kaletra og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør vurderes å redusere glukokortikoiddosen sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til et annet glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f. eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid.
<i>Eretil dysfunksjon, fosfodiesterase(PDE5)-hemmere</i>		
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til pasienter som får Kaletra. Bivirkninger må overvåkes ekstra nøye, inklusive hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.4). Ved samtidig bruk av Kaletra skal sildenafildosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafildosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer. Samtidig bruk av Kaletra og sildenafil til behandling av lungearteriehypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	

Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Bruk av vardenafil sammen med Kaletra er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Naturlegemidler</i>		
Prickperikum/Johannes urt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. naturlegemiddelet prickperikums CYP3A-induksjon.	Naturlegemidler inneholdende prickperikum skal ikke kombineres med lopinavir og ritonavir. Hvis en pasient allerede bruker prickperikum, avsluttes bruken og virusnivå måles hvis mulig. Lopinavir- og ritonavirnivået kan øke når prickperikum seponeres. Kaletradosen må eventuelt justeres. Den induserende effekten kan vare i minst 2 uker etter seponering av behandling med prickperikum (se pkt. 4.3). Behandling med Kaletra kan derfor trygt startes 2 uker etter seponering av prickperikum.
<i>Immunosuppressiva</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåkning anbefales inntil plasmanivået av disse legemidlene har stabilisert seg.
<i>Lipidsenkende midler</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Betydelig økt plasmakonsentrasjon pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Siden økt konsentrasjon av HMG-CoA-reduktasehemmere kan medføre myopati, inklusive rbdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene med Kaletra kontraindisert (se pkt. 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 ganger C _{max} : ↑ 4,7 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Kombinasjon av Kaletra og atorvastatin anbefales ikke. Hvis bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig sikkerhetsovervåking (se pkt. 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 ganger C _{max} : ↑ 5 ganger Selv om rosuvastatin i liten grad metaboliseres av CYP3A4, ble det observert økt plasmakonsentrasjon. Mekanismen til denne interaksjonen kan være en følge av hemming av transportproteiner.	Forsiktighet bør utvises og reduserte doser bør vurderes når Kaletra gis samtidig med rosuvastatin (se pkt. 4.4).

Fluvastatin og pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Det forventes ingen klinisk relevante interaksjoner. Pravastatin metaboliseres ikke av CYP450. Fluvastatin metaboliseres delvis av CYP2C9.	Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales fluvastatin eller pravastatin.
<i>Opioider</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Metadon	Metadon: ↓	Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonen av metadon.
<i>Orale antikonseptiva</i>		
Etinyløstradiol	Etinyløstradiol: ↓	Ved samtidig bruk av Kaletra og antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol (uansett prevensjonsformulering, f. eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg.
<i>Røykeavvenningsmidler</i>		
Bupropion	Bupropion og dets aktive metabolitt, hydroksybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50% Denne effekten kan skyldes induksjon av bupropionmetabolisme.	Hvis samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og bupropion anses uunngåelig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av effekten til bupropion, uten å overskride anbefalt dose, tross observert induksjon.
<i>Andre legemidler</i>		
Basert på kjente metabolismeprofiler, forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner mellom Kaletra og dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromycin eller flukonazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Kaletra hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Kaletra skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Forsøk på rotter viste at lopinavir utskilles i morsmelk. Det er ukjent om legemiddelet utskilles i morsmelk hos mennesker. For å unngå overføring av Hiv, må ikke Hiv-infiserte kvinner under noen omstendighet amme sine barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

b. Tabellarisk liste over bivirkninger

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

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

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

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

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

¹ Se pkt. 4.4: pankreatitt og lipider.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Antiviral kombinasjonsterapi er forbundet med redistribusjon av kroppsfett (lipodystrofi) hos Hiv-pasienter, inkludert tap av underhudsfett perifert og i ansiktet, økt intraabdominalt og visceralt fett, brysthypertrofi og dorsocervikal fettakkumulering (tyrenakke).

Antiviral kombinasjonsterapi er forbundet med metabolske forstyrrelser som hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi og hyperlaktatemi (se pkt. 4.4).

Hos Hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

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

d. Pediatrisk populasjon

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiviralt middel til systemisk bruk, proteasehemmer, ATC-kode: J05A E06

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

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

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

Antiviral aktivitet in vitro: Den antivirale aktiviteten til liponavir mot laboratorie- og kliniske Hiv-stammer *in vitro* ble evaluert i henholdsvis akutt infiserte lymfoblastcellelinjer og i perifere lymfocytter i blodet. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir mot fem forskjellige Hiv-1-laboriestammer 19 nM. I fravær og tilstedeværelse av 50% humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir mot Hiv-1_{IIIB} i MT4-celler henholdsvis 17 nM og 102 nM. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir 6,5 nM mot flere kliniske Hiv-1-kulturer.

Resistens

In vitro resistensseleksjon:

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

Resistensanalyse i ARV-naïve pasienter:

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

Resistensanalyse i pasienter behandlet med PI:

Seleksjonen av resistens mot lopinavir hos pasienter som ikke hadde lyktes med proteasehemmerbehandling ble karakterisert ved analyse av longitudinalkulturer fra 19 pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer i to fase II og en fase III studie. Disse pasientene opplevde enten ufullstendig virushemming eller virustilbakefall etter initial respons på Kaletra. Pasientene viste også økende *in vitro*-resistens mellom baseline og tilbakefall (definert som fremkomst av nye mutasjoner eller 2 ganger endring i fenotypisk følsomhet for lopinavir). Økende resistens var mest vanlig hos pasienter med baselinekulturer med flere proteasehemmerrelaterte mutasjoner men < 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. Mutasjonene V82A, I54V og M46I fremkom oftest. Mutasjonene L33F, I50V og V32I kombinert med I47V/A var også observert. De 19 isolatene viste 4,3 ganger økning i IC₅₀ sammenlignet med baselinekulturer (fra 6,2 til 43 ganger, sammenlignet med villtype virus).

Genotypiske korrelater med redusert fenotypisk følsomhet overfor lopinavir i virus selektert av andre proteasehemmere. Den antivirale aktiviteten til lopinavir *in vitro* mot 112 kliniske kulturer, som ble tatt fra pasienter med mislykket behandling med én eller flere proteasehemmere, ble målt. I materialet ble følgende mutasjoner i Hiv-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Median EC₅₀ for lopinavir mot kulturer med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 mutasjoner ved aminosyreposisjonene ovenfor var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 ganger høyere enn EC₅₀ mot Hiv-villtypen. De 16 viruskulturene som viste > 20 ganger endring i følsomhet inneholdt alle mutasjoner i posisjonene 10, 54, 63 pluss 82 og/eller 84. I tillegg inneholdt de en median på 3 mutasjoner ved aminosyreposisjonene 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillegg til de mutasjonene som ble beskrevet over er mutasjonene V32I og I47A observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer som får behandling med Kaletra og mutasjonene I47A og L76V har blitt observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter som behandles med Kaletra.

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

Antiviral aktivitet hos pasienter med mislykket proteasehemmerbehandling: den kliniske relevansen av redusert følsomhet *in vitro* overfor lopinavir har blitt undersøkt ved å vurdere den virologiske responsen på behandling med Kaletra, med hensyn til baseline viral genotype og fenotype, hos 56 pasienter som hadde tidligere mislykket behandling med flere proteasehemmere. EC₅₀ for lopinavir mot 56 baseline viruskulturer varierte fra 0,6 til 96 ganger høyere i forhold til EC₅₀ mot Hiv-villtypen. Etter 48 ukers behandling med Kaletra, efavirenz og nukleosid reverstranskriptasehemmere ble plasma Hiv-RNA ≤ 400 kopier/ml observert i 93% (25/27), 73% (11/15), og 25% (2/8) av pasientene med henholdsvis < 10 ganger, 10 til 40 ganger, og > 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. I tillegg ble det observert virologisk respons hos 91% (21/23), 71% (15/21) og 33% (2/6) av pasientene med 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 av mutasjonene nevnt ovenfor i Hiv-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir. Siden disse pasientene ikke tidligere hadde fått Kaletra eller efavirenz, kan responsen delvis tilskrives den antivirale aktiviteten til efavirenz, spesielt hos pasienter som hadde kraftig lopinavirresistent virus. Studien omfattet ingen kontrollgruppe med pasienter som ikke fikk Kaletra.

Kryssresistens: aktiviteten til andre proteasehemmere mot kulturer som har utviklet økende resistens mot lopinavir etter behandling med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter: nærvær av kryssresistens mot andre proteasehemmere ble analysert i 18 tilbakefallskulturer som hadde vist resistensutvikling mot lopinavir i løpet av 3 fase II og en fase III studie med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter. Median økning i IC₅₀ for lopinavir for disse 18 kulturene ved baseline og tilbakefall var henholdsvis 6,9 og 63 ganger, sammenlignet med villtype virus. Vanligvis hadde tilbakefallskulturene beholdt (hvis kryssresistens ved baseline) eller utviklet signifikant kryssresistens mot indinavir, saquinavir og atazanavir. Beskjedne reduksjoner i amprenaviraktivitet ble observert med en median økning i IC₅₀ fra 3,7 til 8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene. Kulturene beholdt følsomhet mot tipranavir med en median økning i IC₅₀ fra 1,9 til 1,8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene, sammenlignet med villtype virus. Se preparatomtalen (SPC) til Aptivus for ytterligere informasjon om bruken av tipranavir, inkludert genotypiske responsindikatorer, ved behandling av lopinavirresistent Hiv-1-infeksjon.

Kliniske resultater

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

Til voksne:

Pasienter uten tidlige antiretroviral behandling

M98-863 var en randomisert dobbeltblindet studie av 653 antiretroviral-naive pasienter som ble behandlet med Kaletra (400/100 mg to ganger daglig) sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre ganger daglig) pluss stavudin og lamivudin. Gjennomsnittlig CD₄ baselinecelletall var 259 celler/mm³ (fra 2 til 949 celler/mm³) og gjennomsnittet for baseline plasma Hiv-1-RNA var 4,9 log₁₀ kopier/ml (fra 2,6 til 6,8 log₁₀ kopier/ml).

Tabell 1

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

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

† p<0,001

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

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

Tabell 2

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

I løpet av 360 ukers behandling ble genotypisk analyse av virale isolater vellykket gjennomført hos 19 av 28 pasienter med bekreftet Hiv RNA høyere enn 400 kopier/ml og viste ingen primære eller aktive sete-mutasjoner i protease (aminosyrer i posisjonene 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eller fenotypisk resistens mot proteasehemmer.

Pasienter med tidligere antiretroviral behandling

M97-765 er en randomisert, dobbeltblindet studie som evaluerer Kaletra på to dosenivåer (400/100 mg og 400/200 mg, begge to ganger daglig) pluss nevirapin (200 mg to ganger daglig) og to nukleosid reverstranskriptasehemmere hos 70 enkelproteasehemmererfarne og ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive pasienter. Median CD₄ baselinecelletall var 349 celler/mm³ (fra 72 til 807 celler/mm³) og median baseline plasma Hiv-1-RNA var 4,0 log₁₀ kopier/ml (fra 2,9 til 5,8 log₁₀ kopier/ml).

Tabell 3

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

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

M98-957-studien er en randomisert, åpen studie som evaluerer Kaletrabehandling på to dosenivåer (400/100 mg og 533/133 mg, begge to ganger daglig) pluss efavirenz (600 mg én gang per dag) og nukleosid reverstranskriptasehemmere hos 57 multiproteasehemmererfarne og ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive pasienter. Mellom uke 24 og 48 ble pasienter som var randomisert til dosen 400/100 mg satt over på en dose på 533/133 mg. Median CD₄ baselinecelletall var 220 celler/mm³ (fra 13 til 1030 celler/mm³).

Tabell 4

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

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

Pediatrik anvendelse:

M98-940 var en åpen studie av en flytende oppløsning Kaletra til 100 antiretroviral-naive (44 %) og -erfarne (56 %) pediatriske pasienter. Alle pasientene var ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive. Pasientene ble randomisert til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Naive pasienter fikk også nukleosid reverstranskriptasehemmere. Erfarne pasienter fikk nevirapin pluss opp til to nukleosid reverstranskriptasehemmere. Sikkerhet, effekt og farmakokinetiske profiler for de to regimene med ulike doser ble evaluert etter 3 ukers behandling for hver pasient. Deretter fortsatte alle pasientene med dosen 300/75 mg per m². Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 5 år (fra 6 måneder til 12 år). 14 pasienter var under 2 år og 6 pasienter var ett år eller yngre. Gjennomsnittlig CD4+ T₄ celltall ved baseline var 838 celler/mm³, og gjennomsnittet for baseline plasma Hiv-1-RNA var 4,7 log₁₀ kopier/ml.

Tabell 5

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lopinavir sammen med ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne frivillige og hos Hiv-infiserte pasienter. Det ble ikke observert noen betydelige forskjeller mellom de to gruppene. Lopinavir blir i all vesentlighet fullstendig metabolisert av CYP3A. Ritonavir hemmer metabolismen av lopinavir, og øker dermed plasmanivåene til lopinavir. I alle studier gir administrering av 400/100 mg Kaletra to ganger daglig en gjennomsnittlig steady-state lopinavirplasmakonsentrasjon 15 til 20 ganger høyere enn for ritonavir hos Hiv-infiserte pasienter. Ritonavirplasmannivåene er mindre enn 7% av de som ble oppnådd etter en ritonavirdose på 600 mg to ganger daglig. Lopinavirs *in vitro* antiviral EC₅₀ er ca. 10 ganger lavere enn for ritonavir. Kaletras antivirale aktivitet skyldes derfor lopinavir.

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

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

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

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

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

Spesielle pasientgrupper

Pediatrike pasienter:

Det er begrensede farmakokinetiske data på barn under 2 år. 53 pediatrike pasienter, fra 6 måneder til 12 år, som fikk 300/75 mg/m² Kaletra to ganger daglig og 230/57,5 mg/m² to ganger daglig har blitt undersøkt farmakokinetisk. Gjennomsnittlig lopinavir steady state AUC, C_{max} og C_{min} var henholdsvis $72,6 \pm 31,1$ µg•time/ml, $8,2 \pm 2,9$ µg/ml og $3,4 \pm 2,1$ µg/ml etter 230/57,5 mg/m² Kaletra to ganger daglig uten nevirapin (n=12), og henholdsvis $85,8 \pm 36,9$ µg•time/ml, $10,0 \pm 3,3$ og $3,6 \pm 3,5$ µg/ml etter 300/75 mg/m² to ganger daglig med nevirapin (n=12). Regimet på 230/57,5 mg/m² to ganger daglig uten nevirapin og 300/75 mg/m² to ganger daglig med nevirapin ga lopinavir-plasmakonsentrasjoner som hos voksne pasienter som fikk regimet 400/100 mg to ganger daglig uten nevirapin. Kaletra myke kapsler og mikstur er bioekvivalente under ikke-fastende forhold.

Kjønn, rase og alder:

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

Nyresvikt:

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

Leversvikt:

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Hos hunder har det blitt observert iøyenfallende U-bølger på elektrokardiogram i forbindelse med forlenget PR-intervall og bradykardi. Det antas at dette skyldes elektrolyttforstyrrelse. Den kliniske relevans av disse data er ukjent, men potensielle kardiale virkninger av legemiddelet hos mennesker kan ikke utelukkes (se også pkt. 4.4 og 4.8).

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

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

Karsinogenisitetforsøk i rotter viste ingen funn av tumor. Lopinavir/ritonavir var ikke mutagent eller klastogent i en rekke forsøk *in vitro* og *in vivo*, inklusive Ames bakterielle reversmutasjonsforsøk, muselymfomforsøk, musmikronukleustest og kromosomavviksforsøk i lymfocytter fra mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

oljesyre,
propylenglykol,
polyoksyyl-35-ricinusolje,
renset vann.

Kapselhylsteret:

gelatin,
anhydriert flytende sorbitol (blanding av sorbitol, sorbitolanhydrider og mannitol),
glyserol,
titandioksid (E171),
paraoransje (E110)
triglyserider med mellomlang kjede,
lecitin

Svart blekk som inneholder:

propylenglykol,
svart jernoksid (E172),
polyvinylacetatftalat,
polyetylenglykol 400
ammoniumhydroksid.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

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

Må ikke utsettes for høye temperaturer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høytetthetspolyetylen (HDPE)-bokser med polypropylenkork. Hver boks inneholder 90 kapsler. Én pakning inneholder 2 bokser (180 kapsler).

Polyvinylklorid(PVC) blistere med bakside av fluorpolymerfolie i eske som inneholder 36 kapsler. Én pakning inneholder 5 esker (180 kapsler).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjoner

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/001/NO
EU/1/01/172/002/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2001
Dato for siste fornyelse: 20. mars 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml mikstur

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 ml Kaletra mikstur inneholder 400 mg lopinavir i kombinasjon med 100 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

Hjelpestoffer:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur

Miksturen har lys gul til gyllen i farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kaletra er indisert for behandling av Hiv-1-infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale midler hos voksne og barn over 2 år.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

Pediatrik populasjon (fra 2 år og oppover): Den anbefalte dosen Kaletra er 230/57,5 mg/m² to ganger daglig som tas med mat. Maksimumsdose er 400/100 mg to ganger daglig. Dosen på 230/57,5 mg/m² kan være utilstrekkelig for noen barn når den administreres sammen med nevirapin eller efavirenz. For disse pasientene kan det vurderes å øke dosen til 300/75 mg/m². Dosen skal gis med en kalibrert doseringssprøyte.

Miksturen anbefales for mest nøyaktig dosering hos barn beregnet etter kroppsoverflaten. Hvis det vurderes som nødvendig å skifte til myke kapsler til barn bør de brukes med spesiell forsiktighet siden de gir en mindre presis dosering. Barn som får myke kapsler kan derfor få en høyere eksponering (med risiko for økt toksisitet) eller suboptimal eksponering (med risiko for utilstrekkelig effekt). Som en konsekvens, når barn doseres med myke kapsler, kan legemiddelmonitorering være et nyttig verktøy for å sikre tilstrekkelige nivåer av lopinavir hos den enkelte pasient.

Doseringsveiledning for barn for dosen 230/57,5 mg/m²		
Kroppsoverflate*(m²)	Dosering to ganger daglig Mikstur (dose i mg)	Dosering to ganger daglig Myke kapsler (dose i mg)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)	NA
0,40	1,2 ml (96/24 mg)	1 myk kapsel (133,3/33,3 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)	1 myk kapsel (133,3/33,3 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)	1 myk kapsel (133,3/33,3 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)	2 myke kapsler (266,6/66,6 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)	2 myke kapsler (266,6/66,6 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)	2 myke kapsler (266,6/66,6 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)	2 myke kapsler (266,6/66,6 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)	3 myke kapsler (400/100 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)	3 myke kapsler (400/100 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)	3 myke kapsler (400/100 mg)

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

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Høyde (cm) \times vekt (kg) / 3600)}$$

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

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

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer P450 isoform CYP3A. Kaletra bør ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Dette gjelder blant annet følgende legemidler: astemizol, terfenadin, oralt midazolam (for advarsel om parenteralt midazolam se pkt. 4.5), triazolam, cisaprid, pimozid, amiodaron, ergotalkaloider (f. eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), lovastatin, simvastatin, sildenafil som brukes til

behandling av lungearteriehypertensjon (for bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon, se pkt. 4.5) og vardenafil.

Pasienter som får lopinavir og ritonavir må ikke samtidig bruke naturlegemidler som inneholder prikkperikum (johannesurt/*Hypericum perforatum*), på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av lopinavir og ritonavir (se pkt. 4.5).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med andre sykdomstilstander

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

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

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

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

Lipidstigninger

Behandling med Kaletra har resultert i økte konsentrasjoner, noen ganger markerte, av total kolesterol og triglyserider. Verdiene av triglyserider og kolesterol bør testes før behandlingen med Kaletra settes i gang og deretter med jevne mellomrom i behandlingstiden. Det må utvises spesiell forsiktighet i forhold til pasienter med høye verdier før behandling og som tidligere har hatt lipidubalanse. Lipidubalanse må behandles på klinisk hensiktsmessig måte (mer informasjon om potensielle interaksjoner med HMG-CoA reductasehemmere finnes i pkt. 4.5).

Pankreatitt

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

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

Hyperglykemi

Diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert hos pasienter som får proteasehemmere. Hos noen av disse var hyperglykemien alvorlig, og hos noen også ledsaget av ketoacidose. Mange pasienter hadde samtidig andre medisinske tilstander, hvor noen krevde behandling med stoffer som har vært tillagt betydning i utvikling av diabetes mellitus eller hyperglykemi.

Omfordeling av fett og metabolske forstyrrelser

Antiretroviral kombinasjonsterapi har vært forbundet med omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi) hos Hiv-pasienter. Langtidseffektene av dette er for tiden ikke kjent. Kunnskap om denne mekanismen er ufullstendig. En sammenheng mellom lipomatose i mageregionen og PI og lipoatrofi og reverstranskriptasehemmere (NRTI) er omtalt som en teori. En høyere risiko for lipodystrofi har vært forbundet med individuelle faktorer som høy alder, og med legemiddelrelaterte faktorer som lengre antiretroviral behandling, og assosierte metabolske forstyrrelser. Kliniske undersøkelser skal inneholde evaluering av fysiske tegn på omfordeling av fett. Målinger av serum lipider og fastende blodglukose bør vurderes. Lipidforstyrrelser bør behandles etter hva som er klinisk egnet (se pkt. 4.8).

Immunt reaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Forlengelse av PR-interval

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

Interaksjoner med legemidler

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

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

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

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

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

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

Annet

Pasienter som tar miksturen, spesielt de som har nyresvikt eller nedsatt evne til å metabolisere propylenglykol (f. eks. pasienter av asiatisk opprinnelse), må kontrolleres med tanke på bivirkninger som muligens er relatert til propylenglykoltoksitet (det vil si krampeanfoll, sløvhett, takykardi, hyperosmolaritet, melkesyreacidose, nyretoksitet, hemolyse) (se pkt. 4.3).

Kaletra er ingen kur mot Hiv-infeksjon eller AIDS. Det er fortsatt en risiko for å overføre Hiv til andre ved seksuell kontakt eller ved smitte via blod mens man tar Kaletra. Nødvendige forholdsregler må tas. Pasienter som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med Hiv og AIDS.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

Interaksjonstabell

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

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

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

Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Dosering av Kaletra tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av nevirapin.
<i>Samtidig bruk av andre Hiv-proteasehemmere (PI)</i> I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling, anbefales vanligvis ikke kombinasjonsbehandling med to proteasehemmere.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavi konsentrasjon reduseres betydelig.	Samtidig bruk av økte doser av fosamprenavir (1400 mg BID) og lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) hos proteasehemmererfarne pasienter resulterte i høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger og økning i triglyserider med kombinasjonsregimet, uten økning i virologisk effekt, sammenlignet med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig bruk av disse legemidlene er derfor ikke anbefalt.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 ganger C _{max} : ↓ (i forhold til indinavir 800 mg TID gitt alene) Lopinavir: ↔ (i forhold til historisk sammenligning)	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått.
Nelfinavir	Lopinavir: Konsentrasjon ↓	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått.
Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 47% C _{max} : ↓ 70%	Samtidig bruk av disse legemidlene anbefales ikke.
<i>Syrereduserende midler</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkelddose)	Ranitidin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Fare for økte bivirkninger (respiratorisk depresjon, sedasjon) pga. høye plasmakonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåkning av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon men også sedasjon) er anbefalt når fentanyl er administrert samtidig med Kaletra.

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

<i>Antiepileptika</i>		
Fenytoin	<p>Fenytoin: Steady-state-konsentrasjonen ble redusert moderat pga. Kaletras CYP2C9- og CYP2C19-induksjon.</p> <p>Lopinavir: Konsentrasjonen reduseres pga. fenytoins CYP3A-induksjon.</p>	<p>Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av fenytoin og Kaletra.</p> <p>Fenytoinnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir.</p> <p>Ved samtidig bruk av fenytoin kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis.</p>
Karbamazepin og fenobarbital	<p>Karbamazepin: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p> <p>Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. karbamazepins og fenobarbitals CYP3A-induksjon.</p>	<p>Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital og Kaletra.</p> <p>Karbamazepin- og fenobarbitalnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir.</p> <p>Ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis.</p>
<i>Antidepressiva og anxiolytika</i>		
Trazodon enkeltdose (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4 ganger</p> <p>Bivirkningene kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope ble sett etter samtidig bruk av trazodon og ritonavir.</p>	<p>Det er ukjent om kombinasjonen lopinavir/ritonavir gir en lignende økning i trazodoneksponering. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere trazodondose bør vurderes.</p>
<i>Antimykotika</i>		
Ketokonazol og itrakonazol	<p>Ketokonazol, itrakonazol: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p>	<p>Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.</p>
Vorikonazol	<p>Vorikonazol: Konsentrasjonen kan reduseres.</p>	<p>Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg BID) som i Kaletra, bør unngås, med mindre en nytte/risikovurdering rettfærdiggjør bruk av vorikonazol.</p>
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifabutin, 150 mg QD	<p>Rifabutin (modersubstans og aktiv 25-O-desacetylmetabolitt): AUC: ↑ 5,7 ganger C_{max}: ↑ 3,5 ganger</p>	<p>På grunnlag av dette anbefales det å redusere rifabutindosen med 75% (dvs. 150 mg annenhver dag eller 3 ganger per uke) ved samtidig bruk av Kaletra. Ytterligere reduksjon kan være nødvendig.</p>

Rifampicin	Lopinavir: Store reduksjoner i lopinavirkonsentrasjonen kan ses pga. rifampicins CYP3A-induksjon.	Samtidig bruk av Kaletra og rifampicin er ikke anbefalt da fall i lopinavirkonsentrasjonen kan gi en signifikant reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. En dosejustering av Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to ganger daglig har kompensert for rifampicins CYP3A4-induserende effekt. Imidlertid kan en slik dosejustering være forbundet med ALAT/ASAT-økning og økte gastrointestinale forstyrrelser. Derfor bør denne kombinasjonen unngås, med mindre den anses høyst nødvendig. Hvis kombinasjonen anses uunngåelig, kan økte doser av Kaletra på 400 mg/400 mg to ganger daglig gis sammen med rifampicin under nøye terapeutisk overvåking og sikkerhetsovervåking. Kaletradosen bør ikke opptitreres før rifampicinbehandling er startet (se pkt. 4.4).
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Oralt midazolam: AUC: ↑ 13 ganger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming	Kaletra skal ikke gis samtidig med oralt midazolam (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av Kaletra og parenteralt midazolam. Dersom Kaletra gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som sikrer grundig klinisk overvåking og hensiktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller langvarig sedasjon. Dosejustering av midazolom bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose med midazolam.
<i>Kalsiumantagonister</i>		
Felodipin, nifedipin og nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.
<i>Kortikosteroider</i>		
Deksametason	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. deksametasons CYP3A-induksjon.	Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.

<p>Flutikasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 ganger daglig (100 mg ritonavir BID)</p>	<p>Flutikasonpropionat: Plasmakonsentrasjon ↑ Kortisolnivå ↓ 86%</p>	<p>Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert om systemiske kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom og binyrehemming hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A-systemet, f. eks. budesonid. Samtidig bruk av Kaletra og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør vurderes å redusere glukokortikoiddosen sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til et annet glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f. eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid.</p>
<p><i>Erekttil dysfunksjon, fosfodiesterase(PDE5)-hemmere</i></p>		
<p>Tadalafil</p>	<p>Tadalafil: AUC: ↑ 2 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p>	<p>Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til pasienter som får Kaletra. Bivirkninger må overvåkes</p>
<p>Sildenafil</p>	<p>Sildenafil: AUC: ↑ 11 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p>	<p>ekstra nøye, inklusive hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.4). Ved samtidig bruk av Kaletra skal sildenafildosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafildosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer. Samtidig bruk av Kaletra og sildenafil til behandling av lungearteriehypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>
<p>Vardenafil</p>	<p>Vardenafil: AUC: ↑ 49 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p>	<p>Bruk av vardenafil sammen med Kaletra er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>

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

<i>Opioider</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Metadon	Metadon: ↓	Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonen av metadon.
<i>Orale antikonseptiva</i>		
Etinyløstradiol	Etinyløstradiol: ↓	Ved samtidig bruk av Kaletra og antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol (uansett prevensjonsformulering, f. eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg.
<i>Røykeavvenningsmidler</i>		
Bupropion	Bupropion og dets aktive metabolitt, hydroksybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50% Denne effekten kan skyldes induksjon av bupropionmetabolisme.	Hvis samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og bupropion anses uunngåelig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av effekten til bupropion, uten å overskride anbefalt dose, tross observert induksjon.
<i>Andre legemidler</i>		
Basert på kjente metabolismeprofiler, forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner mellom Kaletra og dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromycin eller flukonazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Kaletra hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Kaletra skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Forsøk på rotter viste at lopinavir utskilles i morsmelk. Det er ukjent om legemiddelet utskilles i morsmelk hos mennesker. For å unngå overføring av Hiv, må ikke Hiv-infiserte kvinner under noen omstendighet amme sine barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

b. Tabellarisk liste over bivirkninger

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

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

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

Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring hos voksne		
Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjon i øvre luftveier
	Vanlige	Infeksjon i nedre luftveier, hudinfeksjoner inkludert cellulitt, betennelse i hårfollikler (follikulitt) og furunkler
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet inkludert urticaria og angioødem
	Mindre vanlige	Immunrekonstitusjonssyndrom
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Hypogonadisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Blodsukkerforstyrrelser inkludert diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, vekttap, redusert appetitt
	Mindre vanlige	Vektøkning, økt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Angst
	Mindre vanlige	Uvanlige drømmer, nedsatt libido
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine (inkludert migrene), nevropati (inkludert perifer nevropati), svimmelhet, søvnløshet
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulære hendelser, kramper, tap av smaksfølelse, smaksforstyrrelser, skjelvninger

Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresus, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Aterosklerose så som hjerteinfarkt, atrioventrikulærblokk, trikuspidal klaffefeil
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Dyp venetrombose
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme
	Vanlige	Pankreatitt ¹ , oppkast, gastroøsofageal reflukssykdom, gastroenteritt og kolitt, abdominalsmerter (øvre og nedre), oppblåst mage, dyspepsi, hemoroider, flatulens
	Mindre vanlige	Gastrointestinal blødning inkludert gastrointestinalt ulcus, duodenitt, gastritt og rektalblødning, stomatitt og oralt ulcus, fekal inkontinens, forstoppelse, munntørrehet
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatitt inkludert forhøyet ASAT, ALAT og GGT
	Mindre vanlige	Hepatisk steatose, hepatomegali, cholangitt, hyperbilirubinemi
	Ikke kjent	Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Lipodystrofi inkludert tap av ansiktsfett, utslett inkludert makulopapler, dermatitt/utslett inkludert eksem og seborreisk dermatitt, nattesvette, kløe
	Mindre vanlige	Hårtap, kapillaritt, vaskulitt
	Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi, muskel- og skjelettsmerter inkludert artralgi og ryggmerter, muskelsykdommer som muskelsvakhet og spasmer
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, osteonekrose
Sykdommer i nyre- og urinveier	Mindre vanlige	Redusert kreatinin-clearance, nefritt, hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Erekttil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, menoragi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet (fatigue) inkludert asteni
-----------------------------------------------------------	---------	-------------------------------------

¹Se pkt. 4.4: pankreatitt og lipider.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Antiviral kombinasjonsterapi er forbundet med redistribusjon av kroppsfett (lipodystrofi) hos Hiv pasienter, inkludert tap av underhudsfett perifert og i ansiktet, økt intraabdominalt og visceralt fett, brysthypertrofi og dorsocervikal fettakkumulering (tyrenakke).

Antiviral kombinasjonsterapi er forbundet med metabolske forstyrrelser som hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi og hyperlaktatemi (se pkt. 4.4).

Hos Hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

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

d. Pediatrisk populasjon

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiviralt middel til systemisk bruk, proteasehemmer, ATC-kode: J05A E06

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

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

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

Antiviral aktivitet in vitro: Den antivirale aktiviteten til liponavir mot laboratorie- og kliniske Hiv-stammer *in vitro* ble evaluert i henholdsvis akutt infiserte lymfoblastcellelinjer og i perifere lymfocytter i blodet. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir mot fem forskjellige Hiv-1-laboriestammer 19 nM. I fravær og tilstedeværelse av 50% humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir mot Hiv-1_{IIIB} i MT4-celler henholdsvis 17 nM og 102 nM. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir 6,5 nM mot flere kliniske Hiv-1-kulturer.

Resistens

In vitro resistensseleksjon:

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

Resistensanalyse i ARV-naive pasienter:

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

Resistensanalyse i pasienter behandlet med PI:

Seleksjonen av resistens mot lopinavir hos pasienter som ikke hadde lyktes med proteasehemmerbehandling ble karakterisert ved analyse av longitudinalkulturer fra 19 pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer i to fase II og en fase III studie. Disse pasientene opplevde enten ufullstendig virushemming eller virustilbakefall etter initial respons på Kaletra. Pasientene viste også økende *in vitro*-resistens mellom baseline og tilbakefall (definert som fremkomst av nye mutasjoner eller 2 ganger endring i fenotypisk følsomhet for lopinavir). Økende resistens var mest vanlig hos pasienter med baselinekulturer med flere proteasehemmerrelaterede mutasjoner men < 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. Mutasjonene V82A, I54V og M46I fremkom oftest. Mutasjonene L33F, I50V og V32I kombinert med I47V/A var også observert. De 19 isolatene viste 4,3 ganger økning i IC₅₀ sammenlignet med baselinekulturer (fra 6,2 til 43 ganger, sammenlignet med villtype virus).

Genotypiske korrelater med redusert fenotypisk følsomhet overfor lopinavir i virus selektert av andre proteasehemmere. Den antivirale aktiviteten til lopinavir *in vitro* mot 112 kliniske kulturer, som ble tatt fra pasienter med mislykket behandling med én eller flere proteasehemmere, ble målt. I materialet ble følgende mutasjoner i Hiv-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Median EC₅₀ for lopinavir mot kulturer med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 mutasjoner ved aminosyreposisjonene ovenfor var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 ganger høyere enn EC₅₀ mot Hiv-villtypen. De 16 viruskulturene som viste > 20 ganger endring i følsomhet inneholdt alle mutasjoner i posisjonene 10, 54, 63 pluss 82 og/eller 84. I tillegg inneholdt de en median på 3 mutasjoner ved aminosyreposisjonene 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillegg til de mutasjonene som ble beskrevet over er mutasjonene V32I og I47A observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer som får behandling med Kaletra og mutasjonene I47A og L76V har blitt observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter som behandles med Kaletra.

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

Antiviral aktivitet hos pasienter med mislykket proteasehemmerbehandling: den kliniske relevansen av redusert følsomhet *in vitro* overfor lopinavir har blitt undersøkt ved å vurdere den virologiske responsen på behandling med Kaletra, med hensyn til baseline viral genotype og fenotype, hos 56 pasienter som hadde tidligere mislykket behandling med flere proteasehemmere. EC₅₀ for lopinavir mot 56 baseline viruskulturer varierte fra 0,6 til 96 ganger høyere i forhold til EC₅₀ mot Hiv-villtypen. Etter 48 ukers behandling med Kaletra, efavirenz og nukleosid reverstranskriptasehemmere ble plasma Hiv-RNA ≤ 400 kopier/ml observert i 93% (25/27), 73% (11/15), og 25% (2/8) av pasientene med henholdsvis < 10 ganger, 10 til 40 ganger, og >40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. I tillegg ble det observert virologisk respons hos 91% (21/23), 71% (15/21) og 33% (2/6) av pasientene med 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 av mutasjonene nevnt ovenfor i Hiv-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir. Siden disse pasientene ikke tidligere hadde fått Kaletra eller efavirenz, kan responsen delvis tilskrives den antivirale aktiviteten til efavirenz, spesielt hos pasienter som hadde kraftig lopinavirresistent virus. Studien omfattet ingen kontrollgruppe med pasienter som ikke fikk Kaletra.

Kryssresistens: aktiviteten til andre proteasehemmere mot kulturer som har utviklet økende resistens mot lopinavir etter behandling med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter: nærvær av kryssresistens mot andre proteasehemmere ble analysert i 18 tilbakefallskulturer som hadde vist resistensutvikling mot lopinavir i løpet av 3 fase II og en fase III studie med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter. Median økning i IC₅₀ for lopinavir for disse 18 kulturene ved baseline og tilbakefall var henholdsvis 6,9 og 63 ganger, sammenlignet med villtype virus. Vanligvis hadde tilbakefallskulturene beholdt (hvis kryssresistens ved baseline) eller utviklet signifikant kryssresistens mot indinavir, saquinavir og atazanavir. Beskjedne reduksjoner i amprenaviraktivitet ble observert med en median økning i IC₅₀ fra 3,7 til 8 ganger i henholdsvis baseline- og

tilbakefalls-kulturene. Kulturene beholdt følsomhet mot tipranavir med en median økning i IC₅₀ fra 1,9 til 1,8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefalls-kulturene, sammenlignet med villtype virus. Se preparatomtalen (SPC) til Aptivus for ytterligere informasjon om bruken av tipranavir, inkludert genotypiske responsindikatorer, ved behandling av lopinavirresistent Hiv-1-infeksjon.

Kliniske resultater

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

Til voksne:

Pasienter uten tidligere antiretroviral behandling

M98-863 var en randomisert dobbeltblindet studie av 653 antiretroviral-naive pasienter som ble behandlet med Kaletra (400/100 mg to ganger daglig) sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre ganger daglig) pluss stavudin og lamivudin. Gjennomsnittlig CD₄ baselinecelletall var 259 celler/mm³ (fra 2 til 949 celler/mm³) og gjennomsnittet for baseline plasma Hiv-1-RNA var 4,9 log₁₀ kopier/ml (fra 2,6 til 6,8 log₁₀ kopier/ml).

Tabell 1

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

* intent-to-treat analysen hvor pasienter med manglende verdier betraktes som virologisk svikt

† p<0,001

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

Manglende resistens mot lopinavir ble bekreftet av fenotypisk bestemmelse.

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

Tabell 2

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

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

Pasienter med tidligere antiretroviral behandling

M97-765 er en randomisert, dobbeltblindet studie som evaluerer Kaletra på to dosenivåer (400/100 mg og 400/200 mg, begge to ganger daglig) pluss nevirapin (200 mg to ganger daglig) og to nukleosid reverstranskriptasehemmere hos 70 enkelproteasehemmererfarne og ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive pasienter. Median CD₄ baselinecelletall var 349 celler/mm³ (fra 72 til 807 celler/mm³) og median baseline plasma Hiv-1-RNA var 4,0 log₁₀ kopier/ml (fra 2,9 til 5,8 log₁₀ kopier/ml).

Tabell 3

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

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

M98-957-studien er en randomisert, åpen studie som evaluerer Kaletrabehandling på to dosenivåer (400/100 mg og 533/133 mg, begge to ganger daglig) pluss efavirenz (600 mg én gang per dag) og nukleosid reverstranskriptasehemmere hos 57 multiproteasehemmererfarne og ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive pasienter. Mellom uke 24 og 48 ble pasienter som var randomisert til dosen 400/100 mg satt over på en dose på 533/133 mg. Median CD₄ baselinecelletall var 220 celler/mm³ (fra 13 til 1030 celler/mm³).

Tabell 4

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

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

Pediatrik anvendelse:

M98-940 var en åpen studie av en flytende oppløsning Kaletra til 100 antiretroviral-naive (44 %) og -erfarne (56 %) pediatriske pasienter. Alle pasientene var ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive. Pasientene ble randomisert til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Naive pasienter fikk også nukleosid reverstranskriptasehemmere. Erfarne pasienter fikk nevirapin pluss opp til to nukleosid reverstranskriptasehemmere. Sikkerhet, effekt og farmakokinetiske profiler for de to regimene med ulike doser ble evaluert etter 3 ukers behandling for hver pasient. Deretter fortsatte alle pasientene med dosen 300/75 mg per m². Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 5 år (fra 6 måneder til 12 år). 14 pasienter var under 2 år og 6 pasienter var ett år eller yngre. Gjennomsnittlig CD4+ T₄ celltall ved baseline var 838 celler/mm³, og gjennomsnittet for baseline plasma Hiv-1-RNA var 4,7 log₁₀ kopier/ml.

Tabell 5

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lopinavir sammen med ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne frivillige og hos Hiv-infiserte pasienter. Det ble ikke observert noen betydelige forskjeller mellom de to gruppene. Lopinavir blir i all vesentlighet fullstendig metabolisert av CYP3A. Ritonavir hemmer metabolismen av lopinavir, og øker dermed plasmanivåene til lopinavir. I alle studier gir administrering av 400/100 mg Kaletra to ganger daglig en gjennomsnittlig steady-state lopinavirplasmakonsentrasjon 15 til 20 ganger høyere enn for ritonavir hos Hiv-infiserte pasienter. Ritonavirplasmannivåene er mindre enn 7 % av de som ble oppnådd etter en ritonavirdose på 600 mg to ganger daglig. Lopinavirs *in vitro* antiviral EC₅₀ er ca. 10 ganger lavere enn for ritonavir. Kaletras antivirale aktivitet skyldes derfor lopinavir.

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

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

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

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

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

Spesielle pasientgrupper

Pediatrike pasienter:

Det er begrensede farmakokinetiske data på barn under 2 år. 53 pediatrike pasienter, fra 6 måneder til 12 år, som fikk 300/75 mg/m² Kaletra to ganger daglig og 230/57,5 mg/m² to ganger daglig har blitt undersøkt farmakokinetisk. Gjennomsnittlig lopinavir steady state AUC, C_{max} og C_{min} var henholdsvis $72,6 \pm 31,1$ µg•time/ml, $8,2 \pm 2,9$ µg/ml og $3,4 \pm 2,1$ µg/ml etter 230/57,5 mg/m² Kaletra to ganger daglig uten nevirapin (n=12), og henholdsvis $85,8 \pm 36,9$ µg•time/ml, $10,0 \pm 3,3$ og $3,6 \pm 3,5$ µg/ml etter 300/75 mg/m² to ganger daglig med nevirapin (n=12). Regimet på 230/57,5 mg/m² to ganger daglig uten nevirapin og 300/75 mg/m² to ganger daglig med nevirapin ga lopinavir-plasmakonsentrasjoner som hos voksne pasienter som fikk regimet 400/100 mg to ganger daglig uten nevirapin. Kaletra myke kapsler og mikstur er bioekvivalente under ikke-fastende forhold.

Kjønn, rase og alder:

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

Nyresvikt:

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

Leversvikt:

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

Karsinogenisitetsforsøk i rotter viste ingen funn av tumor. Lopinavir/ritonavir var ikke mutagent eller klastogent i en rekke forsøk *in vitro* og *in vivo*, inklusive Ames bakterielle reversmutasjonsforsøk, muselymfomforsøk, musmikronukleustest og kromosomavviksforsøk i lymfocytter fra mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Miksturen inneholder:

Alkohol (42 % v/v),
maissirup (høyt fruktoseinnhold),
propylenglykol,
renset vann,
glyserol,
povidon,
Magnasweet-110 smakstilsetning (blanding av monoammonium-glycyrrhizinat og glyserol),
vaniljesmakstilsetning (inneholder p-hydroksybenzosyre, p-hydroksybenzaldehyd, vanillinsyre,
vanillin, heliotrop, etylvanillin),
polyoksy-40-hydrogenert ricinusolje,
sukkerspinnsmakstilsetning (inneholder etylmaltol, etylvanillin, acetoin, dihydrokumarin,
proylenglykol),
acesulfamkalium,
sakkarinnatrium,
natriumklorid,
peppermynteolje,
natriumsitrat,
sitronsyre,
mentol.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/003/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2001
Dato for siste fornyelse: 20. mars 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kaletra er indisert for behandling av Hiv-1-infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale midler hos voksne og barn over 2 år.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Dosering

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

Pediatrik populasjon (fra 2 år og oppover): Voksendose med Kaletra tabletter (400/100 mg to ganger daglig) kan brukes til barn over 40 kg eller som har kroppsoverflate (BSA)* større enn 1,4 m². For barn som veier mindre enn 40 kg eller har kroppsoverflate (BSA) mellom 0,5 og 1,4 m² og er i stand til å svelge tabletter, se preparatomtalen (SPC) til Kaletra 100 mg/25 mg tabletter. For barn som ikke er i stand til å svelge tablett, se preparatomtalen (SPC) til Kaletra mikstur. Kaletra dosert en gang daglig er ikke vurdert hos pediatriske pasienter.

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

$$BSA (m^2) = \sqrt{(\text{Høyde (cm)} \times \text{vekt (kg)}) / 3600}$$

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

Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapine

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

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

* Kaletra tabletter må ikke tygges, deles eller knuses.

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

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer cytokrom P450 isoform CYP3A. Kaletra må ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Dette gjelder blant annet følgende legemidler: astemizol, terfenadin, oralt midazolam (for advarsel om parenteralt midazolam se pkt. 4.5), triazolam, cisaprid, pimozid, amiodaron, ergotalkaloider (f. eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) lovastatin, simvastatin, sildenafil som brukes til behandling av lungearteriehypertensjon (for bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon, se pkt. 4.5) og vardenafil.

Pasienter som får lopinavir og ritonavir må ikke samtidig bruke naturlegemidler som inneholder prikkperikum (johannesurt/*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av lopinavir og ritonavir. (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med andre sykdomstilstander

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

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

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

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

Lipidstigninger

Behandling med Kaletra har resultert i økte konsentrasjoner, noen ganger markerte, av kolesterol og triglyserider. Verdiene av triglyserider og kolesterol bør testes før behandlingen med Kaletra settes i gang og deretter med jevne mellomrom i behandlingstiden. Det må utvises spesiell forsiktighet i forhold til pasienter med høye verdier før behandling og som tidligere har hatt lipidubalanse. Lipidubalanse må behandles på klinisk hensiktsmessig måte (mer informasjon om potensielle interaksjoner med HMG-CoA reduktasehemmere finnes i pkt. 4.5).

Pankreatitt

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

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

Hyperglykemi

Diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert hos pasienter som får proteasehemmere. Hos noen av disse var hyperglykemien alvorlig, og også ledsaget av ketoacidose hos noen. Mange pasienter hadde samtidig andre medisinske tilstander, hvor noen krevde behandling med stoffer som har vært tillagt betydning i utvikling av diabetes mellitus eller hyperglykemi.

Omfordeling av fett og metabolske forstyrrelser

Antiretroviral kombinasjonsterapi har vært forbundet med omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi) hos Hiv-pasienter. Langtidseffektene av dette er for tiden ikke kjent. Kunnskap om denne mekanismen er ufullstendig. En sammenheng mellom lipomatose i mageregionen og proteasehemmere (PI) og lipoatrofi og nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTI) er omtalt som en teori. En høyere risiko for lipodystrofi har vært forbundet med individuelle faktorer som høy alder, og med legemiddelrelaterte faktorer som lengre tids antiretroviral behandling og assosierte metabolske forstyrrelser. Kliniske undersøkelser skal inneholde evaluering av fysiske tegn på omfordeling av fett. Målinger av serum lipider og fastende blodglukose bør vurderes. Lipidforstyrrelser bør behandles etter hva som er klinisk egnet (se pkt. 4.8).

Immunt reaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Forlengelse av PR-interval

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

Interaksjoner med legemidler

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

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

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

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

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

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

Annet

Kaletra er ingen kur mot Hiv-infeksjon eller AIDS. Det er fortsatt en risiko for å overføre Hiv til andre ved seksuell kontakt eller ved smitte via blod mens man tar Kaletra. Nødvendige forholdsregler må tas. Pasienter som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med Hiv og AIDS.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

Interaksjonstabell

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

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

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

<i>Samtidig bruk av andre Hiv-proteasehemmere (PI)</i> I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling, anbefales vanligvis ikke kombinasjonsbehandling med to proteasehemmere.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavi konsentrasjon reduseres betydelig.	Samtidig bruk av økte doser av fosamprenavir (1400 mg BID) og lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) hos proteasehemmererfarne pasienter resulterte i høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger og økning i triglyserider med kombinasjonsregimet, uten økning i virologisk effekt, sammenlignet med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig bruk av disse legemidlene er derfor ikke anbefalt. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 ganger C _{max} : ↓ (i forhold til indinavir 800 mg TID gitt alene) Lopinavir: ↔ (i forhold til historisk sammenligning)	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått.
Nelfinavir	Lopinavir: Konsentrasjon ↓	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med nelfinavir.
Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C _{min} : ↓ 47 % C _{max} : ↓ 70 %	Samtidig bruk av disse legemidlene anbefales ikke.
<u><i>Syrereduserende midler</i></u>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkeldose)	Ranitidin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
<u><i>Analgetika</i></u>		
Fentanyl	Fentanyl: Fare for økte bivirkninger (respiratorisk depresjon, sedasjon) pga. høye plasmakonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåkning av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon men også sedasjon) er anbefalt når fentanyl er administrert samtidig med Kaletra.

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

<i>Antiepileptika</i>		
Fenytoin	<p>Fenytoin: Steady-state-konsentrasjonen ble redusert moderat pga. Kaletras CYP2C9- og CYP2C19-induksjon.</p> <p>Lopinavir: Konsentrasjonen reduseres pga. fenytoins CYP3A-induksjon.</p>	<p>Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av fenytoin og Kaletra.</p> <p>Fenytoinnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir.</p> <p>Ved samtidig bruk av fenytoin kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med fenytoin.</p>
Karbamazepin og fenobarbital	<p>Karbamazepin: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p> <p>Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. karbamazepins og fenobarbitals CYP3A-induksjon.</p>	<p>Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital og Kaletra.</p> <p>Karbamazepin- og fenobarbitalnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir.</p> <p>Ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med karbamazepin og fenobarbital.</p>
<i>Antidepressiva og anxiolytika</i>		
<p>Trazodon enkeltdose</p> <p>(Ritonavir, 200 mg BID)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4 ganger</p> <p>Bivirkningene kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope ble sett etter samtidig bruk av trazodon og ritonavir.</p>	<p>Det er ukjent om kombinasjonen lopinavir/ritonavir gir en lignende økning i trazodoneksponering. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere trazodondose bør vurderes.</p>
<i>Antimykotika</i>		
Ketokonazol og itrakonazol	<p>Ketokonazol, itrakonazol: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p>	<p>Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.</p>
Vorikonazol	<p>Vorikonazol: Konsentrasjonen kan reduseres.</p>	<p>Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg BID) som i Kaletra, bør unngås, med mindre en nytte/risikovurdering rettferdiggjør bruk av vorikonazol.</p>

<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (modersubstans og aktiv 25-O-desacetylmetabolitt): AUC: ↑ 5,7 ganger C _{max} : ↑ 3,5 ganger	På grunnlag av dette anbefales det å redusere rifabutindosen med 75 % (dvs. 150 mg annenhver dag eller 3 ganger per uke) ved samtidig bruk av Kaletra. Ytterligere reduksjon kan være nødvendig.
Rifampicin	Lopinavir: Store reduksjoner i lopinavirkonsentrasjonen kan ses pga. rifampicins CYP3A-induksjon.	Samtidig bruk av Kaletra og rifampicin er ikke anbefalt da fall i lopinavirkonsentrasjonen kan gi en signifikant reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. En dosejustering av Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to ganger daglig har kompensert for rifampicins CYP3A4-induserende effekt. Imidlertid kan en slik dosejustering være forbundet med ALAT/ASAT-økning og økte gastrointestinale forstyrrelser. Derfor bør denne kombinasjonen unngås, med mindre den anses høyst nødvendig. Hvis kombinasjonen anses uunngåelig, kan økte doser av Kaletra på 400 mg/400 mg to ganger daglig gis sammen med rifampicin under nøye terapeutisk overvåking og sikkerhetsovervåking. Kaletradosen bør ikke opptitreres før rifampicinbehandling er startet (se pkt. 4.4).
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Oralt midazolam: AUC: ↑ 13 ganger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming	Kaletra skal ikke gis samtidig med oralt midazolam (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av Kaletra og parenteralt midazolam. Dersom Kaletra gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som sikrer grundig klinisk overvåking og hensiktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller langvarig sedasjon. Dosejustering av midazolom bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkeltdose med midazolam.

<i>Kalsiumantagonister</i>		
Felodipin, nifedipin og nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.
<i>Kortikosteroider</i>		
Deksametason	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. deksametasons CYP3A-induksjon.	Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.
Flutikasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 ganger daglig (100 mg ritonavir BID)	Flutikasonpropionat: Plasmakonsentrasjon ↑ Kortisolnivå ↓ 86 %	Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert om systemiske kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom og binyrehemming hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A-systemet, f. eks. budesonid. Samtidig bruk av Kaletra og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør vurderes å redusere glukokortikoiddosen sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til et annet glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f. eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid.
<i>Eretil dysfunksjon, fosfodiesterase(PDE5)-hemmere</i>		
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til pasienter som får Kaletra. Bivirkninger må overvåkes

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	ekstra nøye, inklusive hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.4). Ved samtidig bruk av Kaletra skal sildenafildosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafildosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer. Samtidig bruk av Kaletra og sildenafil til behandling av lungearteriehypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Bruk av vardenafil sammen med Kaletra er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Naturlegemidler</i>		
Prickperikum/Johannes urt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. naturlegemiddelet prickperikums CYP3A-induksjon.	Naturlegemidler inneholdende prickperikum skal ikke kombineres med lopinavir og ritonavir. Hvis en pasient allerede bruker prickperikum, avsluttes bruken og virusnivå måles hvis mulig. Lopinavir- og ritonavirnivået kan øke når prickperikum seponeres. Kaletradosen må eventuelt justeres. Den induserende effekten kan vare i minst 2 uker etter seponering av behandling med prickperikum (se pkt. 4.3). Behandling med Kaletra kan derfor trygt startes 2 uker etter seponering av prickperikum.
<i>Immunsuppressiva</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåkning anbefales inntil plasmanivået av disse legemidlene har stabilisert seg.
<i>Lipidsenkende midler</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Betydelig økt plasmakonsentrasjon pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Siden økt konsentrasjon av HMG-CoA-reduktasehemmere kan medføre myopati, inklusive rbdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene med Kaletra kontraindisert (se pkt. 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 ganger C_{max} : ↑ 4,7 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Kombinasjon av Kaletra og atorvastatin anbefales ikke. Hvis bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig sikkerhetsovervåking (se pkt. 4.4).

Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 ganger C _{max} : ↑ 5 ganger Selv om rosuvastatin i liten grad metaboliseres av CYP3A4, ble det observert økt plasmakonsentrasjon. Mekanismen til denne interaksjonen kan være en følge av hemming av transportproteiner.	Forsiktighet bør utvises og reduserte doser bør vurderes når Kaletra gis samtidig med rosuvastatin (se pkt. 4.4).
Fluvastatin og pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Det forventes ingen klinisk relevante interaksjoner. Pravastatin metaboliseres ikke av CYP450. Fluvastatin metaboliseres delvis av CYP2C9.	Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales fluvastatin eller pravastatin.
<i>Opioider</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Metadon	Metadon: ↓	Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonen av metadon.
<i>Orale antikonseptiva</i>		
Etinyløstradiol	Etinyløstradiol: ↓	Ved samtidig bruk av Kaletra og antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol (uansett prevensjonsformulering, f. eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg.
<i>Røykeavvenningsmidler</i>		
Bupropion	Bupropion og dets aktive metabolitt, hydroksybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50 % Denne effekten kan skyldes induksjon av bupropionmetabolisme.	Hvis samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og bupropion anses uunngåelig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av effekten til bupropion, uten å overskride anbefalt dose, tross observert induksjon.
<i>Andre legemidler</i>		
Basert på kjente metabolismeprofiler, forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner mellom Kaletra og dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromycin eller flukonazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Kaletra hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Kaletra skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Forsøk på rotter viste at lopinavir utskilles i morsmelk. Det er ukjent om legemiddelet utskilles i morsmelk hos mennesker. For å unngå overføring av Hiv, må ikke Hiv-infiserte kvinner under noen omstendighet amme sine barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

b. Tabellarisk liste over bivirkninger

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

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

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

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

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

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

¹ Se pkt. 4.4: pankreatitt og lipider.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Antiviral kombinasjonsterapi er forbundet med redistribusjon av kroppsfett (lipodystrofi) hos Hiv-pasienter, inkludert tap av underhudsfett perifert og i ansiktet, økt intraabdominalt og visceralt fett, brysthypertrofi og dorsocervikal fettakkumulering (tyrenakke).

Antiviral kombinasjonsterapi er forbundet med metabolske forstyrrelser som hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi og hyperlaktatemi (se pkt. 4.4).

Hos Hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

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

d. Pediatrisk populasjon

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiviralt middel til systemisk bruk, proteasehemmer, ATC-kode: J05A E06

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

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

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

Antiviral aktivitet in vitro: Den antivirale aktiviteten til liponavir mot laboratorie- og kliniske Hiv-stammer *in vitro* ble evaluert i henholdsvis akutt infiserte lymfoblastcellelinjer og i perifere lymfocytter i blodet. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir mot fem forskjellige Hiv-1-laboriestammer 19 nM. I fravær og tilstedeværelse av 50 % humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir mot Hiv-1_{IIIB} i MT4-celler henholdsvis 17 nM og 102 nM. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir 6,5 nM mot flere kliniske Hiv-1-kulturer.

Resistens

In vitro resistensseleksjon:

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

Resistensanalyse i ARV-naive pasienter:

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

Resistensanalyse i pasienter behandlet med PI:

Seleksjonen av resistens mot lopinavir hos pasienter som ikke hadde lyktes med proteasehemmerbehandling ble karakterisert ved analyse av longitudinalkulturer fra 19 pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer i to fase II og en fase III studie. Disse pasientene opplevde enten ufullstendig virushemming eller virustilbakefall etter initial respons på Kaletra. Pasientene viste også økende *in vitro*-resistens mellom baseline og tilbakefall (definert som fremkomst av nye mutasjoner eller 2 ganger endring i fenotypisk følsomhet for lopinavir). Økende resistens var mest vanlig hos pasienter med baselinekulturer med flere proteasehemmerrelaterte mutasjoner men < 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. Mutasjonene V82A, I54V og M46I fremkom oftest. Mutasjonene L33F, I50V og V32I kombinert med I47V/A var også observert. De 19 isolatene viste 4,3 ganger økning i IC₅₀ sammenlignet med baseline kulturer (fra 6,2 til 43 ganger, sammenlignet med villtype virus).

Genotypiske korrelater med redusert fenotypisk følsomhet overfor lopinavir i virus selektert av andre proteasehemmere. Den antivirale aktiviteten til lopinavir *in vitro* mot 112 kliniske kulturer, som ble tatt fra pasienter etter mislykket behandling med én eller flere proteasehemmere, ble målt. I materialet ble følgende mutasjoner i Hiv-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir påvist: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Median EC₅₀ for lopinavir mot kulturer med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 mutasjoner ved aminosyreposisjonene ovenfor var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 ganger høyere enn EC₅₀ mot Hiv-villtypen. De 16 viruskulturene som viste > 20 ganger endring i følsomhet inneholdt alle mutasjoner i posisjonene 10, 54, 63 pluss 82 og/eller 84. I tillegg inneholdt de en median på 3 mutasjoner ved aminosyreposisjonene 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillegg til de mutasjonene som ble beskrevet over er mutasjonene V32I og I47A observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer som får behandling med Kaletra og mutasjonene I47A og L76V har blitt observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter som behandles med Kaletra.

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

Antiviral aktivitet hos pasienter med mislykket proteasehemmerbehandling: Den kliniske relevansen av redusert følsomhet *in vitro* overfor lopinavir har blitt undersøkt ved å vurdere den virologiske responsen på behandling med Kaletra, med hensyn til baseline viral genotype og fenotype, hos 56 pasienter som hadde tidligere mislykket behandling med flere proteasehemmere. EC₅₀ for lopinavir mot 56 baseline viruskulturer varierte fra 0,6 til 96 ganger høyere i forhold til EC₅₀ mot Hiv-villtype. Etter 48 ukers behandling med Kaletra, efavirenz og nukleosid reverstranskriptasehemmere ble plasma Hiv-RNA ≤ 400 kopier/ml observert i 93 % (25/27) 73 % (11/15) og 25 % (2/8) av pasientene med henholdsvis < 10 ganger, 10 til 40 ganger og > 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. I tillegg ble det observert virologisk respons hos 91 % (21/23), 71 % (15/21) og 33 % (2/6) av pasientene som hadde hhv 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 av mutasjonene i Hiv-proteasen nevnt ovenfor i Hiv-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir. Siden disse pasientene ikke tidligere hadde fått Kaletra eller efavirenz, kan responsen delvis tilskrives den antivirale aktiviteten til efavirenz, spesielt hos pasienter som hadde kraftig lopinavirresistent virus. Studien omfattet ingen kontrollgruppe med pasienter som ikke fikk Kaletra.

Kryssresistens: aktiviteten til andre proteasehemmer mot kulturer som har utviklet økende resistens mot lopinavir etter behandling med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter: nærvær av kryssresistens mot andre proteasehemmere ble analysert i 18 tilbakefallskulturer som hadde vist resistensutvikling mot lopinavir i løpet av 3 fase II og en fase III studie med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter. Median økning i IC₅₀ for lopinavir for disse 18 kulturene ved baseline og tilbakefall var henholdsvis 6,9 og 63 ganger, sammenlignet med villtype virus. Vanligvis hadde tilbakefallskulturene beholdt (hvis kryssresistens ved baseline) eller utviklet signifikant kryssresistens mot indinavir, saquinavir og atazanavir. Beskjedne reduksjoner i amprenaviraktivitet ble observert med en gjennomsnittlig økning i IC₅₀ fra 3,7 til 8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene. Kulturene beholdt følsomhet mot tipranavir med en median økning i IC₅₀ fra 1,9 til 1,8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene, sammenlignet med villtype virus. Se preparatomtalen (SPC) til Aptivus for ytterligere informasjon om bruken av tipranavir, inkludert genotypiske responsindikatorer, ved behandling av lopinavirresistent Hiv-1-infeksjon.

Kliniske resultater

Effekten av Kaletra (i kombinasjon med andre antiretrovirale midler) på biologiske markører (plasma Hiv-RNA-nivåer og CD4+ T-celle₄ tall) har blitt undersøkt i kontrollerte studier av Kaletra med 48 til 360 ukers varighet.

Til voksne:

Pasienter uten tidligere antiretroviral behandling

M98-863 var en randomisert dobbeltblindet studie av 653 antiretroviral-naive pasienter som ble behandlet med Kaletra (400/100 mg to ganger daglig) sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre ganger daglig) pluss stavudin og lamivudin. Gjennomsnittlig CD₄ baselinecelletall var 259 celler/mm³ (fra 2 til 949 celler/mm³) og gjennomsnittet for baseline plasma Hiv-1-RNA var 4,9 log₁₀ kopier/ml (fra 2,6 til 6,8 log₁₀ kopier/ml).

Tabell 1

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

* intent-to-treat analysen hvor pasienter med manglende verdier betraktes som virologisk svikt

† p<0.001

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

M05-730-studien var en randomisert, åpen, multisenterstudie som sammenlignet behandling med Kaletra 800/200 mg en gang daglig pluss tenofovir DF og emtricitabin mot Kaletra 400/100 mg to ganger daglig pluss tenofovir DF og emtricitabin hos 664 antiretroviral behandlingsnaive pasienter. Resultatene fra denne studien er kanskje ikke helt ekstrapolerbare når andre legemiddelregimer brukes i bunn sammen med Kaletra, med tanke på farmakokinetisk interaksjon mellom Kaletra og tenofovir (se pkt. 4.5). Pasientene ble randomiserte i en 1:1 ratio til enten Kaletra 800/200 mg en gang daglig (n = 333) eller Kaletra 400/100 mg to ganger daglig (n = 331). Ytterligere fordeling i hver gruppe var 1:1 (tablett mot myk kapsel). Pasientene fikk enten tablett- eller myk kapsel-formulering i 8 uker. Deretter fikk alle pasientene tablett en gang daglig eller to ganger daglig i resten av studien. Pasientene fikk emtricitabin 200 mg en gang daglig og tenofovir DF 300 mg en gang daglig. Det ble vist at dosering én gang daglig ikke var dårligere, etter protokollens definisjon, sammenlignet med dosering to ganger daglig hvis den nedre grensen av 95 % konfidensintervallet for forskjellen i andel responderende pasienter (én gang daglig minus to ganger daglig) utelukket -12 % i uke 48. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 39 år (fra 19 til 71 år), 75 % var kaukasiske og 78 % var menn. Gjennomsnittlig baseline til CD4+ T-celletall var 216 celler/mm³ (fra 20 til 775 celler/mm³) og gjennomsnittlig baseline til plasma Hiv-1-RNA var 5,0 log₁₀ kopier/ml (fra 1,7 til 7,0 log₁₀ kopier/ml).

Tabell 2

Virologisk respons hos studiepasienter i uke 48 og uke 96						
	Uke 48			Uke 96		
	QD	BID	Forskjell [95 % CI]	QD	BID	Forskjell [95 % CI]
NC= Svikt	257/333 (77,2 %)	251/331 (75,8 %)	1,3 % [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9 %)	229/331 (69,2 %)	-4,3 % [-11,5, 2,8]
Observerte data	257/295 (87,1 %)	250/280 (89,3 %)	-2,2 % [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4 %)	229/248 (92,3 %)	-4,9 % [-10,2, 0,4]
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm³)	186	198		238	254	

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

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

Tabell 3

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

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

Pasienter med tidligere antiretroviral behandling

M06-802 var en randomisert, åpen studie som sammenliknet sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet mellom dosering én gang daglig og to ganger daglig med lopinavir/ritonavir tabletter hos 599 pasienter med målbar viral belastning mens de mottok vanlig antiviral behandling. Pasientene hadde ikke stått på tidligere behandling med lopinavir/ritonavir. De ble randomisert i en 1:1-ratio til å motta enten lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang daglig (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig (n = 299). Pasientene fikk minst to nukleosid/nukleotid reverstranskriptasehemmere selektert av utprøveren. Den utvalgte populasjonen var moderat erfaren når det gjelder tidligere bruk av proteinasehemmere, hvor mer enn halvparten av pasientene ikke hadde brukt proteinasehemmere tidligere, og omtrent 80 % av pasientene hadde en virusstamme med færre enn 3 proteasehemmermutasjoner. Gjennomsnittsalderen på utvalgte pasienter var 41 år (spenn: 21 til 73); 51 % var kaukaiske og 66 % var menn. Gjennomsnittlig baseline CD4+ T-celletall var 254 celler/mm³ (spenn: 4 til 952 celler/mm³) og gjennomsnittlig baseline plasma Hiv-1-RNA var 4,3 log₁₀ kopier/ml (spenn: 1,7 til 6,6 log₁₀ kopier/ml). Rundt 85 % av pasientene hadde en viral belastning på <100.000 kopier/ml.

Tabell 4

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

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

Pediatrik anvendelse:

M98-940 var en åpen studie av en flytende oppløsning Kaletra til 100 antiretroviral-naive (44 %) og -erfarne (56 %) pediatriske pasienter. Alle pasientene var ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive. Pasientene ble randomisert til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Naive pasienter fikk også nukleosid reverstranskriptasehemmere. Erfarne pasienter fikk nevirapin pluss opp til to nukleosid reverstranskriptasehemmere. Sikkerhet, effekt og farmakokinetiske profiler for de to regimene med ulike doser ble evaluert etter 3 ukers behandling for hver pasient. Deretter fortsatte alle pasientene med dosen 300/75 mg per m². Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 5 år (fra 6 måneder til 12 år). 14 pasienter var under 2 år og 6 pasienter var ett år eller yngre. Gjennomsnittlig CD4+ T₄ celletall ved baseline var 838 celler/mm³ og baseline plasma Hiv-1-RNA 4,7 log₁₀ kopier/ml.

Tabell 5

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lopinavir sammen med ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne frivillige og hos Hiv-infiserte pasienter. Det ble ikke observert noen betydelige forskjeller mellom de to gruppene. Lopinavir blir i all vesentlighet fullstendig metabolisert av CYP3A. Ritonavir hemmer metabolismen av lopinavir, og øker dermed plasmanivåene til lopinavir. I alle studier gir administrering av 400/100 mg Kaletra to ganger daglig en gjennomsnittlig steady-state lopinavirplasmakonsentrasjon 15 til 20 ganger høyere enn for ritonavir hos Hiv-infiserte pasienter. Ritonavirplasmanivåene er mindre enn 7 % av de som ble oppnådd etter en ritonavirdose på 600 mg to ganger daglig. Lopinavirs *in vitro* antiviral EC₅₀ er ca. 10 ganger lavere enn for ritonavir. Kaletras antivirale aktivitet skyldes derfor lopinavir.

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

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

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

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

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

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

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

Bestemte pasientgrupper

Pediatrike pasienter:

Det er begrensede farmakokinetiske data på barn under 2 år. 53 pediatrike pasienter, fra 6 måneder til 12 år, som fikk 300/75 mg/m² Kaletra mikstur to ganger daglig og 230/57,5 mg/m² to ganger daglig har blitt undersøkt farmakokinetisk. Gjennomsnittlig lopinavir steady state AUC, C_{max} og C_{min} var henholdsvis 72,6 ± 31,1 µg•time/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml og 3,4 ± 2,1 µg/ml etter 230/57,5 mg/m² Kaletra mikstur to ganger daglig uten nevirapin (n=12), og henholdsvis 85,8 ± 36,9 µg•time/ml, 10,0 ± 3,3 og 3,6 ± 3,5 µg/ml etter 300/75 mg/m² to ganger daglig med nevirapin (n=12). Regimet på 230/57,5 mg/m² to ganger daglig uten nevirapin og 300/75 mg/m² to ganger daglig med nevirapin ga lopinavir-plasmakonsentrasjoner som hos voksne pasienter som fikk regimet 400/100 mg to ganger daglig uten nevirapin. Kaletra en gang daglig er ikke vurdert hos pediatrike pasienter.

Kjønn, rase og alder:

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

Nyresvikt:

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

Leversvikt:

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettinnhold:
kopovidon,
sorbitanlaurat,
silika, kolloidal vannfri
natriumstearylfumarat

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høytetthetspolyetylen (HDPE)-bokser med propylenkork. Hver boks inneholder 120 tabletter.

To pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- 1 boks à 120 tabletter
- 3 bokser à 120 tabletter (360 tabletter)

Blisterpakninger

To pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- Blistere av polyvinylklorid (PVC) med bakside av fluorpolymerfolie i eske med 120 filmdrasjerte tabletter
- Blistere av polyvinylklorid (PVC) med bakside av fluorpolymerfolie i eske med 40 filmdrasjerte tabletter. En pakning inneholder 3 esker (120 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/004/NO

EU/1/01/172/005/NO

EU/1/01/172/007/NO

EU/1/01/172/008/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2001

Dato for siste fornyelse: 20. mars 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 100 mg/25 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kaletra er indisert for behandling av Hiv-1-infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale midler hos barn over 2 år og voksne.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Dosering

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

Pediatrik anvendelse (fra 2 år og oppover): Voksendose med Kaletra tabletter (400/100 mg to ganger daglig) kan brukes til barn over 40 kg eller som har kroppsoverflate (BSA)* større enn 1,4 m². For barn som veier mindre enn 40 kg eller har kroppsoverflate (BSA) mellom 0,5 og 1,4 m² og er i stand til å svelge tabletter vises til veiledende doseringstabell under. For barn som ikke kan svelge tabletter, se preparatomtalen (SPC) til Kaletra mikstur. Kaletra en gang daglig er ikke vurdert hos pediatrike pasienter.

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

Følgende tabell inneholder doseringsveiledning for Kaletra 100/25 mg tabletter basert på BSA.

Doseringsveiledning til barn	
Kroppsoverflate (m ²)	Anbefalt antall 100/25 mg tabletter to ganger daglig
≥ 0,5 til < 0,9	2 tabletter (200/50 mg)
≥ 0,9 til < 1,4	3 tabletter (300/75 mg)
≥ 1,4	4 tabletter (400/100 mg)

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

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

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Høyde (cm) \times vekt (kg) / 3600)}$$

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

Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapin

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

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

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

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

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kaletra inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer cytokrom P450 isoform CYP3A. Kaletra må ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Dette gjelder blant annet følgende legemidler: astemizol, terfenadin, oralt midazolam (for advarsel om parenteralt midazolam se pkt. 4.5), triazolam, cisaprid, pimozid, amiodaron, ergotalkaloider (f. eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) lovastatin, simvastatin, sildenafil som brukes til behandling av lungearteriehypertensjon (for bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon, se pkt. 4.5) og vardenafil.

Pasienter som får lopinavir og ritonavir må ikke samtidig bruke naturlegemidler som inneholder prikkperikum (johannesurt/*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av lopinavir og ritonavir. (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med andre sykdomstilstander

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

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

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

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

Lipidstigninger

Behandling med Kaletra har resultert i økte konsentrasjoner, noen ganger markerte, av kolesterol og triglyserider. Verdiene av triglyserider og kolesterol bør testes før behandlingen med Kaletra settes i gang og deretter med jevne mellomrom i behandlingstiden. Det må utvises spesiell forsiktighet i forhold til pasienter med høye verdier før behandling og som tidligere har hatt lipidubalanse. Lipidubalanse må behandles på klinisk hensiktsmessig måte (mer informasjon om potensielle interaksjoner med HMG-CoA reductasehemmere finnes i pkt. 4.5).

Pankreatitt

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

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

Hyperglykemi

Diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert hos pasienter som får proteasehemmere. Hos noen av disse var hyperglykemien alvorlig, og også ledsaget av ketoacidose hos noen. Mange pasienter hadde samtidig andre medisinske tilstander, hvor noen krevde behandling med stoffer som har vært tillagt betydning i utvikling av diabetes mellitus eller hyperglykemi.

Omfordeling av fett og metabolske forstyrrelser

Antiretroviral kombinasjonsterapi har vært forbundet med omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi) hos Hiv-pasienter. Langtidseffektene av dette er for tiden ikke kjent. Kunnskap om denne mekanismen er ufullstendig. En sammenheng mellom lipomatose i mageregionen og proteasehemmere (PI) og lipoatrofi og nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTI) er omtalt som en teori. En høyere risiko for lipodystrofi har vært forbundet med individuelle faktorer som høy alder, og med legemiddelrelaterte faktorer som lengre tids antiretroviral behandling og assosierte metabolske forstyrrelser. Kliniske undersøkelser skal inneholde evaluering av fysiske tegn på omfordeling av fett. Målinger av serum lipider og fastende blodglukose bør vurderes. Lipidforstyrrelser bør behandles etter hva som er klinisk egnet (se pkt. 4.8).

Immunt reaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Forlengelse av PR-interval

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

Interaksjoner med legemidler

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

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

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

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

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

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

Annet

Kaletra er ingen kur mot Hiv-infeksjon eller AIDS. Det er fortsatt en risiko for å overføre Hiv til andre ved seksuell kontakt eller ved smitte via blod mens man tar Kaletra. Nødvendige forholdsregler må tas. Pasienter som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med Hiv og AIDS.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

Interaksjonstabell

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

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

Samtidig legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaksjonsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Kaletra
Antiretrovirale midler		
Nukleosid/Nukleotid reverstranskriptasehemmere (NRTI)		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: Konsentrasjon kan reduseres da Kaletra gir økt glukuronidering.	Klinisk betydning av redusert abakavir- eller zidovudinkonsentrasjon er ukjent.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig. Høyere tenofovirkonsentrasjon kan forsterke tenofovirrelaterte bivirkninger, inkludert nyreforstyrrelser.

<i>Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 42 %	Dosering av Kaletra tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (I forhold til 400/100 mg BID gitt alene)	Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med efavirenz.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 19 % C _{min} : ↓ 51 %	Dosering av Kaletra tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av nevirapin. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med nevirapin.
<i>Samtidig bruk av andre Hiv-proteasehemmere (PI)</i> I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling, anbefales vanligvis ikke kombinasjonsbehandling med to proteasehemmere.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavi konsentrasjon reduseres betydelig.	Samtidig bruk av økte doser av fosamprenavir (1400 mg BID) og lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) hos proteasehemmererfarne pasienter resulterte i høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger og økning i triglyserider med kombinasjonsregimet, uten økning i virologisk effekt, sammenlignet med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig bruk av disse legemidlene er derfor ikke anbefalt. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 ganger C _{max} : ↓ (i forhold til indinavir 800 mg TID gitt alene) Lopinavir: ↔ (i forhold til historisk sammenligning)	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått.
Nelfinavir	Lopinavir: Konsentrasjon ↓	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med nelfinavir.
Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.

Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C _{min} : ↓ 47 % C _{max} : ↓ 70 %	Samtidig bruk av disse legemidlene anbefales ikke.
<i>Syrereduserende midler</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkeltdose)	Ranitidin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Fare for økte bivirkninger (respiratorisk depresjon, sedasjon) pga. høye plasmakonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåkning av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon men også sedasjon) er anbefalt når fentanyl er administrert samtidig med Kaletra.
<i>Antiarytmika</i>		
Digoksin	Digoksin: Plasmakonsentrasjonen kan øke da Kaletra hemmer P-glykoprotein. Det økte digoksinnivået kan avta over tid ved utvikling av Pgp-induksjon.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av digoksinkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt ved samtidig bruk av Kaletra og digoksin. Spesiell forsiktighet bør utvises når Kaletra forskrives til pasienter som bruker digoksin, fordi det forventes at ritonavirs akutte hemmende effekt på Pgp gir en signifikant økning i digoksinnivået. Behandlingsstart med digoksin hos pasienter som allerede bruker Kaletra, medfører sannsynligvis en lavere økning i digoksinkonsentrasjonen enn forventet.
Bepridil, systemisk lidokain og kinidin	Bepridil, systemisk lidokain, kinidin: Konsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk av Kaletra.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av legemiddelkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt.
<i>Antibiotika</i>		
Klaritromycin	Klaritromycin: Moderat økning i klaritromycin AUC forventes pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (KrCl <30 ml/minutt) bør dosereduksjon av klaritromycin vurderes (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises ved bruk av klaritromycin sammen med Kaletra hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

<i>Cytostatika</i>		
De fleste tyrosinkinasehemmere som dasatinib og nilotinib, vinkristin, vinblastin	De fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, også vinkristin og vinblastin: Fare for økte bivirkninger pga. økte serumkonsentrasjoner grunnet Kaletras CYP3A4-hemming.	Nøye overvåking av toleranse overfor disse cytostatika.
<i>Antikoagulantia</i>		
Warfarin	Warfarin: Konsentrasjonen kan påvirkes ved samtidig bruk av Kaletra pga. CYP2C9-induksjon.	Det anbefales at INR (international normalised ratio) overvåkes.
<i>Antiepileptika</i>		
Fenytoin	Fenytoin: Steady-state-konsentrasjonen ble redusert moderat pga. Kaletras CYP2C9- og CYP2C19-induksjon. Lopinavir: Konsentrasjonen reduseres pga. fenytoins CYP3A-induksjon.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av fenytoin og Kaletra. Fenytoinnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Ved samtidig bruk av fenytoin kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med fenytoin.
Karbamazepin og fenobarbital	Karbamazepin: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming. Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. karbamazepins og fenobarbitals CYP3A-induksjon.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital og Kaletra. Karbamazepin- og fenobarbitalnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital kan det bli nødvendig å øke Kaletradosen. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis. Kaletra må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med karbamazepin og fenobarbital.
<i>Antidepressiva og anxiolytika</i>		
Trazodon enkeltdose (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4 ganger Bivirkningene kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope ble sett etter samtidig bruk av trazodon og ritonavir.	Det er ukjent om kombinasjonen lopinavir/ritonavir gir en lignende økning i trazodoneksponering. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere trazodondose bør vurderes.

<i>Antimykotika</i>		
Ketokonazol og itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.
Vorikonazol	Vorikonazol: Konsentrasjonen kan reduseres.	Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg BID) som i Kaletra, bør unngås, med mindre en nytte/risikovurdering rettfærdiggjør bruk av vorikonazol.
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (modersubstans og aktiv 25-O-desacetylmetabolitt): AUC: ↑ 5,7 ganger C _{max} : ↑ 3,5 ganger	På grunnlag av dette anbefales det å redusere rifabutindosen med 75 % (dvs. 150 mg annenhver dag eller 3 ganger per uke) ved samtidig bruk av Kaletra. Ytterligere reduksjon kan være nødvendig.
Rifampicin	Lopinavir: Store reduksjoner i lopinavirkonsentrasjonen kan ses pga. rifampicins CYP3A-induksjon.	Samtidig bruk av Kaletra og rifampicin er ikke anbefalt da fall i lopinavirkonsentrasjonen kan gi en signifikant reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. En dosejustering av Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to ganger daglig har kompensert for rifampicins CYP3A4-induserende effekt. Imidlertid kan en slik dosejustering være forbundet med ALAT/ASAT-økning og økte gastrointestinale forstyrrelser. Derfor bør denne kombinasjonen unngås, med mindre den anses høyst nødvendig. Hvis kombinasjonen anses uunngåelig, kan økte doser av Kaletra på 400 mg/400 mg to ganger daglig gis sammen med rifampicin under nøye terapeutisk overvåking og sikkerhetsovervåking. Kaletradosen bør ikke opptitreres før rifampicinbehandling er startet (se pkt. 4.4).

<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Oralt midazolam: AUC: ↑ 13 ganger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming	Kaletra skal ikke gis samtidig med oralt midazolam (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av Kaletra og parenteralt midazolam. Dersom Kaletra gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som sikrer grundig klinisk overvåking og hensiktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller langvarig sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkeltdose med midazolam.
<i>Kalsiumantagonister</i>		
Felodipin, nifedipin og nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Konsentrasjonen kan øke pga. Kaletras CYP3A-hemming.	Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.
<i>Kortikosteroider</i>		
Deksametason	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. deksametasons CYP3A-induksjon.	Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Kaletra.

<p>Flutikasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 ganger daglig</p> <p>(100 mg ritonavir BID)</p>	<p>Flutikasonpropionat: Plasmakonsentrasjon ↑ Kortisolnivå ↓ 86 %</p>	<p>Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert om systemiske kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom og binyrehemming hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A-systemet, f. eks. budesonid. Samtidig bruk av Kaletra og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør vurderes å redusere glukokortikoiddosen sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til et annet glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f. eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid.</p>
<p><i>Erekttil dysfunksjon, fosfodiesterase(PDE5)-hemmere</i></p>		
<p>Tadalafil</p>	<p>Tadalafil: AUC: ↑ 2 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p>	<p>Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til pasienter som får Kaletra. Bivirkninger må overvåkes ekstra nøye, inklusive hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.4). Ved samtidig bruk av Kaletra skal sildenafildosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafildosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer. Samtidig bruk av Kaletra og sildenafil til behandling av lungearteriehypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Bruk av vardenafil sammen med Kaletra er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>
<p>Sildenafil</p>	<p>Sildenafil: AUC: ↑ 11 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p>	
<p>Vardenafil</p>	<p>Vardenafil: AUC: ↑ 49 ganger pga. Kaletras CYP3A-hemming.</p>	

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

<i>Opioider</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Metadon	Metadon: ↓	Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonen av metadon.
<i>Orale antikonseptiva</i>		
Etinyløstradiol	Etinyløstradiol: ↓	Ved samtidig bruk av Kaletra og antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol (uansett prevensjonsformulering, f. eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg.
<i>Røykeavvenningsmidler</i>		
Bupropion	Bupropion og dets aktive metabolitt, hydroksybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50 % Denne effekten kan skyldes induksjon av bupropionmetabolisme.	Hvis samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og bupropion anses uunngåelig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av effekten til bupropion, uten å overskride anbefalt dose, tross observert induksjon.
<i>Andre legemidler</i>		
Basert på kjente metabolismeprofiler, forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner mellom Kaletra og dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromycin eller flukonazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Kaletra hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Kaletra skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Forsøk på rotter viste at lopinavir utskilles i morsmelk. Det er ukjent om legemiddelet utskilles i morsmelk hos mennesker. For å unngå overføring av Hiv, må ikke Hiv-infiserte kvinner under noen omstendighet amme sine barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

b. Tabellarisk liste over bivirkninger

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

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

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

Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring hos voksne		
Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjon i øvre luftveier
	Vanlige	Infeksjon i nedre luftveier, hudinfeksjoner inkludert cellulitt, betennelse i hårfollikler (follikulitt) og furunkler
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet inkludert urticaria og angioødem
	Mindre vanlige	Immunrekonstitusjonssyndrom
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Hypogonadisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Blodsukkerforstyrrelser inkludert diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, vekttap, redusert appetitt
	Mindre vanlige	Vektøkning, økt appetitt
Psikiatriske lidelser	Vanlige	Angst
	Mindre vanlige	Uvanlige drømmer, nedsatt libido
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine (inkludert migrene), nevropati (inkludert perifer nevropati), svimmelhet, søvnløshet
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulære hendelser, kramper, tap av smaksfølelse, smaksforstyrrelser, skjelvinger

Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresus, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Aterosklerose så som hjerteinfarkt, atrioventrikulærblokk, trikuspidal klaffefeil
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Dyp venetrombose
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme
	Vanlige	Pankreatitt ¹ , oppkast, gastroøsofageal reflukssykdom, gastroenteritt og kolitt, abdominalsmerter (øvre og nedre), oppblåst mage, dyspepsi, hemoroider, flatulens
	Mindre vanlige	Gastrointestinal blødning inkludert gastrointestinalt ulcus, duodenitt, gastritt og rektalblødning, stomatitt og oralt ulcus, fekal inkontinens, forstoppelse, munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatitt inkludert forhøyet ASAT, ALAT og GGT
	Mindre vanlige	Hepatisk steatose, hepatomegali, cholangitt, hyperbilirubinemi
	Ikke kjent	Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Lipodystrofi inkludert tap av ansiktsfett, utslett inkludert makulopapler, dermatitt/utslett inkludert eksem og seborreisk dermatitt, nattesvette, kløe
	Mindre vanlige	Hårtap, kapillaritt, vaskulitt
	Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi, muskel- og skjelettsmerter inkludert artralgi og ryggmerter, muskelsykdommer som muskelsvakhhet og spasmer
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, osteonekrose
Sykdommer i nyre- og urinveier	Mindre vanlige	Redusert kreatinin-clearance, nefritt, hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Erekttil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, menoragi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet (fatigue) inkludert asteni
-----------------------------------------------------------	---------	-------------------------------------

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

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Antiviral kombinasjonsterapi er forbundet med redistribusjon av kroppsfett (lipodystrofi) hos Hiv pasienter, inkludert tap av underhudsfett perifert og i ansiktet, økt intraabdominalt og visceralt fett, brysthypertrofi og dorsocervikal fettakkumulering (tyrenakke).

Antiviral kombinasjonsterapi er forbundet med metabolske forstyrrelser som hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi og hyperlaktatemi (se pkt. 4.4).

Hos Hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

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

d. Pediatrisk populasjon

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiviralt middel til systemisk bruk, proteasehemmer, ATC-kode: J05A E06

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

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

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

Antiviral aktivitet in vitro: Den antivirale aktiviteten til lopinavir mot laboratorie- og kliniske Hiv-stammer *in vitro* ble evaluert i henholdsvis akutt infiserte lymfoblastcellelinjer og i perifere lymfocytter i blodet. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir mot fem forskjellige Hiv-1-laboriestammer 19 nM. I fravær og tilstedeværelse av 50 % humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir mot Hiv-1_{IIIB} i MT4-celler henholdsvis 17 nM og 102 nM. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC₅₀ for lopinavir 6,5 nM mot flere kliniske Hiv-1-kulturer.

Resistens

In vitro resistensseleksjon:

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

Resistensanalyse i ARV-naive pasienter:

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

Resistensanalyse i pasienter behandlet med PI:

Seleksjonen av resistens mot lopinavir hos pasienter som ikke hadde lyktes med proteasehemmerbehandling ble karakterisert ved analyse av longitudinalkulturer fra 19 pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer i to fase II og en fase III studie. Disse pasientene opplevde enten ufullstendig virushemming eller virustilbakefall etter initial respons på Kaletra. Pasientene viste også økende *in vitro*-resistens mellom baseline og tilbakefall (definert som fremkomst av nye mutasjoner eller 2 ganger endring i fenotypisk følsomhet for lopinavir). Økende resistens var mest vanlig hos pasienter med baselinekulturer med flere proteasehemmerrelaterte mutasjoner men < 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. Mutasjonene V82A, I54V og M46I fremkom oftest. Mutasjonene L33F, I50V og V32I kombinert med I47V/A var også observert. De 19 isolatene viste 4,3 ganger økning i IC₅₀ sammenlignet med baseline kulturer (fra 6,2 til 43 ganger, sammenlignet med villtype virus).

Genotypiske korrelater med redusert fenotypisk følsomhet overfor lopinavir i virus selektert av andre proteasehemmere. Den antivirale aktiviteten til lopinavir *in vitro* mot 112 kliniske kulturer, som ble tatt fra pasienter etter mislykket behandling med én eller flere proteasehemmere, ble målt. I materialet ble følgende mutasjoner i Hiv-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir påvist: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Median EC₅₀ for lopinavir mot kulturer med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 mutasjoner ved aminosyreposisjonene ovenfor var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 ganger høyere enn EC₅₀ mot Hiv-villtypen. De 16 viruskulturene som viste > 20 ganger endring i følsomhet inneholdt alle mutasjoner i posisjonene 10, 54, 63 pluss 82 og/eller 84. I tillegg inneholdt de en median på 3 mutasjoner ved aminosyreposisjonene 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillegg til de mutasjonene som ble beskrevet over er mutasjonene V32I og I47A observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavir følsomhet fra pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer som får behandling med Kaletra og mutasjonene I47A og L76V har blitt observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter som behandles med Kaletra.

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

Antiviral aktivitet hos pasienter med mislykket proteasehemmerbehandling: Den kliniske relevansen av redusert følsomhet *in vitro* overfor lopinavir har blitt undersøkt ved å vurdere den virologiske responsen på behandling med Kaletra, med hensyn til baseline viral genotype og fenotype, hos 56 pasienter som hadde tidligere mislykket behandling med flere proteasehemmere. EC₅₀ for lopinavir mot 56 baseline viruskulturer varierte fra 0,6 til 96 ganger høyere i forhold til EC₅₀ mot Hiv-villtype. Etter 48 ukers behandling med Kaletra, efavirenz og nukleosid reverstranskriptasehemmere ble plasma Hiv-RNA ≤ 400 kopier/ml observert i 93 % (25/27) 73 % (11/15) og 25 % (2/8) av pasientene med henholdsvis < 10 ganger, 10 til 40 ganger og > 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. I tillegg ble det observert virologisk respons hos 91 % (21/23), 71 % (15/21) og 33 % (2/6) av pasientene som hadde hhv 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 av mutasjonene i Hiv-proteasen nevnt ovenfor i Hiv-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir. Siden disse pasientene ikke tidligere hadde fått Kaletra eller efavirenz, kan responsen delvis tilskrives den antivirale aktiviteten til efavirenz, spesielt hos pasienter som hadde kraftig lopinavirresistent virus. Studien omfattet ingen kontrollgruppe med pasienter som ikke fikk Kaletra.

Kryssresistens: aktiviteten til andre proteasehemmer mot kulturer som har utviklet økende resistens mot lopinavir etter behandling med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter: nærvær av kryssresistens mot andre proteasehemmere ble analysert i 18 tilbakefallskulturer som hadde vist resistensutvikling mot lopinavir i løpet av 3 fase II og en fase III studie med Kaletra hos proteasehemmererfarne pasienter. Median økning i IC₅₀ for lopinavir for disse 18 kulturene ved baseline og tilbakefall var henholdsvis 6,9 og 63 ganger, sammenlignet med villtype virus. Vanligvis hadde tilbakefallskulturene beholdt (hvis kryssresistens ved baseline) eller utviklet signifikant kryssresistens mot indinavir, saquinavir og atazanavir. Beskjedne reduksjoner i amprenaviraktivitet ble observert med en gjennomsnittlig økning i IC₅₀ fra 3,7 til 8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene. Kulturer beholdt følsomhet mot tipranavir med en median økning i IC₅₀ fra 1,9 til 1,8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene, sammenlignet med villtype virus. Se preparatomtalen (SPC) til Aptivus for ytterligere informasjon om bruken av tipranavir, inkludert genotypiske responsindikatorer, ved behandling av lopinavirresistent Hiv-1-infeksjon.

Kliniske resultater

Effekten av Kaletra (i kombinasjon med andre antiretrovirale midler) på biologiske markører (plasma Hiv-RNA-nivåer og CD4+ T₄ tall) har blitt undersøkt i kontrollerte studier av Kaletra med 48 til 360 ukers varighet

Pasienter uten tidligere antiretroviral behandling

M98-863 var en randomisert dobbeltblindet studie av 653 antiretroviral-naive pasienter som ble behandlet med Kaletra (400/100 mg to ganger daglig) sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre ganger daglig) pluss stavudin og lamivudin. Gjennomsnittlig CD₄ baselinecelletall var 259 celler/mm³ (fra 2 til 949 celler/mm³) og gjennomsnittet for baseline plasma Hiv-1-RNA var 4,9 log₁₀ kopier/ml (fra 2,6 til 6,8 log₁₀ kopier/ml).

Tabell 1

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

* intent-to-treat analysen hvor pasienter med manglende verdier betraktes som virologisk svikt

† p<0.001

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

M05-730-studien var en randomisert, åpen, multisenter studie som sammenlignet behandling med Kaletra 800/200 mg en gang daglig pluss tenofovir DF og emtricitabin mot Kaletra 400/100 mg to ganger daglig pluss tenofovir DF og emtricitabin hos 664 antiretroviral behandlingsnaive pasienter. Resultatene fra denne studien er kanskje ikke helt ekstrapolerbare når andre legemiddelregimer brukes i bunn sammen med Kaletra, med tanke på farmakokinetisk interaksjon mellom Kaletra og tenofovir (se pkt. 4.5). Pasientene ble randomiserte i en 1:1 ratio til enten Kaletra 800/200 mg en gang daglig (n = 333) eller Kaletra 400/100 mg to ganger daglig (n = 331). Ytterligere fordeling i hver gruppe var 1:1 (tablett mot myk kapsel). Pasientene fikk enten tablett- eller myk kapselformulering i 8 uker. Deretter fikk alle pasientene tablett en gang daglig eller to ganger daglig i resten av studien. Pasientene fikk emtricitabin 200 mg en gang daglig og tenofovir DF 300 mg en gang daglig. Det ble vist at dosering én gang daglig ikke var dårligere, etter protokollens definisjon, sammenlignet med dosering to ganger daglig hvis den nedre grensen av 95 % konfidensintervallet for forskjellen i andel responderende pasienter (én gang daglig minus to ganger daglig) utelukket -12 % i uke 48. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 39 år (fra 19 til 71 år), 75 % var kaukasiske og 78 % var menn. Gjennomsnittlig baseline til CD4+ celletall var 216 celler/mm³ (fra 20 til 775 celler/mm³) og gjennomsnittlig baseline til plasma Hiv-1-RNA var 5,0 log₁₀ kopier/ml (fra 1,7 til 7,0 log₁₀ kopier/ml).

Tabell 2

Virologisk respons hos studiepasienter i uke 48 og uke 96						
	Uke 48			Uke 96		
	QD	BID	Forskjell [95 % CI]	QD	BID	Forskjell [95 % CI]
<u>NC= Svikt</u>	257/333 (77,2 %)	251/331 (75,8 %)	1,3 % [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9 %)	229/331 (69,2 %)	-4,3 % [-11,5, 2,8]
<u>Observerte data</u>	257/295 (87,1 %)	250/280 (89,3 %)	-2,2 % [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4 %)	229/248 (92,3 %)	-4,9 % [-10,2, 0,4]
<u>Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm³)</u>	186	198		238	254	

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

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

Tabell 3

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

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

Pasienter med tidligere antiretroviral behandling

M06-802 var en randomisert, åpen studie som sammenliknet sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet mellom dosering én gang daglig og to ganger daglig med lopinavir/ritonavir tabletter hos 599 pasienter med målbar viral belastning mens de mottok vanlig antiviral behandling. Pasientene hadde ikke stått på tidligere behandling med lopinavir/ritonavir. De ble randomisert i en 1:1-ratio til å motta enten lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang daglig (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig (n = 299). Pasientene fikk minst to nukleosid/nukleotid reverstranskriptasehemmere selektert av utprøveren. Den utvalgte populasjonen var moderat erfaren når det gjelder tidligere bruk av proteinasehemmere, hvor mer enn halvparten av pasientene ikke hadde brukt proteinasehemmere tidligere, og omtrent 80 % av pasientene hadde en virusstamme med færre enn 3 proteasehemmermutasjoner. Gjennomsnittsalderen på utvalgte pasienter var 41 år (spenn: 21 til 73); 51 % var kaukaiske og 66 % var menn. Gjennomsnittlig baseline CD4+ T₄ celledtall var 254 celler/mm³ (spenn: 4 til 952 celler/mm³) og gjennomsnittlig baseline plasma Hiv-1-RNA var 4,3 log₁₀ kopier/ml (spenn: 1,7 til 6,6 log₁₀ kopier/ml). Rundt 85 % av pasientene hadde en viral belastning på <100.000 kopier/ml.

Tabell 4

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

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

Pediatrik anvendelse:

M98-940 var en åpen studie av en flytende oppløsning Kaletra til 100 antiretroviral-naive (44 %) og -erfarne (56 %) pediatriske pasienter. Alle pasientene var ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive. Pasientene ble randomisert til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Naive pasienter fikk også nukleosid reverstranskriptasehemmere. Erfarne pasienter fikk nevirapin pluss opp til to nukleosid reverstranskriptasehemmere. Sikkerhet, effekt og farmakokinetiske profiler for de to regimene med ulike doser ble evaluert etter 3 ukers behandling for hver pasient. Deretter fortsatte alle pasientene med dosen 300/75 mg per m². Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 5 år (fra 6 måneder til 12 år). 14 pasienter var under 2 år og 6 pasienter var ett år eller yngre. Gjennomsnittlig CD4+ T₄ celledtall ved baseline var 838 celler/mm³ og baseline plasma Hiv-1-RNA 4,7 log₁₀ kopier/ml.

Tabell 5

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lopinavir sammen med ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne frivillige og hos Hiv-infiserte pasienter. Det ble ikke observert noen betydelige forskjeller mellom de to gruppene. Lopinavir blir i all vesentlighet fullstendig metabolisert av CYP3A. Ritonavir hemmer metabolismen av lopinavir, og øker dermed plasmanivåene til lopinavir. I alle studier gir administrering av 400/100 mg Kaletra to ganger daglig en gjennomsnittlig steady-state lopinavirplasmakonsentrasjon 15 til 20 ganger høyere enn for ritonavir hos Hiv-infiserte pasienter. Ritonavirplasmanivåene er mindre enn 7 % av de som ble oppnådd etter en ritonavirdose på 600 mg to ganger daglig. Lopinavirs *in vitro* antiviral EC₅₀ er ca. 10 ganger lavere enn for ritonavir. Kaletras antivirale aktivitet skyldes derfor lopinavir.

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

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

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

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

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

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

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

Bestemte pasientgrupper

Pediatrike pasienter:

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

Kjønn, rase og alder:

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

Nyresvikt:

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

Leversvikt:

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettinnhold:
kopovidon,
sorbitanlaurat,
silika, kolloidal vannfri
natriumstearylfumarat

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høytetthetspolyetylen (HDPE)-bokser med propylenkork. Hver boks inneholder 60 tabletter. Én pakning inneholder 1 boks (60 tabletter).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/006/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2001

Dato for siste fornyelse: 20. mars 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

**INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG
FOR BATCH RELEASE**

VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Kaletra mikstur, Kaletra myke kapsler, Kaletra filmdrasjerte tabletter:

Aesica Queenborough Limited
Queenborough, Kent ME11 5EL, Storbritannia

Kaletra filmdrasjerte tabletter:

Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Tyskland

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

System for bivirkningsrapportering (Pharmacovigilance system)

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, presentert i modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i legemiddelovervåkningsplanen (Risk Management Plan, PMP), versjon 2.3, presentert i modul 1.8.2 i søknaden om markedsføringstillatelsesamt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

I hehhold til CHMPs Guidelines on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den påfølgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkingsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra det europeiske legemiddelkontor

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter ("PSURs")

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter på 3-årlig syklus.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KAPSLER - ESKE MED 2 BOKSER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg kapsler, myke
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver kapsel inneholder: lopinavir 133,3 mg og ritonavir 33,3 mg (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: propylenglykol, polyoksyd 35 ricinusolje, flytende vannfri sorbitol (blanding av sorbitol, sorbitolanhydrid og mannitol), glyserol og paraoransje (E110).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 kapsler, myke (2 bokser à 90 kapsler)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Barnesikret lukning.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

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

Må ikke utsettes for ekstrem varme.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kaletra kapsler

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

KAPSLER - BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg kapsler, myke
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver kapsel inneholder: lopinavir 133,3 mg og ritonavir 33,3 mg (farmakokinetisk forsterker)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: propylenglykol, polyoksyd 35 ricinusolje, flytende vannfri sorbitol (blanding av sorbitol, sorbitolanhydrid og mannitol), glyserol og paraoransje (E110).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 kapsler, myke

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Barnesikret lukning.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved i kjøleskap.

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

Må ikke utsettes for ekstrem varme.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE MED MULTIPAKNINGER MED180 (5 PAKNINGER Å 36 MYKE KAPSLER) – INKLUDERT BLÅ BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg kapsler, myke
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver kapsel inneholder: lopinavir 133,3 mg og ritonavir 33,3 mg (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: propylenglykol, polyoksy-35-ricinusolje, flytende vannfri sorbitol (blanding av sorbitol, sorbitolanhydrid og mannitol), glyserol og paraoransje (E110).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 180 (5 pakninger å 36) myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

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

Må ikke utsettes for ekstrem varme.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaletra kapsler

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNINGER MED 180 (5 PAKNINGER Å 36 MYKE KAPSLER) – INKLUDERT BLÅ BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg kapsler, myke
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver kapsel inneholder: lopinavir 133,3 mg og ritonavir 33,3 mg (farmakokinetisk forsterker).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: propylenglykol, polyoksyyl-35-ricinusolje, flytende vannfri sorbitol (blanding av sorbitol, sorbitolanhydrid og mannitol), glyserol og paraoransje (E110).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del av en multipakning bestående av 5 pakninger, som hver inneholder 36 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG OM NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/YYYY}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

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

Må ikke utsettes for ekstrem varme.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kaletra kapsler

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

KAPSLER - GJENNOMTRYKKSPAKNINGER Å 6 KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg kapsler, myke
lopinavir/ritonavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Abbott Laboratories Limited

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**MIKSTUR ESKE - 300 ML MIKSTUR (5 FLASKER Å 60 ML)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml mikstur (5 flasker à 60 ml).

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Barnesikret lukning.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

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

Må ikke utsettes for ekstrem varme.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/003/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kaletra mikstur

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

MIKSTUR - FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 ml mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Viktig, åpnes her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Barnesikret lukning.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

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

Må ikke utsettes for ekstrem varme.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/003/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

200 MG/50 MG TABLETTER - ESKE MED 1 BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les vedlagte pakningsvedlegg før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/004/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kaletra 200mg/50mg tablett

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**200 MG/50 MG TABLETTER - ESKE MED 3 BOKSER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

360 tabletter, filmdrasjerte (3 bokser som hver inneholder 120 tabletter, filmdrasjerte)
3 månederspakning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les vedlagte pakningsvedlegg før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/007/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**200 MG/50 MG TABLETTER - BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les vedlagte pakningsvedlegg før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/004/NO
EU/1/01/172/007/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE FOR MULTIPAKNINGER MED 120 (3 ESKER MED 40 TABLETTER, FILMDRASJERTE) – INKLUDERT BLÅ BOKS
ESKE MED 120 TABLETTER, FILMDRASJERTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning med 120 tabletter (3 pakninger à 40 tabletter)
120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/005/NO
EU/1/01/172/008/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kaletra 200mg/50mg tablettar

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING MED 120 (3 PAKNINGER Å 40 200 MG/50 MG TABLETTER) – UTEN BLÅ BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Del av en multipakning bestående av 3 pakninger, som hver inneholder 40 filmdrasjerte tabletter

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inneholder: 40 tabletter, filmdrasjerte (5 gjennomtrykkspakninger à 8 tabletter, filmdrasjerte)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG OM NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/YYYY}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/005/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaletra 200mg/50mg tablettar

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**200 MG/50 MG TABLETTER - GJENNOMTRYKKSPAKNINGER Å 8 TABLETTER,
FILMDRASJERTE ELLER GJENNOMTRYKKSPAKNINGER Å 12 TABLETTER,
FILMDRASJERTE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte
lopinavir/ritonavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Abbott Laboratories Limited

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**100 MG /25 MG TABLETTER - ESKE MED 1 BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kaletra 100 mg/25 mg tabletter, filmdrasjerte
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les vedlagte pakningsvedlegg før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/006/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kaletra 100 mg/25 mg tabletter

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

100 MG/25 MG TABLETTER - BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaletra 100 mg/25 mg tabletter, filmdrasjerte
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les vedlagte pakningsvedlegg før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/006/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kaletra 100 mg/25 mg tabletter

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

KALETRA 133,3mg/33,3mg kapsler, myke lopinavir/ritonavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kaletra er og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Kaletra
3. Hvordan du bruker Kaletra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kaletra
6. Ytterligere informasjon

1. HVA KALETRA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

- Din lege har forskrevet Kaletra for å hjelpe og kontrollere din infeksjon forårsaket av humant immunsviktvirus (Hiv). Kaletra gjør dette ved å sinke spredningen av infeksjonen i kroppen.
- Kaletra brukes av barn fra 2 år og oppover og voksne som er smittet av Hiv, viruset som forårsaker AIDS. Kaletra bør ikke gis til barn under 2 år med mindre deres lege har forskrevet det spesielt til dem.
- Kaletra er et antiretroviralt legemiddel. Det hører til gruppen av legemidler som kalles proteasehemmere.
- Kaletra foreskrives til bruk i kombinasjon med andre antivirale medisiner. Legen din vil diskutere med deg og avgjøre hvilke medisiner som passer best for deg.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER KALETRA

Bruk ikke Kaletra

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

Bruk ikke Kaletra sammen med noen av følgende medisiner

- astemizol eller terfenadin (som vanligvis brukes for å behandle allergiske symptomer – disse medisinene kan være tilgjengelige uten resept),
- midazolam tatt oralt (tatt via munnen), triazolam (angstdempende og/eller mot søvnproblemer),
- pimozid (brukt i behandling av schizofreni),
- cisaprid (brukes ved visse mageproblemer),
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukes til behandling av migrene),
- amiodaron (brukt i behandling av unormale hjerteslag),
- lovastatin, simvastatin (brukes til å senke kolesterol i blodet),
- vardenafil (brukt i behandling av erektil dysfunksjon),

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

Les listen av legemidler under ”Bruk av andre legemidler sammen med Kaletra” for informasjon om visse legemidler som krever forsiktighet.

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

Vis forsiktighet ved bruk av Kaletra

Viktig informasjon

- Kaletra kurerer ikke Hiv-infeksjon eller AIDS.
- Personer som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med Hiv-sykdommen eller AIDS. Det er derfor viktig at du fortsatt er under oppsyn av legen din mens du tar Kaletra.
- Det er fortsatt en risiko for å spre Hiv til andre mens du tar Kaletra. Passende forholdsregler må tas for å hindre overføring av sykdommen ved seksuell kontakt (for eksempel bruk av kondom) eller smitte via blod.

Fortell legen hvis du har/har hatt:

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

Fortell legen hvis du opplever:

- Kvalme, oppkast, buksmerte, vanskeligheter med å puste og alvorlig svakhet i muskulaturen i bena og armene. Disse symptomene kan indikere økt nivå av melkesyre.
- Tørste, hyppig vannlating, tåkesyn eller vekttap. Disse symptomene kan indikere høyt sukkernivå i blod.
- Kvalme, oppkast, buksmerte da tegn på store økninger i mengde av triglyserider (fettstoff i blod) er vurdert som risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertel) og disse symptomene kan indikere denne tilstanden.
- **Forandringer i kroppsfasong** på grunn av endringer i fettfordeling. Dette kan bety mindre fett på ben, armer og i ansiktet, mer fett rundt magen og andre indre organer, større bryster og fettansamling i nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidsvirkningene av disse tilstandene er i dag ikke kjent.
- Hos noen pasienter med fremskreden Hiv-infeksjon og en historie med opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-Hiv-behandling er startet opp. Man tror disse symptomene kommer av en forbedring av kroppens immunforsvar som gjør at kroppen bekjemper infeksjoner som har vært til stede uten tydelige symptomer. Hvis du opplever symptomer på infeksjon, vennligst kontakt legen din snarest for å få nødvendig behandling.
- **Leddstivhet, verk og smerter** (særlig i hofte, kne og skulder) og bevegelingsproblemer da noen pasienter som tar disse legemidlene kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (reduksjon i aktivitetene til kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks(BMI), være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen.
- **Muskelsmerter**, ømhet og svakhet, særlig i kombinasjon med disse legemidlene. I noen sjeldne tilfeller har disse muskelsykdommene vært alvorlige.

- Symptomer på svimmelhet, ørhet, besvimelse eller følelse av unormale hjerteslag. Kaletra kan forårsake forandringer i hjerterytmen og den elektriske aktiviteten i hjertet ditt. Disse forandringene kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

Bruk av andre legemidler sammen med Kaletra

Fortell legen din hvis du tar noen av legemidlene som er listet under da det skal utvises spesiell forsiktighet:

- Antibiotika (for eksempel rifabutin, rifampicin, klaritromycin),
- Legemidler mot kreft (for eksempel de fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, og også vinkristin og vinblastin),
- Legemidler mot depresjon (for eksempel trazodon, bupropion),
- Legemidler mot epilepsi (for eksempel karbamazepin, fenytoin, fenobarbital),
- Legemidler mot sopp (for eksempel ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- Legemidler mot erektil dysfunksjon (for eksempel sildenafil og tadalafil),
- Hjertemedisiner inkludert:
 - Digoksin,
 - Kalsiumblokkere (for eksempel felodipin, nifedipin, nikardipin),
 - Legemidler som brukes til å korrigere hjerterytmen (for eksempel bepridil, systemisk lidokain, kinidin),
- Legemidler som senker kolesterolet (for eksempel atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin),
- Legemidler som påvirker immunsystemet (for eksempel ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- Smertestillende legemidler (for eksempel fentanyl),
- Legemidler som brukes for røykeavvenning (for eksempel bupropion),
- Morfinlignende legemidler (for eksempel metadon),
- Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI) (for eksempel efavirenz, nevirapin),
- P-piller eller prevensjonsmiddel i plasterform for å forebygge svangerskap (se avsnitt under med tittelen **prevensjonsmidler**),
- Proteasehemmere (for eksempel amprenavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir),
- Beroligende midler (for eksempel midazolam gitt som injeksjon),
- Steroider (for eksempel deksametason, flutikasonpropionat, etinyløstradiol),
- Warfarin,
- Legemidler som forårsaker reaksjon med alkohol (for eksempel disulfiram).

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

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Legemidler mot erektil dysfunksjon (vardenafil, sildenafil, tadalafil)

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

Prevensjonsmidler

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

Graviditet og amming:

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

Kjøring og bruk av maskiner:

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen bivirkninger (for eksempel kvalme) som kan påvirke din evne til å gjøre dette sikkert. Kontakt din lege isteden.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Kaletra:

Paraoransje [E110] er en komponent i Kaletra myke kapsler som kan forårsake allergiske reaksjoner inklusive astma. Allergi er mer vanlig hos personer som er allergiske mot acetylsalisylsyre.

3. HVORDAN DU BRUKER KALETRA

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

Hvor mye Kaletra skal jeg ta og når?

Bruk hos voksne

- Den vanlige dosen for voksne er 3 kapsler to ganger per dag, dvs. hver 12. time, i kombinasjon med annen anti-Hiv-medisin. Legen vil fortelle deg hvor mye Kaletra som skal tas.
- Det er viktig at alle doser med Kaletra myke kapsler tas sammen med mat.

Bruk hos barn 2 år og eldre

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

Kaletra er også tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter med 200 mg lopinavir og 50 mg ritonavir og filmdrasjerte tabletter med 100 mg lopinavir og 25 mg ritonavir. Hvis du har vanskeligheter med å svelge myke kapsler, er Kaletra mikstur med 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir per ml tilgjengelig.

Dersom du tar for mye av Kaletra

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

Dersom du har glemt å ta Kaletra

- Hvis du har glemt å ta en dose, må du ta dosen så fort som mulig sammen med mat og fortsett deretter med den normale dosen i henhold til skjemaet du har fått anvist av legen.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du slutter å ta Kaletra

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Kaletra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom bivirkninger som skyldes Kaletra og de som kan oppstå på grunn av andre medisiner du tar samtidig eller av komplikasjonene som følger med Hiv-infeksjonen. Det er viktig at du straks informerer legen din hvis du opplever disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden vedvarer eller forverres kontakt lege.

SVÆRT VANLIGE bivirkninger (påvirker mer enn 1 bruker av 10):

- Diaré,
- Kvalme,
- Øvre luftveisinfeksjon.

VANLIGE bivirkninger (påvirker 1 til 10 brukere av 100):

- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Oppkast, oppblåst mage, smerter i nedre og øvre del av magen, luft i magen, fordøyelsesproblemer, redusert matlyst, oppstøt fra magen til spiserøret som kan være smertefullt,
- Hevelse eller inflammasjon i mage, tarm eller tykktarm,
- Økte kolesterolverdier i blodet, økte triglyseridnivåer (en form for fett) i blodet, høyt blodtrykk
- Redusert evne i kroppen til å håndtere sukker, inkludert diabetes mellitus, vekttap,
- Lavt antall røde blodceller, lavt antall hvite blodceller som vanligvis brukes til å bekjempe infeksjon,
- Utslett, eksem, opphoping av avskallet fet hud,
- Svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- Tretthet, mangel på krefter og energi, hodepine inkludert migrene,
- Hemoroider,
- Leverbetennelse inkludert økte leververdier,
- Allergiske reaksjoner inkludert elveblest og inflammasjon i munnen,
- Endringer i kroppsform eller ansiktsform på grunn av endret fettfordeling,
- Nedre luftveisinfeksjoner,
- Forstørrede lymfeknuter,
- Impotens, unormalt rikelig eller langvarig menstruasjon eller uteblivelse av menstruasjon,
- Muskelproblemer slik som svakhet eller kramper, smerter i ledd, muskler og rygg,
- Skade av nerver i det perifere nervesystem,

- Nattesvette, kløe, utslett inkludert hevelser på huden, hudinfeksjoner, inflammasjon i hud eller hårssekker, væskeansamling i celler eller vev.

Ytterligere informasjon om kvalme, oppkast eller buksmerter

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

Ytterligere informasjon om økt kolesterol og forhøyede triglyserider

- Komplikasjoner på lang sikt som hjerteinfarkt og slagtilfeller, på grunn av økninger i triglyserider og kolesterol er ikke kjent per i dag.
- Legen din vil overvåke dette og foreskrive andre medisiner om nødvendig.
- Store økninger i mengden triglyserider (fett i blodet) er også antatt å være en risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).

Forandringer i kroppsfasong på grunn av endringer i fettfordeling

Kombinasjonsbehandling med Hiv-medisiner, inkludert Kaletra, kan føre til endret kroppsfasong på grunn av at det skjer endringer i fettfordelingen. Dette kan bety mindre fett på ben, armer og i ansiktet, mer fett rundt magen og andre indre organer, større bryster og fettansamling i nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidsvirkningene av disse tilstandene er i dag ikke kjent. Snakk med legen din hvis du opplever endringer i kroppsfasong på grunn av endret fettfordeling.

MINDRE VANLIGE bivirkninger (påvirker 1 til 10 brukere av 1000):

- Unormale drømmer,
- Tap av smak eller endret smak,
- Håravfall,
- En type unormalt elektrokardiogram som kalles atrioventrikulær blokk,
- Opphoping av belegg inne i arteriene dine, som kan føre til hjerteinfarkt og slag,
- Inflammasjon i blodkar og små blodårer,
- Betennelse i gallegangen,
- Ukontrollert risting i kroppen,
- Forstoppelse,
- Inflammasjon dypt i venene i forbindelse med en blodpropp,
- Munntørrehet,
- Problemer med å kontrollere avføringen,
- Inflammasjon i den første delen av tynntarmen rett etter magesekken, skade eller sår i fordøyelseskanalen, blødning fra tarmen eller endetarmen,
- Røde blodceller i urinen,
- Fettavleiringer i leveren, forstørret lever,
- Manglende testikkelfunksjon,
- Oppblussing av symptomer som har sammenheng med en inaktiv infeksjon i kroppen din (immunrekonstituering),
- Økt appetitt,
- Unormalt høye verdier av bilirubin (et pigment som produseres ved nedbryting av røde blodceller) i blodet,
- Nedsatt seksuallyst,
- Betennelse i nyrene,
- Ødeleggelse av ben på grunn av dårlig blodforsyning til det aktuelle området,
- Sår munn eller munnsår, inflammasjon i mage og tarm,
- Nyresvikt,
- Nedbryting av muskelfibre som fører til frigjøring av muskelfibrenes bestanddeler (myoglobin) til blodomløpet,
- Lyder i et eller begge ører, så som summing, ringing eller plystring,
- Skjelvinger,
- Unormal lukking av en av hjertklaffene dine (trikuspidalklaffen i hjertet ditt),
- Svimmelhet (spinnende følelse),

- Øyeproblemer, synsforstyrrelser,
- Vektøkning,

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

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

5. HVORDAN DU OPPBEVARER KALETRA

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

Hvordan bør jeg oppbevare Kaletra og hvor lenge?

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

Hvordan bør jeg kaste ubrukt Kaletra?

- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.
- Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Kaletra

Virkestoff er lopinavir. Kapslene inneholder også ritonavir. Ritonavir øker lopinavirs blodnivåer ved å hemme enzymer som omdanner det. Hver kapsel inneholder 133,3 mg lopinavir og 33,3 mg ritonavir (farmakokinetisk forsterker).

Andre innholdsstoffer er: oljesyre, propylenglykol, polyoksyd-35-ricinusolje, rensset vann.

Komponentene i kapselhylsteret: gelatin, flytende vannfri sorbitol (blanding av sorbitol, sorbitolanhydrider og mannitol), glyserol, titandioksid (hvit), paraoransje (E110), triglyserider med mellomlang kjede, lecitin og svart blekk som inneholder: propylenglykol, svart jernoksid, polyvinylacetatfatalt, polyetylen glykol 400 og ammoniumhydroksid.

Hvordan Kaletra ser ut og innholdet i pakningen

Kaletra myke kapsler er oransje med [Abbott logo] og "PK" trykt i svart. Hver myke kapsel inneholder 133,3 mg lopinavir og 33,3 mg ritonavir.

Kaletra myke kapsler leveres i bokser med 90 kapsler eller i gjennomtrykks multipakninger på 180 (5 pakninger à 36) kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis markedsføres.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: + 359 2 489 19 50

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
Tel: + 356 22983201

Danmark

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

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 888 222 688

Deutschland

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

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 815 59 920

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
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 91 337 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 63 1602

Ísland

Visitor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Abbott Srl
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
Tel: + 371 7605580

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent:

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

KALETRA (80 mg + 20 mg) / ml mikstur (Lopinavir + ritonavir)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kaletra er og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Kaletra
3. Hvordan du bruker Kaletra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kaletra
6. Ytterligere informasjon

1. HVA KALETRA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

- Din lege har forskrevet Kaletra til å hjelpe å kontrollere din infeksjon forårsaket av humant immunsviktvirus (Hiv). Kaletra gjør dette ved å senke spredningen av infeksjonen i kroppen.
- Kaletra brukes av barn fra 2 år og oppover og voksne som er smittet av Hiv, viruset som forårsaker AIDS. Kaletra bør ikke gis til barn under 2 år med mindre deres lege har forskrevet det spesielt til dem.
- Kaletra er et antiretroviralt legemiddel. Det hører til gruppen av legemidler som kalles proteasehemmere.
- Kaletra foreskrives til bruk i kombinasjon med andre antivirale medisiner. Legen din vil diskutere med deg og avgjøre hvilke medisiner som passer best for deg.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER KALETRA

Bruk ikke Kaletra

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor lopinavir, ritonavir eller et av de andre innholdstoffene i Kaletra.
- hvis du har alvorlige leverproblemer

Bruk ikke Kaletra sammen med noen av følgende medisiner

- astemizol eller terfenadin (som vanligvis brukes for å behandle allergiske symptomer – disse medisinene kan være tilgjengelige uten resept),
- midazolam tatt oralt (tatt via munnen), triazolam (angstdempende og/eller mot søvnproblemer),
- pimozid (brukt i behandling av schizofreni),
- cisaprid (brukes ved visse mageproblemer),
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukes til behandling av migrene),
- amiodaron (brukt i behandling av unormale hjerteslag),
- lovastatin, simvastatin (brukes til å senke kolesterol i blodet),
- vardenafil (brukt i behandling av erektil dysfunksjon),
- sildenafil (brukt i behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon)). Sildenafil brukt til behandling av erektil dysfunksjon kan brukes under legetilsyn (se punktet **Vis forsiktighet ved bruk av Kaletra**),
- produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Les listen av legemidler under ”Bruk av andre legemidler sammen med Kaletra” for informasjon om visse legemidler som krever forsiktighet.

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

Vis forsiktighet ved bruk av Kaletra

Viktig informasjon

- Kaletra kurerer ikke Hiv-infeksjon eller AIDS.
- Personer som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med Hiv-sykdommen eller AIDS. Det er derfor viktig at du fortsatt er under oppsyn av legen din mens du tar Kaletra.
- Det er fortsatt en risiko for å spre Hiv til andre mens du tar. Passende forholdsregler må tas for å hindre overføring av sykdommen ved seksuell kontakt (for eksempel bruk av kondom) eller smitte via blod.

Fortell legen hvis du har/har hatt:

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

Fortell legen hvis du opplever:

- Kvalme, oppkast, buksmerter, vanskeligheter med å puste og alvorlig svakhet i muskulaturen i bena og armene. Disse symptomene kan indikere økt nivå av melkesyre.
- Tørste, hyppig vannlating, tåkesyn eller vekttap. Disse symptomene kan indikere høyt sukkernivå i blod.
- Kvalme, oppkast, buksmerter da tegn på store økninger i mengde av triglyserider (fettstoff i blod) er vurdert som risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertel) og disse symptomene kan indikere denne tilstanden.
- **Forandringer i kroppsfasong** på grunn av endringer i fettfordeling. Dette kan bety mindre fett på ben, armer og i ansiktet, mer fett rundt magen og andre indre organer, større bryster og fettansamling i nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidsvirkningene av disse tilstandene er i dag ikke kjent.
- Hos noen pasienter med fremskreden Hiv-infeksjon og en historie med opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-Hiv-behandling er startet opp. Man tror disse symptomene kommer av en forbedring av kroppens immunforsvar som gjør at kroppen bekjemper infeksjoner som har vært til stede uten tydelige symptomer. Hvis du opplever symptomer på infeksjon, vennligst kontakt legen din snarest for å få nødvendig behandling.
- **Leddstivhet, verk og smerter** (særlig i hofte, kne og skulder) og bevegesproblemer da noen pasienter som tar disse legemidlene kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (reduksjon i aktivitetene til kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen.
- **Muskelsmerter**, ømhet og svakhet, særlig i kombinasjon med disse legemidlene. I noen sjeldne tilfeller har disse muskelsykdommene vært alvorlige.
- Symptomer på svimmelhet, ørhet, besvimelse eller følelse av unormale hjerteslag. Kaletra kan forårsake forandringer i hjerterytmen og den elektriske aktiviteten i hjertet ditt. Disse forandringene kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

Bruk av andre legemidler sammen med Kaletra

Fortell legen din hvis du tar noen av legemidlene som er listet under da det skal utvises spesiell forsiktighet:

- Antibiotika (for eksempel rifabutin, rifampicin, klaritromycin),
- Legemidler mot kreft (for eksempel de fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, og også vinkristin og vinblastin),
- Legemidler mot depresjon (for eksempel trazodon, bupropion),
- Legemidler mot epilepsi (for eksempel karbamazepin, fenytoin, fenobarbital),
- Legemidler mot sopp (for eksempel ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- Legemidler mot erektil dysfunksjon (for eksempel sildenafil og tadalafil),
- Hjertemedisiner inkludert:
 - Digoksin,
 - Kalsiumblokkere (for eksempel felodipin, nifedipin, nikardipin),
 - Legemidler som brukes til å korrigere hjerterytmen (for eksempel bepridil, systemisk lidokain, kinidin),
- Legemidler som senker kolesterolet (for eksempel atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin),
- Legemidler som påvirker immunsystemet (for eksempel ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- Smertestillende legemidler (for eksempel fentanyl),
- Legemidler som brukes for røykeavvenning (for eksempel bupropion),
- Morfinlignende legemidler (for eksempel metadon),
- Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI) (for eksempel efavirenz, nevirapin),
- P-piller eller prevensjonsmiddel i plasterform for å forebygge svangerskap (se avsnitt under med tittelen **prevensjonsmidler**),
- Proteasehemmere (for eksempel amprenavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir),
- Beroligende midler (for eksempel midazolam gitt som injeksjon),
- Steroider (for eksempel deksametason, flutikasonpropionat, etinyløstradiol),
- Warfarin,
- Legemidler som forårsaker reaksjon med alkohol (for eksempel disulfiram).

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

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Legemidler mot erektil dysfunksjon (vardenafil, sildenafil, tadalafil)

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

Prevensjonsmidler

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

Graviditet og amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

Kaletra har ikke spesielt vært undersøkt vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen bivirkninger (for eksempel kvalme) som kan påvirke din evne til å gjøre dette sikkert. Kontakt din lege isteden.

Kaletra inneholder 42 % v/v alkohol.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Kaletra:

Kaletra inneholder 42 % v/v alkohol. Hver dose inneholder opptil 1,7 g alkohol. Kan være skadelig for personer som lider av leversykdommer, alkoholisme, epilepsi, hjerneskade eller -sykdom og for gravide kvinner og barn. Kan endre eller øke effekten av andre medisiner.

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

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

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

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

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

3. HVORDAN DU BRUKER KALETRA

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

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

Hvordan og når skal jeg ta Kaletra?

Bruk hos voksne

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

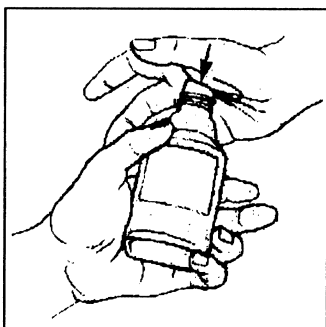
Bruk hos barn 2 år og eldre

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

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

Hvordan måler jeg riktig dose av miksturen?

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



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

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

Dersom du tar for mye av Kaletra

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

Dersom du har glemt å ta Kaletra

- Hvis du har glemt å ta en dose, må du ta dosen så fort som mulig og fortsett med den normale dosen i henhold til skjemaet du har fått anvist av legen.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du slutter å ta Kaletra

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Kaletra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom bivirkninger som skyldes Kaletra og de som kan oppstå på grunn av andre medisiner du tar samtidig eller av komplikasjonene som følger med Hiv-infeksjonen. Det er viktig at du informerer legen din hvis du opplever disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden vedvarer eller forverres kontakt lege.

SVÆRT VANLIGE bivirkninger (påvirker mer enn 1 bruker av 10):

- Diaré,
- Kvalme,
- Øvre luftveisinfeksjon,

VANLIGE bivirkninger (påvirker 1 til 10 brukere av 100):

- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Oppkast, oppblåst mage, smerter i nedre og øvre del av magen, luft i magen, fordøyelsesproblemer, redusert matlyst, oppstøt fra magen til spiserøret som kan være smertefulle,
- Hevelse eller inflammasjon i mage, tarm eller tykktarm,
- Økte kolesterolverdier i blodet, økte triglyseridnivåer (en form for fett) i blodet, høyt blodtrykk
- Redusert evne i kroppen til å håndtere sukker, inkludert diabetes mellitus, vekttap,
- Lavt antall røde blodceller, lavt antall hvite blodceller som vanligvis brukes til å bekjempe infeksjon,
- Utslett, eksem, opphoping av avskallet, fet hud,
- Svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- Tretthet, mangel på krefter og energi, hodepine inkludert migrene,
- Hemoroider,
- Leverbetennelse inkludert økte leververdier,
- Allergiske reaksjoner inkludert elveblest og inflammasjon i munnen,
- Endringer i kroppsform eller ansiktsform på grunn av endret fettfordeling,
- Nedre luftveisinfeksjoner,
- Forstørrede lymfeknuter,
- Impotens, unormalt rikelig eller langvarig menstruasjon eller uteblivelse av menstruasjon,
- Muskelproblemer slik som svakhet eller kramper, smerter i ledd, muskler og rygg,
- Skade av nerver i det perifere nervesystem,
- Nattesvette, kløe, utslett inkludert hevelser på huden, hudinfeksjoner, inflammasjon i hud eller hårsekker, væskeansamling i celler eller vev.

Ytterligere informasjon om kvalme, oppkast eller buksmerter

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

Ytterligere informasjon om økt kolesterol og forhøyede triglyserider

- Komplikasjoner på lang sikt som hjerteinfarkt og slagtilfeller, på grunn av økninger i triglyserider og kolesterol er ikke kjent per i dag.
- Legen din vil overvåke dette og foreskrive andre medisiner om nødvendig.
- Store økninger i mengden triglyserider (fett i blodet) er også antatt å være en risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).

Forandringer i kroppsfasong på grunn av endringer i fettfordeling

Kombinasjonsbehandling med Hiv-medisiner, inkludert Kaletra, kan føre til endret kroppsfasong på grunn av at det skjer endringer i fettfordelingen. Dette kan bety mindre fett på ben, armer og i ansiktet, mer fett rundt magen og andre indre organer, større bryster og fettansamling i nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidsvirkningene av disse tilstandene er i dag ikke kjent. Snakk med legen din hvis du opplever endringer i kroppsfasong på grunn av endret fettfordeling.

MINDRE VANLIGE bivirkninger (påvirker 1 til 10 brukere av 1000):

- Unormale drømmer,
- Tap av smak eller endret smak,
- Håravfall,
- En type unormalt elektrokardiogram som kalles atrioventrikulær blokk,
- Opphoping av belegg inne i arteriene dine, som kan føre til hjerteinfarkt og slag,
- Inflammasjon i blodkar og små blodårer,
- Betennelse i gallegangen,
- Ukontrollert risting i kroppen,
- Forstoppelse,
- Inflammasjon dypt i venene i forbindelse med en blodpropp,
- Munntørret,
- Problemer med å kontrollere avføringen,
- Inflammasjon i den første delen av tynntarmen rett etter magesekken, skade eller sår i fordøyelseskanalen, blødning fra tarmen eller endetarmen,
- Røde blodceller i urinen,
- Fettavleiringer i leveren, forstørret lever,
- Manglende testikkelfunksjon,
- Oppblussing av symptomer som har sammenheng med en inaktiv infeksjon i kroppen din (immunrekonstituering),
- Økt appetitt,
- Unormalt høye verdier av bilirubin (et pigment som produseres ved nedbryting av røde blodceller) i blodet,
- Nedsatt seksuallyst,
- Betennelse i nyrene,
- Ødeleggelse av ben på grunn av dårlig blodforsyning til det aktuelle området,
- Sår munn eller munnsår, inflammasjon i mage og tarm,
- Nyresvikt,
- Nedbryting av muskelfibre som fører til frigjøring av muskelfibrenes bestanddeler (myoglobin) til blodomløpet,
- Lyder i et eller begge ører, så som summing, ringing eller plystring,
- Skjelvinger,
- Unormal lukking av en av hjertklaffene dine (trikuspidalklaffen i hjertet ditt),
- Svimmelhet (spinnende følelse),
- Øyeproblemer, synsforstyrrelser,
- Vektøkning,

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

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

5. HVORDAN DU OPPBEVARER KALETRA

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

Hvordan bør jeg oppbevare Kaletra og hvor lenge?

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

Hvordan bør jeg kaste ubrukt Kaletra?

- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.
 - Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes.
- Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Kaletra

Virkestoffene er lopinavir og ritonavir.

Hver ml Kaletra inneholder 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir.

Andre innholdsstoffer er:

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

Hvordan Kaletra ser ut og innholdet i pakningen:

Kaletra mikstur leveres i en 60 ml gul flaske som inneholder flere doser. Hver ml Kaletra inneholder 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir.

En pakning inneholder fem flasker à 60 ml (300 ml) mikstur.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: + 359 2 489 19 50

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
Tel: + 356 22983201

Danmark

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

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 888 222 688

Deutschland

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

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 815 59 920

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
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 91 337 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 63 1602

Ísland

Visitor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Abbott Srl
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

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 7605580

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent:

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

KALETRA 200 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte lopinavir/ritonavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kan du kontakte lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg personlig. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kaletra er og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Kaletra
3. Hvordan du bruker Kaletra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kaletra
6. Ytterligere informasjon

1. HVA KALETRA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

- Din lege har forskrevet Kaletra til å hjelpe å kontrollere din infeksjon forårsaket av humant immunsviktvirus (Hiv). Kaletra gjør dette ved å sinke spredningen av infeksjonen i kroppen.
- Kaletra brukes av barn fra 2 år og oppover og voksne som er smittet av Hiv, viruset som forårsaker AIDS. Kaletra bør ikke gis til barn under 2 år med mindre deres lege har forskrevet det spesielt til dem.
- Kaletra er et antiretroviralt legemiddel. Det hører til gruppen av legemidler som kalles proteasehemmere.
- Kaletra foreskrives til bruk i kombinasjon med andre antivirale medisiner. Legen din vil diskutere med deg og avgjøre hvilke medisiner som passer best for deg.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER KALETRA

Bruk ikke Kaletra

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor lopinavir, ritonavir eller et av de andre innholdstoffene i Kaletra.
- hvis du har alvorlige leverproblemer

Bruk ikke Kaletra sammen med noen av følgende medisiner:

- astemizol eller terfenadin (som vanligvis brukes for å behandle allergiske symptomer – disse medisinene kan være tilgjengelige uten resept),
- midazolam tatt oralt (tatt via munnen), triazolam (angstdempende og/eller mot søvnproblemer),
- pimozid (brukt i behandling av schizofreni),
- cisaprid (brukes ved visse mageproblemer),
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukes til behandling av migrene),
- amiodaron (brukt i behandling av unormale hjerteslag),
- lovastatin, simvastatin (brukes til å senke kolesterol i blodet),
- vardenafil (brukt i behandling av erektil dysfunksjon),
- sildenafil (brukt i behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon)). Sildenafil brukt til behandling av erektil dysfunksjon kan brukes under legetilsyn (se punktet **Vis forsiktighet ved bruk av Kaletra**),
- produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Les listen av legemidler under ”Bruk av andre legemidler sammen med Kaletra” for informasjon om visse legemidler som krever forsiktighet.

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

Vis forsiktighet ved bruk av Kaletra

Viktig informasjon

- Kaletra kurerer ikke Hiv-infeksjon eller AIDS.
- Personer som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med Hiv-sykdommen eller AIDS. Det er derfor viktig at du fortsatt er under oppsyn av legen din mens du tar Kaletra.
- Det er fortsatt en risiko for å spre Hiv til andre mens du tar Kaletra. Passende forholdsregler må tas for å hindre overføring av sykdommen ved seksuell kontakt (for eksempel bruk av kondom) eller smitte via blod.

Fortell legen hvis du har/har hatt:

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

Fortell legen hvis du opplever:

- Kvalme, oppkast, buksmerter, vanskeligheter med å puste og alvorlig svakhet i muskulaturen i bena og armene. Disse symptomene kan indikere økt nivå av melkesyre.
- Tørste, hyppig vannlating, tåkesyn eller vekttap. Disse symptomene kan indikere høyt sukkernivå i blod.
- Kvalme, oppkast, buksmerter da tegn på store økninger i mengde av triglyserider (fettstoff i blod) er vurdert som risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertel) og disse symptomene kan indikere denne tilstanden.
- **Forandringer i kroppsfasong** på grunn av endringer i fettfordeling. Dette kan bety mindre fett på ben, armer og i ansiktet, mer fett rundt magen og andre indre organer, større bryster og fettansamling i nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidsvirkningene av disse tilstandene er i dag ikke kjent.
- Hos noen pasienter med fremskreden Hiv-infeksjon og en historie med opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-Hiv-behandling er startet opp. Man tror disse symptomene kommer av en forbedring av kroppens immunforsvar som og gjør at kroppen bekjemper infeksjoner som har vært til stede uten tydelige symptomer. Hvis du opplever symptomer på infeksjon, vennligst kontakt legen din snarest for å få nødvendig behandling.
- **Leddstivhet, verk og smerter** (særlig i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer da noen pasienter som tar disse legemidlene kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (reduksjon i aktivitetene til kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen.
- **Muskelsmerter**, ømhet og svakhet, særlig i kombinasjon med disse legemidlene. I noen sjeldne tilfeller har disse muskelsykdommene vært alvorlige.
- Symptomer på svimmelhet, ørhet, besvimelse eller følelse av unormale hjerteslag. Kaletra kan forårsake forandringer i hjerterytmen og den elektriske aktiviteten i hjertet ditt. Disse forandringene kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

Bruk av andre legemidler sammen med Kaletra

Fortell legen din hvis du tar noen av legemidlene som er listet under da det skal utvises spesiell forsiktighet:

- Antibiotika (for eksempel rifabutin, rifampicin, klaritromycin),
- Legemidler mot kreft (for eksempel de fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, og også vinkristin og vinblastin),
- Legemidler mot depresjon (for eksempel trazodon, bupropion),
- Legemidler mot epilepsi (for eksempel karbamazepin, fenytoin, fenobarbital),
- Legemidler mot sopp (for eksempel ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- Legemidler mot erektil dysfunksjon (for eksempel sildenafil og tadalafil),
- Hjerteredisiner inkludert:
 - Digoksin,
 - Kalsiumblokkere (for eksempel felodipin, nifedipin, nikardipin),
 - Legemidler som brukes til å korrigere hjerterytmen (for eksempel bepridil, systemisk lidokain, kinidin),
- Legemidler som senker kolesterolet (for eksempel atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin),
- Legemidler som påvirker immunsystemet (for eksempel ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- Smertestillende legemidler (for eksempel fentanyl),
- Legemidler som brukes for røykeavvenning (for eksempel bupropion),
- Morfinlignende legemidler (for eksempel metadon),
- Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI) (for eksempel efavirenz, nevirapin),
- P-piller eller prevensjonsmiddel i plasterform for å forebygge svangerskap (se avsnitt under med tittelen **prevensjonsmidler**),
- Proteasehemmere (for eksempel amprenavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir),
- Beroligende midler (for eksempel midazolam gitt som injeksjon),
- Steroider (for eksempel deksametason, flutikasonpropionat, etinyløstradiol),
- Warfarin.

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

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Legemidler mot erektil dysfunksjon (vardenafil, sildenafil, tadalafil)

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

Prevensjonsmidler

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

Graviditet og amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

Kaletra har ikke spesielt vært undersøkt vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen bivirkninger (for eksempel kvalme) som kan påvirke din evne til å gjøre dette sikkert. Kontakt din lege isteden.

3. HVORDAN DU BRUKER KALETRA

Hvordan skal Kaletra tas?

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

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

Hvor mye og når skal Kaletra tas?

Bruk hos voksne

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

Bruk hos barn

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

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

Dersom du tar for mye av Kaletra

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

Dersom du har glemt å ta Kaletra

- Hvis du har glemt å ta en dose, må du ta dosen så fort som mulig og fortsett med den normale dosen i henhold til skjemaet du har fått anvist av legen.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du slutter å ta Kaletra

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Kaletra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom bivirkninger som skyldes Kaletra og de som kan oppstå på grunn av andre medisiner du tar samtidig eller av komplikasjonene som følger med Hiv-infeksjonen. Det er viktig at du informerer legen din hvis du opplever disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden vedvarer eller forverres kontakt lege.

SVÆRT VANLIGE bivirkninger (påvirker mer enn 1 bruker av 10):

- Diaré,
- Kvalme,
- Øvre luftveisinfesjon,

VANLIGE bivirkninger (påvirker 1 til 10 brukere av 100):

- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Oppkast, oppblåst mage, smerter i nedre og øvre del av magen, luft i magen, fordøyelsesproblemer, redusert matlyst, oppstøt fra magen til spiserøret som kan være smertefulle,
- Hevelse eller inflammasjon i mage, tarm eller tykktarm,
- Økte kolesterolverdier i blodet, økte triglyseridnivåer (en form for fett) i blodet, høyt blodtrykk
- Redusert evne i kroppen til å håndtere sukker, inkludert diabetes mellitus, vekttap,
- Lavt antall røde blodceller, lavt antall hvite blodceller som vanligvis brukes til å bekjempe infeksjon,
- Utslett, eksem, opphoping av avskallet, fet hud,
- Svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- Tretthet, mangel på krefter og energi, hodepine inkludert migrene,
- Hemoroider,
- Leverbetennelse inkludert økte leververdier,
- Allergiske reaksjoner inkludert elveblest og inflammasjon i munnen,
- Endringer i kroppsform eller ansiktsform på grunn av endret fettfordeling,
- Nedre luftveisinfeksjoner,
- Forstørrede lymfeknuter,
- Impotens, unormalt rikelig eller langvarig menstruasjon eller uteblivelse av menstruasjon,
- Muskelproblemer slik som svakhet eller kramper, smerter i ledd, muskler og rygg,
- Skade av nerver i det perifere nervesystem,
- Nattesvette, kløe, utslett inkludert hevelser på huden, hudinfeksjoner, inflammasjon i hud eller hårsækker, væskeansamling i celler eller vev.

Ytterligere informasjon om kvalme, oppkast eller buksmerter

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

Ytterligere informasjon om økt kolesterol og forhøyede triglyserider

- Komplikasjoner på lang sikt som hjerteinfarkt og slagtilfeller, på grunn av økninger i triglyserider og kolesterol er ikke kjent per i dag.
- Legen din vil overvåke dette og foreskrive andre medisiner om nødvendig.
- Store økninger i mengden triglyserider (fett i blodet) er også antatt å være en risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).

Forandringer i kroppsfasong på grunn av endringer i fettfordeling

Kombinasjonsbehandling med Hiv-medisiner, inkludert Kaletra, kan føre til endret kroppsfasong på grunn av at det skjer endringer i fettfordelingen. Dette kan bety mindre fett på ben, armer og i ansiktet, mer fett rundt magen og andre indre organer, større bryster og fettansamling i nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidsvirkningene av disse tilstandene er i dag ikke kjent. Snakk med legen din hvis du opplever endringer i kroppsfasong på grunn av endret fettfordeling.

MINDRE VANLIGE bivirkninger (påvirker 1 til 10 brukere av 1000):

- Unormale drømmer,
- Tap av smak eller endret smak,
- Håravfall,
- En type unormalt elektrokardiogram som kalles atrioventrikulær blokk,
- Opphoping av belegg inne i arteriene dine, som kan føre til hjerteinfarkt og slag,
- Inflammasjon i blodkar og små blodårer,
- Betennelse i gallegangen,
- Ukontrollert risting i kroppen,
- Forstoppelse,
- Inflammasjon dypt i venene i forbindelse med en blodpropp,
- Munntørrehet,
- Problemer med å kontrollere avføringen,
- Inflammasjon i den første delen av tynntarmen rett etter magesekken, skade eller sår i fordøyelseskanalen, blødning fra tarmen eller endetarmen,
- Røde blodceller i urinen,
- Fettavleiringer i leveren, forstørret lever,
- Manglende testikkelfunksjon,
- Oppblussing av symptomer som har sammenheng med en inaktiv infeksjon i kroppen din (immunrekonstituering),
- Økt appetitt,
- Unormalt høye verdier av bilirubin (et pigment som produseres ved nedbryting av røde blodceller) i blodet,
- Nedsatt seksuallyst,
- Betennelse i nyrene,
- Ødeleggelse av ben på grunn av dårlig blodforsyning til det aktuelle området,
- Sår munn eller munnsår, inflammasjon i mage og tarm,
- Nyresvikt,
- Nedbryting av muskelfibre som fører til frigjøring av muskelfibrenes bestanddeler (myoglobin) til blodomløpet,
- Lyder i et eller begge ører, så som summing, ringing eller plystring,
- Skjelvinger,
- Unormal lukking av en av hjertklaffene dine (trikuspidalklaffen i hjertet ditt),
- Svimmelhet (spinnende følelse),
- Øyeproblemer, synsforstyrrelser,
- Vektøkning,

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

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

5. HVORDAN DU OPPBEVARER KALETRA

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

Hvordan bør jeg kaste ubrukt Kaletra?

- Dette legemidlet skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.
 - Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes.
- Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Kaletra

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

Andre innholdstoffer er:

Tablett

Kopovidon, sorbitanlaurat, kolloidal vannfri silika, natriumstearylfumarat.

Filmdrasjering

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

Hvordan Kaletra ser ut og innholdet i pakningen:

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

Kaletra filmdrasjerte tabletter kommer i pakninger på 120 tabletter (1 plastboks á 120 tabletter) og 360 tabletter (3 plastikkbokser á 120 tabletter). Gjennomtrykks multipakninger med 120 tabletter (1 pakning á 120 tabletter eller 3 pakninger á 40 tabletter) er også tilgjengelige.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

Aesica Queenborough Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Storbritannia
Abbott GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: + 359 2 489 19 50

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
Tel: + 356 22983201

Danmark

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

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 888 222 688

Deutschland

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

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 815 59 920

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
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 91 337 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 63 1602

Ísland

Visitor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Abbott Srl
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

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 7605580

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent:

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

KALETRA 100 mg/25 mg tabletter, filmdrasjerte lopinavir/ritonavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kan du kontakte lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg personlig. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kaletra er og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Kaletra
3. Hvordan du bruker Kaletra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kaletra
6. Ytterligere informasjon

1. HVA KALETRA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

- Din lege har forskrevet Kaletra til å hjelpe å kontrollere din infeksjon forårsaket av humant immunsviktvirus (Hiv). Kaletra gjør dette ved å sinke spredningen av infeksjonen i kroppen.
- Kaletra brukes av barn fra 2 år og oppover og voksne som er smittet av Hiv, viruset som forårsaker AIDS. Kaletra bør ikke gis til barn under 2 år med mindre deres lege har forskrevet det spesielt til dem.
- Kaletra er et antiretroviralt legemiddel. Det hører til gruppen av legemidler som kalles proteasehemmere.
- Kaletra foreskrives til bruk i kombinasjon med andre antivirale medisiner. Legen din vil diskutere med deg og avgjøre hvilke medisiner som passer best for deg.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER KALETRA

Bruk ikke Kaletra

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor lopinavir, ritonavir eller et av de andre innholdstoffene i Kaletra.
- hvis du har alvorlige leverproblemer

Bruk ikke Kaletra sammen med noen av følgende medisiner:

- astemizol eller terfenadin (som vanligvis brukes for å behandle allergiske symptomer – disse medisinene kan være tilgjengelige uten resept),
- midazolam tatt oralt (tatt via munnen), triazolam (angstdempende og/eller mot søvnproblemer),
- pimozid (brukt i behandling av schizofreni),
- cisaprid (brukes ved visse mageproblemer),
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukes til behandling av migrene),
- amiodaron (brukt i behandling av unormale hjerteslag),
- lovastatin, simvastatin (brukes til å senke kolesterol i blodet),
- vardenafil (brukt i behandling av erektil dysfunksjon),
- sildenafil (brukt i behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon)). Sildenafil brukt til behandling av erektil dysfunksjon kan brukes under legetilsyn (se punktet **Vis forsiktighet ved bruk av Kaletra**),
- produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Les listen av legemidler under ”Bruk av andre legemidler sammen med Kaletra” for informasjon om visse legemidler som krever forsiktighet.

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

Vis forsiktighet ved bruk av Kaletra

Viktig informasjon

- Kaletra kurerer ikke Hiv-infeksjon eller AIDS.
- Personer som tar Kaletra kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med Hiv-sykdommen eller AIDS. Det er derfor viktig at du fortsatt er under oppsyn av legen din mens du tar Kaletra.
- Det er fortsatt en risiko for å spre Hiv til andre mens du tar Kaletra. Passende forholdsregler må tas for å hindre overføring av sykdommen ved seksuell kontakt (for eksempel bruk av kondom) eller smitte via blod.

Fortell legen hvis du har/har hatt:

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

Fortell legen hvis du opplever:

- Kvalme, oppkast, buksmerter, vanskeligheter med å puste og alvorlig svakhet i muskulaturen i bena og armene. Disse symptomene kan indikere økt nivå av melkesyre.
- Tørste, hyppig vannlating, tåkesyn eller vekttap. Disse symptomene kan indikere høyt sukkernivå i blod.
- Kvalme, oppkast, buksmerter da tegn på store økninger i mengde av triglyserider (fettstoff i blod) er vurdert som risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertel) og disse symptomene kan indikere denne tilstanden.
- **Forandringer i kroppsfasong** på grunn av endringer i fettfordeling. Dette kan bety mindre fett på ben, armer og i ansiktet, mer fett rundt magen og andre indre organer, større bryster og fettansamling i nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidsvirkningene av disse tilstandene er i dag ikke kjent.
- Hos noen pasienter med fremskreden Hiv-infeksjon og en historie med opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-Hiv-behandling er startet opp. Man tror disse symptomene kommer av en forbedring av kroppens immunforsvar som gjør at kroppen bekjemper infeksjoner som har vært til stede uten tydelige symptomer. Hvis du opplever symptomer på infeksjon, vennligst kontakt legen din snarest for å få nødvendig behandling.
- **Leddstivhet, verk og smerter** (særlig i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer da noen pasienter som tar disse legemidlene kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (reduksjon i aktivitetene til kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen.
- **Muskelsmerter**, ømhet og svakhet, særlig i kombinasjon med disse legemidlene. I noen sjeldne tilfeller har disse muskelsykdommene vært alvorlige.
- Symptomer på svimmelhet, ørhet, besvimelse eller følelse av unormale hjerteslag. Kaletra kan forårsake forandringer i hjerterytmen og den elektriske aktiviteten i hjertet ditt. Disse forandringene kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

Bruk av andre legemidler sammen med Kaletra

Fortell legen din hvis du tar noen av legemidlene som er listet under da det skal utvises spesiell forsiktighet:

- Antibiotika (for eksempel rifabutin, rifampicin, klaritromycin),
- Legemidler mot kreft (for eksempel de fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, og også vinkristin og vinblastin),
- Legemidler mot depresjon (for eksempel trazodon, bupropion),
- Legemidler mot epilepsi (for eksempel karbamazepin, fenytoin, fenobarbital),
- Legemidler mot sopp (for eksempel ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- Legemidler mot erektil dysfunksjon (for eksempel sildenafil og tadalafil),
- Hjerteredisiner inkludert:
 - Digoksin,
 - Kalsiumblokkere (for eksempel felodipin, nifedipin, nikardipin),
 - Legemidler som brukes til å korrigere hjerterytmen (for eksempel bepridil, systemisk lidokain, kinidin),
- Legemidler som senker kolesterolet (for eksempel atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin),
- Legemidler som påvirker immunsystemet (for eksempel ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- Smertestillende legemidler (for eksempel fentanyl),
- Legemidler som brukes for røykeavvenning (for eksempel bupropion),
- Morfinlignende legemidler (for eksempel metadon),
- Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI) (for eksempel efavirenz, nevirapin),
- P-piller eller prevensjonsmiddel i plasterform for å forebygge svangerskap (se avsnitt under med tittelen **prevensjonsmidler**),
- Proteasehemmere (for eksempel amprenavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir),
- Beroligende midler (for eksempel midazolam gitt som injeksjon),
- Steroider (for eksempel deksametason, flutikasonpropionat, etinyløstradiol),
- Warfarin.

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

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Legemidler mot erektil dysfunksjon (vardenafil, sildenafil, tadalafil)

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

Prevensjonsmidler

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

Graviditet og amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

Kaletra har ikke spesielt vært undersøkt vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen bivirkninger (for eksempel kvalme) som kan påvirke din evne til å gjøre dette sikkert. Kontakt din lege isteden.

3. HVORDAN DU BRUKER KALETRA

Hvordan skal Kaletra tas?

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

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

Hvor mye og når skal Kaletra tas?

Bruk hos voksne

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

Bruk hos barn 2 år og eldre

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

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

Dersom du tar for mye av Kaletra

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

Dersom du har glemt å ta Kaletra

- Hvis du har glemt å ta en dose, må du ta dosen så fort som mulig og fortsett med den normale dosen i henhold til skjemaet du har fått anvist av legen.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du slutter å ta Kaletra

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Kaletra forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom bivirkninger som skyldes Kaletra og de som kan oppstå på grunn av andre medisiner du tar samtidig eller av komplikasjonene som følger med Hiv-infeksjonen. Det er viktig at du straks informerer legen din hvis du opplever disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden vedvarer eller forverres kontakt lege.

SVÆRT VANLIGE bivirkninger (påvirker mer enn 1 bruker av 10):

- Diaré,
- Kvalme,
- Øvre luftveisinfesjon,

VANLIGE bivirkninger (påvirker 1 til 10 brukere av 100):

- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Oppkast, oppblåst mage, smerter i nedre og øvre del av magen, luft i magen, fordøyelsesproblemer, redusert matlyst, oppstøt fra magen til spiserøret som kan være smertefulle,
- Hevelse eller inflammasjon i mage, tarm eller tykktarm,
- Økte kolesterolverdier i blodet, økte triglyseridnivåer (en form for fett) i blodet, høyt blodtrykk
- Redusert evne i kroppen til å håndtere sukker, inkludert diabetes mellitus, vekttap,
- Lavt antall røde blodceller, lavt antall hvite blodceller som vanligvis brukes til å bekjempe infeksjon,
- Utslett, eksem, opphoping av avskallet, fet hud,
- Svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- Tretthet, mangel på krefter og energi, hodepine inkludert migrene,
- Hemoroider,
- Leverbetennelse inkludert økte leververdier,
- Allergiske reaksjoner inkludert elveblest og inflammasjon i munnen,
- Endringer i kroppsform eller ansiktsform på grunn av endret fettfordeling,
- Nedre luftveisinfeksjoner,
- Forstørrede lymfeknuter,
- Impotens, unormalt rikelig eller langvarig menstruasjon eller uteblivelse av menstruasjon,
- Muskelproblemer slik som svakhet eller kramper, smerter i ledd, muskler og rygg,
- Skade av nerver i det perifere nervesystem,
- Nattesvette, kløe, utslett inkludert hevelser på huden, hudinfeksjoner, inflammasjon i hud eller hårsekker, væskeansamling i celler eller vev.

Ytterligere informasjon om kvalme, oppkast eller buksmerter

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

Ytterligere informasjon om økt kolesterol og forhøyede triglyserider

- Komplikasjoner på lang sikt som hjerteinfarkt og slagtilfeller, på grunn av økninger i triglyserider og kolesterol er ikke kjent per i dag.
- Legen din vil overvåke dette og foreskrive andre medisiner om nødvendig.
- Store økninger i mengden triglyserider (fett i blodet) er også antatt å være en risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).

Forandringer i kroppsfasong på grunn av endringer i fettfordeling

Kombinasjonsbehandling med Hiv-medisiner, inkludert Kaletra, kan føre til endret kroppsfasong på grunn av at det skjer endringer i fettfordelingen. Dette kan bety mindre fett på ben, armer og i ansiktet, mer fett rundt magen og andre indre organer, større bryster og fettansamling i nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidsvirkningene av disse tilstandene er i dag ikke kjent. Snakk med legen din hvis du opplever endringer i kroppsfasong på grunn av endret fettfordeling.

MINDRE VANLIGE bivirkninger (påvirker 1 til 10 brukere av 1000):

- Unormale drømmer,
- Tap av smak eller endret smak,
- Håravfall,
- En type unormalt elektrokardiogram som kalles atrioventrikulær blokk,
- Opphoping av belegg inne i arteriene dine, som kan føre til hjerteinfarkt og slag,
- Inflammasjon i blodkar og små blodårer,
- Betennelse i gallegangen,
- Ukontrollert risting i kroppen,
- Forstoppelse,
- Inflammasjon dypt i venene i forbindelse med en blodpropp,
- Munntørrehet,
- Problemer med å kontrollere avføringen,
- Inflammasjon i den første delen av tynntarmen rett etter magesekken, skade eller sår i fordøyelseskanalen, blødning fra tarmen eller endetarmen,
- Røde blodceller i urinen,
- Fettavleiringer i leveren, forstørret lever,
- Manglende testikkelfunksjon,
- Oppblussing av symptomer som har sammenheng med en inaktiv infeksjon i kroppen din (immunrekonstituering),
- Økt appetitt,
- Unormalt høye verdier av bilirubin (et pigment som produseres ved nedbryting av røde blodceller) i blodet,
- Nedsatt seksuallyst,
- Betennelse i nyrene,
- Ødeleggelse av ben på grunn av dårlig blodforsyning til det aktuelle området,
- Sår munn eller munnsår, inflammasjon i mage og tarm,
- Nyresvikt,
- Nedbryting av muskelfibre som fører til frigjøring av muskelfibrenes bestanddeler (myoglobin) til blodomløpet,
- Lyder i et eller begge ører, så som summing, ringing eller plystring,
- Skjelvinger,
- Unormal lukking av en av hjertklaffene dine (trikuspidalklaffen i hjertet ditt),
- Svimmelhet (spinnende følelse),
- Øyeproblemer, synsforstyrrelser,
- Vektøkning,

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

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

5. HVORDAN DU OPPBEVARER KALETRA

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

Hvordan bør jeg kaste ubrukt Kaletra?

- Dette legemidlet skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.
 - Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes.
- Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Kaletra

Virkestoffene er lopinavir og ritonavir.
Hver tablett inneholder 100 mg lopinavir og 25 mg ritonavir.

Andre innholdsstoffer er:

Tablett

Kolloidal vannfri silika, kopovidon, natriumstearylfumarat, sorbitanlaurat.

Filmbrasjering

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

Hvordan Kaletra ser ut og innholdet i pakningen:

Kaletra filmbrasjerte tabletter er svakt gule stemplet med [Abbott logo] og "KC".
Kaletra 100 mg/25 mg filmbrasjerte tabletter kommer i plastbokser med 60 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

Aesica Queenborough Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Storbritannia
Abbott GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: + 359 2 489 19 50

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
Tel: + 356 22983201

Danmark

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

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 888 222 688

Deutschland

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

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 815 59 920

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
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 91 337 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 63 1602

Ísland

Visitor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Abbott Srl
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

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 7605580

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent: