

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml Kaletra suukaudset lahust sisaldab 80 mg lopinaviiri ja 20 mg ritonaviiri (lopinaviiri toimefarmakokineetiline tugevdaja).

Tedaolevat toimet omavad abiained:

1 ml lahust sisaldab 356,3 mg alkoholi (42,4 mahu%), 168,6 mg suure fruktoosisaldusega maisisiirupit, 152,7 mg propüleenglükooli (15,3 massi% mahus) (vt lõik 4.3), 10,2 mg polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoõli ja 4,1 mg atsesulfaamkaaliumi (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Lahus on helekollase kuni oranži värvusega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaletra on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 14 päeva vanusest.

Kaletra valik HIV-1-ga nakatunud ning varem proteaasi inhibiitoreid manustanud patsientide ravimiseks peab baseeruma individuaalsel viiruse resistentsuse määramisel ja patsiendi ravi-anamneesil (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kaletra't tohib välja kirjutada ainult HIV infektsiooni ravi alal kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid

Soovitav annus on 5 ml suukaudset lahust (400/100 mg) kaks korda ööpäevas, manustatuna koos toiduga.

Lapsed alates 14 päeva vanusest

Suukaudse lahuse ravimvorm on lastel kõige täpsemaks annustamiseks soovitatav kehapindalal või kehakaalul põhinev valik. Juhul, kui siiski peetakse vajalikuks kasutada tahket suukaudset ravimvormi lastel, kelle kehakaal on alla 40 kg või KP vahemikus 0,5...1,4 m² ja kes on võimelised tablette neelama, võib kasutada Kaletra 100 mg/25 mg tablette. Kaletra tablettide täiskasvanute annust (400/100 mg kaks korda ööpäevas) võib kasutada lastel, kelle kehakaal on üle 40 kg või kehapindala (KP)* üle 1,4 m². Kaletra tablette manustatakse suukaudselt, neid ei tohi närida, murda ega purustada ja tuleb tervelt alla neelata. Palun vt Kaletra 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Arvestada tuleb kõigis lastele manustatavates ravimites, kaasa arvatud Kaletra suukaudses lahuses sisalduva alkoholi ja propüleenglükooli kogusega, et vältida nende abiainetete toksilist toimet (vt lõik 4.4).

Annustamissoovitused 14 päeva kuni 6 kuu vanustele lastele

Annustamisjuhised lastele vanuses 2 nädalat kuni 6 kuud		
Kehakaalu põhjal (mg/kg)	Kehapindala põhjal (mg/m²)*	Manustamissagedus
16/4 mg/kg (vastavalt 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m ² (vastavalt 3,75 ml/m ²)	Manustatakse kaks korda ööpäevas koos toiduga

*Kehapindala on võimalik välja arvutada järgmise valemi alusel:

$$KP (m^2) = \sqrt{(pikkus (cm) \times kehakaal (kg) / 3600)}$$

Alla 6 kuu vanustele patsientidele ei ole Kaletra't soovitatav manustada koos efavirensi või nevirapiiniga.

Annustamissoovitused üle 6 kuu kuni alla 18 aasta vanustele lastele

Ilma samaaegse efavirensi või nevirapiinita

Alljärgnevas tabelites on toodud kehakaalul ja -pindalal põhinevad Kaletra suukaudse lahuse annustamisjuhised.

Kehakaalul põhinevad annustamisjuhised lastel* vanuses > 6 kuud kuni 18 aastat		
Kehakaal (kg)	Kaks korda ööpäevas manustatav annus (annus mg-des kg kohta)	Kaks korda ööpäevas koos toiduga manustatav suukaudse lahuse kogus (80 mg lopinaviiri/20 mg ritonaviiri ml-s)**
7...< 15 kg 7...10 kg > 10...< 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
≥ 15...40 kg 15...20 kg > 20...25 kg > 25...30 kg > 30...35 kg > 35...40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Vt annustamissoovitust täiskasvanutele	

*Kehakaalul põhinevad annustamissoovitused põhinevad piiratud andmetel.

** suukaudse lahuse kogus (ml) näitab vastavale kehakaalu vahemikule mõeldud keskmist annust

Annustamisjuhised lastel annuse 230/57,5 mg/m ² korral > 6 kuud kuni < 18 aastat	
Kehapindala* (m ²)	Kaks korda ööpäevas manustatav annus (annus mg-des)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,8	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

*Kehapindala on võimalik välja arvutada järgneva valemi alusel:

$$KP (m^2) = \sqrt{(Pikkus (cm) \times Kehamass (kg) / 3600)}$$

Samaaegne ravi: efavirens või nevirapiin

Mõnedel lastel võib annus 230/57,5 mg/m² olla ebapiisav, kui seda manustatakse koos nevirapiini või efavirensiga. Sellistel patsientidel on vaja suurendada Kaletra annust 300/75 mg/m²-ni. Ületada ei tohi soovitatavat annust 533/133 mg ehk 6,5 ml kaks korda ööpäevas.

Alla 14 päeva vanused lapsed ja enneaegsed vastsündinud

Kaletra suukaudset lahust ei tohi manustada vastsündinutele enne 42-nädalase postmenstruaalse vanuse (aeg ema viimase menstruatsiooni esimesest päevast kuni sünnituseni pluss sünnijärgne aeg) ja vähemalt 14-päevase postnataalse vanuse saavutamist (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega HIV-infektsiooniga patsientidel on täheldatud umbes 30%-list lopinaviiri mõju tõusu, kuid eeldatavalt ei oma see kliinilist tähtsust. (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta. Nendele patsientidele ei tohi Kaletra't manustada (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Kuna lopinaviiri ja ritonaviiri renaalne kliirens on tühine, ei ole neerukahjustusega patsientidel plasmatasemete tõusu oodata. Tulenevalt lopinaviiri ja ritonaviiri ulatuslikust seondumisest valkudega, on ebatõenäoline, et neid saab märkimisväärselt eemaldada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga.

Manustamisviis

Kaletra't manustatakse suukaudselt ja seda tuleb alati võtta koos toiduga (vt lõik 5.2). Annus tuleb manustada kalibreeritud 2 ml või 5 ml suusüstlaga, mis vastab kõige paremini määratud kogusele.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Raske maksapuudulikkus

Kaletra sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis on mõlemad P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Kaletra't ei tohi kasutada samaaegselt selliste ravimpreparaatidega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemisel võivad tekkida rasked ja/või eluohtlikud nähud. Sellisteks ravimiteks on näiteks:

Ravimiklass	Ravimiklassi kuuluvad ravimid	Põhjendus
Samaaegsel kasutamisel	suurenes ravimi kontsentratsioon	
Alfa ₁ -adrenoretseptori antagonist	Alfusosiin	Alfusosiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib põhjustada rasket hüpotensiooni. Samaaegne manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Stenokardia ravim	Ranolasiin	Ranolasiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
Antiarütmikumid	Amiodaroon, dronedaroon	Amiodarooni ja dronedarooni kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.5).
Antibiootikum	Fusidiinhape	Fusidiinhappe kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Fusidiinhappe samaaegne manustamine nahainfektsioonide korral on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Vähivastased ained	Neratiiniib	Neratiiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Venetoklaks	Venetoklaksi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.5).
Podagravastased ravimid	Kolhitsiin	Kolhitsiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Võimalus tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkeks neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinikumid	Astemisool, terfenadiin	Astemisooli ja terfenadiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimitest tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).
Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid	Lurasidoon	Lurasidooni plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Pimosiid	Pimosiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk tõsiste hematoloogiliste kõrvalkallete või sellest ravimist tingitud muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.5).

	Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsiooni tõus plasmas võib viia koomani. Samaaegne manustamine koos kvetiapiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Tungaltera alkaloidid	Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Tungaltera derivaatide kontsentratsiooni suurenemine plasmas võib põhjustada akuutset tungalteramürgistust, sh vasospasm ja isheemia (vt lõik 4.5).
Seedetrakti motiilsust suurendavad ained	Tsisapriid	Tsisapriidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk sellest ravimist tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).
C-hepatiidi otsese toimega viirusvastased ravimid	Elbasviir/grasopreviir	Suurenenud riskalaniintransaminaasi (ALAT) tõusu tekkeks (vt lõik 4.5).
	Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos dasabuviiriga või ilma	Paritapreviiri kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud riskalaniintransaminaasi (ALAT) tõusu tekkeks (vt lõik 4.5).
<u>Lipiidisaldust muutvad ained</u>		
HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid	Lovastatiin, simvastatiin	Lovastatiini ja simvastatiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, seetõttu suurenenud risk müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.5).
Mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu (MTTP) inhibiitor	Lomitapiid	Lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõik 4.5).
Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid	Avanafiil	Avanafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
	Sildenafil	Vastunäidustatud ainult siis, kui kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks. Sildenafili kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud võimalus sildenafiliga seotud kõrvaltoimete tekkeks (siia kuuluvad hüpotensioon ja minestus). Sildenafili manustamise kohta erektsioonihäiretega patsientidele vt lõigud 4.4 ja 4.5.
	Vardenafiil	Vardenafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5)

Rahustid/uinutid	Suukaudne midasolaam, triasolaam	Suukaudse midasolaami ja triasolaami kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimitest tingitud äärmise unisuse ja hingamispidurduse tekkeks. Ettevaatusabinõude kohta parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5.
Lopinaviir/ritonaviiri sisaldava ravimi tase väheneb		
Ravimtaimed	Liht-naistepuna	Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavad taimsed preparaadid, kuna esineb oht lopinaviiri ja ritonaviiri plasmataseme ja kliinilise efektiivsuse vähenemiseks (vt lõik 4.5).

Kaletra suukaudne lahus on vastunäidustatud alla 14 päeva vanustele lastele, rasedatele naistele, maksa- või neerupuudulikkusega patsientidele ning disulfiraam- või metronidasoolravi saavatele patsientidele abiaine propüleenglükooli potentsiaalne toksilisuse tõttu (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Kaletra ohutus ja efektiivsus väljendunud maksahäirete korral ei ole kindlaks tehtud. Kaletra on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kroonilise B- või C-hepatiidi patsientidel, keda on ravitud kombineeritud retroviirusvastaste ravimitega, on suurenenud oht raskete ja potentsiaalselt eluohtlike hepaatiliste kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidi viirusvastase ravi korral lugege vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eelneva maksa düsfunktsiooniga patsientidel, k.a. krooniline hepatiit, esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ning neid patsiente tuleb vastavalt tavapraktikale jälgida. Maksahaiguse halvenemisel tuleks nendel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Teatud on transaminaaside tõusust koos või ilma bilirubiini taseme tõusuta patsientidel, kes on nakatunud ainult HIV-1-ga ja keda on ravitud ekspositsioonijärgse profülaktika mõttes alates 7ndast päevast pärast lopinaviir/ritonaviiri ravi alustamist koos teiste retroviirusvastaste ainetega. Mõningatel juhtudel oli maksafunktsiooni häire tõsine.

Enne ravi alustamist lopinaviir/ritonaviiriga tuleks läbi viia vastavad laboratoorsed uuringud ning ravi ajal tuleks patsiente hoolikalt jälgida.

Neerukahjustus

Kuna lopinaviiri ja ritonaviiri neerukliirens on praktiliselt olematu, ei tohiks neerukahjustuse korral ravimi kontsentratsioonid suurenedada. Kuna nii lopinaviir kui ritonaviir on tugevasti seondunud vereplasma valkudega, ei ole nende oluline eritumine hemo- või peritoneaaldialüüsi käigus tõenäoline.

Hemofiilia

A- ja B-tüüpi hemofiiliaga patsientide ravimisel proteaasi inhibiitoritega on olnud teateid veritsuse tugevnemise, sealhulgas spontaansete subkutaansete hematoomide ja hemartrooside kohta. Mõningatele patsientidele manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatud juhtudest jätkati sellise ravikuuri ajal või pärast seda ka ravi proteaasi inhibiitoritega. Põhjusliku seose olemasolus ollakse kindlad, kuid toimemehhanismi ei ole olnud võimalik selgitada. Hemofiiliapatsiente tuleb veritsuse suurenemise ohust informeerida.

Pankreatiit

Kaletra't saavatel patsientidel, ka neil, kellel kujunes välja hüpertriglütserideemia, on esinenud pankreatiiti. Enamikul sellistest patsientidest oli anamneesis varasemaid pankreatiidijuhte ja/või nad said kaasuva ravina selliseid preparaate, mis võivad põhjustada pankreatiiti. Märkimisväärne triglütseriidide taseme tõus on pankreatiidi kujunemise riskifaktoriks. Kaugelearenenud HIV-ga patsientidel võib samuti esineda triglütseriidide taseme tõusu ning tekkida pankreatiit.

Pankreatiiti tuleks kahtlustada, kui tekivad kliinilised sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) või ilmnevad pankreatiidile viitavad laboratoorsete näitajate (seerumi lipaasi või amülaasi aktiivsuse tõus) hälbepildid. Haiguse olemasolule viitavate nähtude ja sümptomitega patsientidel tuleks pankreatiidi diagnoosimisel ravi Kaletra'ga katkestada (vt lõik 4.8).

Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Samuti on teatatud, et immuunrekonstitutsiooni tingimustes on esinenud autoimmuunhäireid (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunne hepatiit). Samas on aeg haiguse puhkemiseni varieeruv ning haigus võib ilmnedagi palju kuid pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

PR intervalli pikenedamine

Lopinaviir/ritonaviir on uuringutes mõnedel tervetel täiskasvanutel näidanud mõõdukat asümptomaatilist PR-intervalli pikendavat toimet. Harva on teatatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemisest lopinaviir/ritonaviiri saavatel patsientidel, kellel on kaasnev struktuuriline südamehaigus või juhtesüsteemi häired või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad PR-intervalli (sh verapamiil või atazanaviir). Kaletra't tuleb sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Koostoimed teiste ravimitega

Kaletra sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis mõlemad on P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Suure tõenäosusega suurendab Kaletra peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel koos Kaletra'ga võib nende ravimite plasmakontsentratsiooni tõus tugevdada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nagu proteaasi inhibiitorid) võivad suurendada ekspositsiooni bedakviliinile, mis võib tõsta bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski. Seega tuleb hoiduda bedakviliini ja lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub siiski üles riskid, tohib bedakviliini koos lopinaviiri/ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitatav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.5 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõtte).

Delamaniidi manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga (nt lopinaviir/ritonaviir) võib suurenda delamaniidi metaboliidi ekspositsioon, mida on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Seetõttu, kui osutub vajalikuks delamaniidi manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga, on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.5 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõtte).

Kolhitsiini ja tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ritonaviir) ravitud patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimite koostoimetest. Samaaegne manustamine kolhitsiiniga on neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kaletra kombinatsioon:

- talafafiiliga, mille näidustuseks on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- riotsiguaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- vorapaksaariga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- fusidiinhappega luu-liigese infektsioonide korral ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- salmeterooliga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- rivaroksabaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kaletra ja atorvastatiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamine on tingimata vajalik, tuleb kasutada atorvastatiini madalaimat annust koos hoolika ohutuse monitoorimisega. Kui Kaletra't kasutatakse samaaegselt rosuvastatiiniga, tuleb ka seda teha ettevaatusega ja kaaluda annuste vähendamist. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, tuleks eelistada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

PDE5 inhibiitorid

Patsientidele, kes saavad Kaletra't, tuleb sildenafili ja talafafiili erektilise düsfunktsiooni raviks määrata erilise ettevaatusega. Nende ravimite koosmanustamine Kaletra'ga oodatavalt tõstab oluliselt nende kontsentratsioone ja võib põhjustada sellega seostatavaid kõrvaltoimeid, nagu hüpotensioon, minestus, nägemishäired ja pikenenud kestusega erektsioon (vt lõik 4.5). Avanafiili või vardenafiili ja lopinaviir/ritonaviiri kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks määratud sildenafili kooskasutamine Kaletra'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eriti ettevaatlik tuleb olla Kaletra ja QT-intervalli pikendava toimega ravimpreparaatide (kloorfeniramiin, kinidiin, erütromütsiin, klaritromütsiin) koosmanustamisel. Samaaegsel manustamisel võib Kaletra suurendada nende ravimite kontsentratsiooni ning selle kaudu tugevdada nende kardiaalset kõrvaltoimeid. Prekliinilistes uuringutes on Kaletra'l täheldatud toimet südamele, seetõttu ei saa välistada Kaletra potentsiaalset toimet südamele (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Kaletra ja rifampitsiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Rifampitsiini kasutamine samaaegselt Kaletra'ga põhjustab lopinaviiri kontsentratsiooni olulist langust ja pärsib märkimisväärselt lopinaviiri ravitoimet. Piisav lopinaviir/ritonaviir'i ravitoime on võimalik saavutada suurema Kaletra annuse manustamisega, kuid see on omakorda seotud kõrgema maksa- ning seedetrakti toksilisusega. Seetõttu peaks koosmanustamist vältima või kasutama ainult äärmise vajaduse korral (vt lõik 4.5).

Kaletra ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide, nt budesoniidi ja triamtsinoolooni samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

Muu

Suukaudset lahust tarvitavaid patsiente, kellel esineb neerukahjustus või kellel on halvenenud võime metaboliseerida propüleenglükooli (näiteks Aasia päritolu inimesed), tuleb jälgida võimalike propüleenglükooli toksiliste sümptomite (näiteks krampide, stuupori, tahhükardia, hüperosmolaarsuse, laktatsidoosi, nefrotoksilisuse ja hemolüüsi) suhtes (vt lõik 4.3).

Kaletra ei ravi HIV-st või AIDS-ist terveks. Ka Kaletra'ga ravitavatel inimestel võivad areneda HIV haiguse ja AIDS-iga seotud infektsioonid ja haigused.

Lisaks propüleenglükoolile sisaldab Kaletra suukaudne lahus ka alkoholi (42 mahu%), mis kujutab endast potentsiaalset ohtu nendele, kes põevad maksahaigust, alkoholismi, epilepsiat, kellel esineb ajutrauma või -haigus, aga ka rasedatele naistele ja lastele. See aine võib modifitseerida või tugevdada ka teiste ravimite toimet. Kui Kaletra suukaudset lahust manustatakse vastavalt annustamissoovitustele, sisaldub ühes annuses kuni 0,8 g fruktoosi. Seetõttu võib ravim olla ebasobiv fruktoosi päriliku talumatuse korral. Üks annus Kaletra suukaudset lahust sisaldab kuni 0,3 g glütserooli. Vaid juhulikul ülemääraste annuste manustamisel võib see põhjustada peavalu ja seedetrakti häireid. Lisaks võivad juhuliku ülemäärase annuse manustamisel põhjustada seedehäireid ka Kaletra suukaudses lahuses sisalduvad polüoksool 40 hüdroniseeritud kastoorõli ja kaalium. Madala kaaliumisisaldusega dieedil patsiente tuleb vastavalt ohtude suhtes hoiatada.

Kaletra suukaudses lahuses sisalduva alkoholi ja propüleenglükooli kogusest tulenev eriline mürgistusrisk

Tervishoiutöötajad peavad olema teadlikud, et Kaletra suukaudne lahus on kõrge kontsentratsiooniga ravim, sisaldades 42,4 mahu% alkoholi ja 15,3 massi% mahus propüleenglükooli. 1 ml Kaletra suukaudset lahust sisaldab 356,3 mg alkoholi ja 152,7 mg propüleenglükooli.

Eriline tähelepanelikkus on vajalik Kaletra annuse täpsel välja arvestamisel, retsepti kirjutamisel, patsiendi informeerimisel ja annustamisjuhiste jagamisel, et vähendada ravimi vale kasutamise ja üleannustamise ohtu. See on eriti tähtis imikute ja väikelaste puhul.

Kõigi lastele manustatavate ravimite, sh Kaletra suukaudse lahuse puhul tuleb arvestada neis sisalduva alkoholi ja propüleenglükooli kogunusega, et vältida nende abiainetega toksilist toimet. Imikuid tuleb hoolikalt jälgida Kaletra suukaudse lahuse toksilisuse nähtude suhtes, mis on järgmised: hüperosmolaalsus koos laktatsidoosiga või ilma, neerutoksilisus, kesknärvisüsteemi (KNS) pidurdus (sh stuupor, kooma ja apnoe), krampid, hüpotoonia, südame rütmihäired ja EKG muutused ning hemolüüs. Turuletulekujärgselt on teatatud eluohtlikest südametoksilisuse (sh täielik atrioventrikulaarne (AV) blokaad, bradükardia ja kardiomiopaatia), laktatsidoosi, ägeda neerupuudulikkuse, KNS pidurduse ja respiratoorsete tüsistuste juhtudest, mis on lõppenud surmaga, peamiselt enneaegsetel vastsündinutel, kes said Kaletra suukaudset lahust (vt lõigud 4.3 ja 4.9).

Laste uuringu leidude põhjal (tähelestatud AUC_{12} väärtused olid ligikaudu 35% ja C_{min} väärtused 75% väiksemad kui täiskasvanutel) võib 14 päeva kuni 3 kuu vanustel imikutel ravimi ekspositsioon olla suboptimaalne, millega kaasneb võimalik ebapiisava viroloogilise supressiooni ja resistentsuse tekke risk (vt lõik 5.2).

Kuna Kaletra suukaudne lahus sisaldab alkoholi, ei ole võimaliku sobimatuse tõttu soovitatav selle kasutamine koos polüuretaanist toitmissondidega.

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 ml-i kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kaletra sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis on mõlemad *in vitro* P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Kaletra samaaegne kasutamine koos peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimpreparaatidega võib põhjustada nende plasmakontsentratsiooni tõusu, ning seetõttu tugevdada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Kliinilises kasutuses olevates kontsentratsioonides ei pärssi Kaletra CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ega CYP1A2 (vt lõik 4.3).

In vivo indutseerib Kaletra iseenda metabolismi ning suurendab mõningate tsütokroom P450 kaudu (sh CYP2C9 ja CYP2C19) ja glükuronisatsiooni teel metaboliseeruvate ravimite biotransformatsiooni. Selle tulemusel võib langeda samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioon ning väheneda nende efektiivsus.

Ravimpreparaadid, mille samaaegne kasutamine on spetsiifiliste koostoimete ulatuslikkuse ja võimalike raskete kõrvaltoimete tõttu vastunäidustatud, on loetletud lõigus 4.3.

Teadaolevad ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimite vahel on toodud allolevas tabelis. Loend ei ole kõikehõlmav ega ulatuslik. Täpset teavet vt iga ravimi omaduste kokkuvõttest.

Koostoimete tabel

Koostoimed Kaletra ja samaaegselt manustatavate ravimite vahel on toodud allolevas tabelis (tõus on märgitud kui “↑”, langus kui “↓”, muutuseta kui “↔”, üks kord ööpäevas kui “QD”, kaks korda ööpäevas kui “BID” ja kolm korda ööpäevas kui “TID”).

Välja arvatud juhul kui on öeldud teisiti, on alltoodud uuringutes kasutatud lopinaviir/ritonaviiri soovitatavat annust (so 400/100 mg kaks korda ööpäevas).

Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi	Toime ravimi kontsentratsioonile AUC, C_{max}, C_{min} geomeetrilise keskmise muutus (%) Koostoime mehhanism	Kliinilised soovitusused Kaletra’ga koosmanustamise kohta
<i>Retroviirusvastased ained</i>		
<i>Nukleosiid/nukleotiid pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</i>		
Stavudiin, Lamivudiin	Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Abakaviir, Zidovudiin	Abakaviir, zidovudiin: kontsentratsioonid võivad langeda, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri suurenenud glükuroniseerimisest.	Abakaviiri ja zidovudiini vähenenud kontsentratsioonide kliiniline tähtsus ei ole teada.
Tenofoviirdisoproksiilfu maraat (DF), 300 mg QD (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile)	Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik. Kõrgemad tenofoviiri kontsentratsioonid võivad tugevdada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sh neerufunktsiooni häireid.

<i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</i>		
Efavirens, 600 mg QD	Lopinaviir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Koosmanustamisel efavirensiga tuleb Kaletra tablettide annus tõsta tasemeni 500/125 mg kaks korda ööpäevas.
Efavirens, 600 mg QD (Lopinaviir/ritonaviir 500/125 mg BID)	Lopinaviir: ↔ (Vastab 400/100 mg BID, manustatuna üksi)	
Nevirapiin, 200 mg BID	Lopinaviir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Koosmanustamisel nevirapiiniga tuleb Kaletra tablettide annus tõsta tasemeni 500/125 mg kaks korda ööpäevas.
Etraviriin (Lopinaviir/ritonaviir tablett 400/100 mg BID)	Etraviriin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Rilpiviriin (Lopinaviir/ritonaviir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpiviriin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Kaletra koosmanustamine rilpiviriiniga põhjustab rilpiviriini plasmakontsentratsiooni tõusu, kuid annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>HIV CCR5 antagonist</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Koosmanustamisel Kaletra'ga 400/100 mg kaks korda ööpäevas tuleb maraviroki annus vähendada tasemeni 150 mg kaks korda ööpäevas.
<i>Integraasi inhibiitor</i>		
Raltegraviir	Raltegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.

<i>Koosmanustamine teiste HIV proteaasi inhibiitoritega (PI)</i>		
Vastavalt kehtivatele ravijuhistele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega üldjuhul soovitatav.		
Fosamprenaviir/ ritonaviir (700/100 mg BID) (Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID) või Fosamprenaviir (1400 mg BID) (Lopinaviir/ritonaviir 533/133 mg BID)	Fosamprenaviir: amprenaviiri kontsentratsioonid vähenevad oluliselt.	Suuremate fosamprenaviiri annuste koosmanustamine (1400 mg BID) Kaletra'ga (533/133 mg BID) eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidele põhjustas kombineeritud ravi korral seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissageduse ja triglütseriidide taseme tõusu ilma virooloogilise efektiivsuse tõusuta, võrrelduna fosamprenaviir/ritonaviiri tavaliste annuste kasutamisega. Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
Indinaviir, 600 mg BID	Indinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 korda C _{max} : ↓ (võrrelduna indinaviir 800 mg TID üksi) Lopinaviir: ↔ (eelnevalt tehtud võrdluse suhtes)	Ohutuse ja efektiivsuse vaatepunktist ei ole sobivaid annuseid selle kombinatsiooni jaoks kindlaks tehtud.
Sakvinaaviir 1000 mg BID	Sakvinaaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Tipranaviir/ritonaviir (500/100 mg BID)	Lopinaviir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
<i>Mao happelisust vähendavad ravimid</i>		
Omeprasool (40 mg QD)	Omeprasool: ↔ Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Ranitidiin (150 mg üksikannus)	Ranitidiin: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
<i>Alfa1-adrenoretseptori antagonist</i>		
Alfusosiin	Alfusosiin: CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt on oodata alfusosiini kontsentratsiooni suurenemist	Kaletra manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest tugevneda võib alfusosiini toksiline toime, sh hüpotensioon.
<i>Analgeetikumid</i>		
Fentanüül	Fentanüül: kõrvaltoimete riski suurenemine (hüpoventilatsioon, sedatsioon) tulenevalt plasmakontsentratsiooni tõusust lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu.	Soovitatav on hoolikalt jälgida kõrvaltoimeid (peamiselt hüpoventilatsioon aga ka sedatsioon) kui fentanüüli manustatakse samaaegselt Kaletra'ga.

<i>Stenokardia ravimid</i>		
Ranolasiin	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata ranolasiini kontsentratsiooni suurenemist.	Kaletra ja ranolasiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Antiarütmikumid</i>		
Amiodaroon, dronedaroon	Amiodaroon ja dronedaroon: kontsentratsioonid võivad tõusta, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra manustamine koos amiodarooni või dronedarooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurenenud.
Digoksiin	Digoksiin: plasmakontsentratsioonid võivad olla tõusnud, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri P-glükoproteiini inhibeerivast toimest. Tõusnud digoksiini tasemed võivad aja jooksul väheneda, kui toimub P-gp indutseerimine.	Juhul kui Kaletra't ja digoksiini manustatakse samaaegselt, on vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline digoksiini kontsentratsioonide monitoorimine. Erilist ettevaatust tuleb rakendada, kui Kaletra't määratakse patsientidele, kes võtavad digoksiini, sest ritonaviiri akuutne P-gp inhibeeriv toime põhjustab oodatavalt digoksiini tasemete märkimisväärset tõusu. Digoksiini võtmise alustamine patsientide poolt, kes võtavad Kaletra't, põhjustab tõenäoliselt oodatust madalamat digoksiini kontsentratsioonide tõusu.
Bepридиil, lidokaiin süsteemselt ja kinidiin	Bepридиil, lidokaiin süsteemselt, kinidiin: lopinaviiri/ritonaviiriga koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid tõusta.	Vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline ravimi kontsentratsioonide monitoorimine
<i>Antibiootikumid</i>		
Klaritromütsiin	Klaritromütsiin: oodatav on mõõdukas klaritromütsiini AUC tõus, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Neerukahjustusega patsientide puhul (CrCL <30 ml/min) tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Ettevaatust tuleb rakendada, kui klaritromütsiini manustatakse koos Kaletra'ga patsientidele, kellel on maksa- või neerufunktsiooni kahjustus.
<i>Vähivastased ained ja kinaasi inhibiitorid</i>		
Abematsikliib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurened kontsentratsioon seerumis.	Abematsikliibi ja Kaletra samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne kasutamine osutub vältimatuks, lugege annuse kohandamise soovitusi abematsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgige abematsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Apalutamiid	<p>Apalutamiid on mõõdukas kuni tugev CYP3A4 indutseerija ning see võib põhjustada lopinaviiri/ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist.</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suureneda apalutamiidi kontsentratsioon seerumis.</p>	<p>Kaletra ekspositsiooni vähenemise tagajärjel ei pruugi virooloogilist paranemist toimuda.</p> <p>Lisaks võib apalutamiidi ja Kaletra samaaegne manustamine põhjustada suurema apalutamiidisalduse tõttu raskeid kõrvaltoimeid, sh krambihooge.</p> <p>Kaletra manustamine koos apalutamiidiga ei ole soovitatav.</p>
<p>Afatiniib</p> <p>(ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas)</p>	<p>Afatiniib:</p> <p>AUC: ↑</p> <p>C_{max}: ↑</p> <p>Suurenemise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast.</p> <p>BCRP (rinnavähi resistentsusvalk/ABCG2) ja P-gp akuutse inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt</p>	<p>Afatiniibi manustamisel koos Kaletra'ga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusel leiate afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.</p>
Tseritiniib	<p>Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suurened tseritiniibi kontsentratsioon seerumis.</p>	<p>Tseritiniibi manustamisel koos Kaletra'ga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusel leiate tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.</p>
<p>Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib, nilotiniib, vinkristiin ja vinblastiin</p>	<p>Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib ja nilotiniib, ning vinkristiin ja vinblastiin:</p> <p>kõrvaltoimete riski suurenemine tulenevalt seerumikontsentratsiooni tõusust lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeeriva toime tõttu.</p>	<p>Soovitatav on järgida nende vähivastaste ainete taluvust.</p>
Enkorafeniib	<p>Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suurened kontsentratsioon seerumis.</p>	<p>Enkorafeniibi manustamine koos Kaletra'ga võib suurendada enkorafeniibi ekspositsiooni, mis võib suurendada toksilisuse riski, sh raskete kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise riski.</p> <p>Enkorafeniibi ja Kaletra samaaegset manustamist tuleb vältida. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid ja Kaletra't peab kasutama, tuleb patsiente nende ohutuse tagamiseks hoolikalt jälgida.</p>

Fostamatiniib	Fostamatiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni suurenemine.	Fostamatiniibi manustamine koos Kaletra'ga võib suurendada fostamatiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni, mis võib põhjustada annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, nt hepatotoksilisust, neutropeeniat, hüpertensiooni või kõhulahtisust. Annuse vähendamise soovitused leiate fostamatiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui sellised kõrvaltoimed peaksid esinema.
Ibrutiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt võib suureneda kontsentratsioon seerumis.	Ibrutiniibi samaaegne manustamine Kaletra'ga võib suurendada ekspositsiooni ibrutiniibile, mis võib suurendada riski toksiliste toimete, sh tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Tuleb hoiduda ibrutiniibi samaaegsest manustamisest Kaletra'ga. Kui oodatav kasu kaalub üles riski ja Kaletra't on tarvis kasutada, tuleb vähendada ibrutiniibi annust 140 mg-ni ja jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse suhtes.
Neratiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suureneda kontsentratsioon seerumis.	Kaletra ja neratiniibi samaaegne manustamine on vastuäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksilisuse tekkevõimaluse tõttu (vt lõik 4.3).
Venetoklaks	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt võib suureneda kontsentratsioon seerumis, mis suurendab tuumori lüüsi sündroomi tekkeriski ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte). Patsientidel, kes on läbinud annuse tiitrimise faasi ja saavad venetoklaksi stabiilseid ööpäevaseid annuseid, tuleb venetoklaksi annust vähendada vähemalt 75% võrra, kui seda kasutatakse koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (annustamisjuhised vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida venetoklaksi toksiliste toimete suhtes.
<i>Verehübimist takistavad ained</i>		
Varfariin	Varfariin: lopinaviiri/ritonaviiriga koosmanustamisel võivad	INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhe) monitoorimine on soovitatav.

	konsentratsioonid olla mõjutatud, tulenevalt CYP2C9 indutseerimisest.	
Rivaroksabaan (Ritonaviir 600 mg kaks korda ööpäevas)	Rivaroksabaan: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja rivaroksabaani samaaegne manustamine võib suurendada rivaroksabaani ekspositsiooni, mis võib suurendada veritsuse tekkeriski. Rivaroksabaani ei ole soovitatav kasutada samaaegselt Kaletra't võtvatel patsientidel (vt lõik 4.4).
Vorapaksaar	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suureneda vorapaksaari kontsentratsioon seerumis.	Vorapaksaari ja Kaletra samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja vorapaksaari ravimi omaduste kokkuvõte).
<i>Krambivastased ained</i>		
Fenütoiin	Fenütoiin: tasakaaluoleku plasmakontsentratsioonid vähenevad mõõdukalt, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerivast toimest. Lopinaviir: konsentratsioonid on vähenenud, tulenevalt fenütoiini CYP3A indutseerivast toimest.	Fenütoiini koosmanustamisel Kaletra'ga tuleb rakendada ettevaatust. Kaletra'ga koosmanustamisel tuleb fenütoiini tasemeid monitoorida. Fenütoiiniga koosmanustamisel, võib vajalik olla Kaletra annuse tõstmine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud.
Karbamasepiin ja Fenobarbitaal	Karbamasepiin: seerumi kontsentratsioonid võivad tõusta, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest. Lopinaviir: konsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt karbamasepiini ja fenobarbitaali CYP3A indutseerivast toimest.	Karbamasepiini või fenobarbitaali koosmanustamisel Kaletra'ga tuleb rakendada ettevaatust. Kaletra'ga koosmanustamisel tuleb karbamasepiini ja fenobarbitaali tasemeid monitoorida. Koosmanustamisel karbamasepiini või fenobarbitaaliga võib olla vajalik Kaletra annuse tõstmine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud.
Lamotrigiin ja Valproaat	Lamotrigiin: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 56% Lamotrigiini glükuroniseerimise indutseerimise tõttu. Valproaat: ↓	Kaletra ja valproehappe või valproaadi koosmanustamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida valproaadi toime vähenemise suhtes. <u>Lamotrigiini säilitusannusena võtavad patsiendid, kes alustavad või lõpetavad ravi Kaletra'ga:</u> vajalikuks võib osutuda lamotrigiini annuse suurendamine Kaletra võtmise alustamisel ja annuse vähendamine Kaletra

		<p>võtmise lõpetamisel. Seetõttu tuleb jälgida lamotrigiini plasmataset, eriti enne ja kahe nädala jooksul pärast Kaletra võtmise alustamist või lõpetamist, et teha kindlaks, kas lamotrigiini annuse kohandamine on vajalik.</p> <p><u>Kaletra't võtavad patsiendid, kes alustavad lamotrigiini võtmist:</u> soovitusliku lamotrigiini annuse järk-järgulise suurendamise kohandamine ei ole vajalik.</p>
<i>Antidepressandid ja anksiolüütikumid</i>		
Trasodooni üksikannus (Ritonaviir, 200 mg BID)	<p>Trasodoon: AUC: ↑ 2,4 korda</p> <p>Trasodooni ja ritonaviiri koosmanustamise järgselt täheldati kõrvaltoimeid: iiveldus, pearinglus, hüpotensioon ja minestus.</p>	<p>On teadmata, kas Kaletra kombinatsioon põhjustab sarnast trasodooni ekspositsiooni tõusu. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega ning kaaluda tuleb trasodooni madalama annuse kasutamist.</p>
<i>Seentevastased ravimid</i>		
Ketokonasool ja Itrakonasool	Ketokonasool, itrakonasool: seerumi kontsentratsioonid võivad tõusta tulenevalt CYP3A inhibeerimisest lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Ketokonasooli ja itrakonasooli kõrgete annuste kasutamist (> 200 mg ööpäevas) ei soovitata.
Vorikonasool	Vorikonasool: kontsentratsioonid võivad langeda.	Vorikonasooli ja ritonaviiri madala annuse (100 mg BID), mis sisaldub Kaletra's, kooskasutamist tuleb vältida, v.a juhul kui kasu-riski suhe õigustab vorikonasooli kasutamist.
<i>Podagravastased ravimid</i>		
Kolhitsiini üksikannus (Ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas)	<p>Kolhitsiin: AUC: 3-kordne ↑ C_{max}: 1,8-kordne ↑ Põhjuseks P-gp ja/või CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.</p>	<p>Kaletra ja kolhitsiini samaaegne manustamine neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel on vastunäidustatud, sest kolhitsiiniga seotud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, nt neuromuskulaarne toksiline toime (sh rabdomüolüüs) võimalus võib suurenedada (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel on soovitatav kolhitsiini annust vähendada või kolhitsiinravi katkestada, kui ravi Kaletra'ga on vajalik. Lugege ka kolhitsiini tooteinfot.</p>
<i>Antihistamiinikumid</i>		
Astemisool Terfenadiin	Seerumi kontsentratsioonid võivad suurenedada, mille põhjuseks on CYP3A	Kaletra ja astemisooli või terfenadiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk nende

	inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	toimeainetega seotud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).
<i>Infektsioonivastased ained</i>		
Fusidiinhape	Fusidiinhape: Kontsentratsioonid võivad tõusta, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja fusidiinhappe samaaegne manustamine dermatoloogilisel näidustusel on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk fusidiinhappiga seotud kõrvaltoimete, eeskätt rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui luu-liigese infektsiooni ravis on samaaegne kasutamine möödapääsmatu, on tungivalt soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine lihaste kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).
<i>Mükobakterite-vastased ravimid</i>		
Bedakviliin (ühekordne annus) (Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas, korduvad annused)	Bedakviliin: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Pikaajalisel manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheldada tugevamini väljendunud toimet bedakviliini plasmakontsentratsioonile CYP3A4 inhibeerimine tõenäoliselt lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski tõttu tuleb hoiduda bedakviliini ja Kaletra kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid, tohib bedakviliini koos Kaletra'ga manustada vaid ettevaatusega. Soovitatav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.4 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).
Delamaniid (100 mg kaks korda ööpäevas) (Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas)	Delamaniid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (delamaniidi aktiivne metaboliit): AUC: ↑ 30% Pikaajalisel koosmanustamisel lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheldada enam väljendunud toimet DM-6705 ekspositsioonile.	Kui vajalikuks osutub delamaniidi manustamine koos Kaletra'ga, siis DM-6705-ga seotud QTc-intervalli pikenemise ohu tõttu on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.4 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).
Rifabutiin, 150 mg QD	Rifabutiin (eelravim ja aktiivne 25-O-desatsetüül-metaboliit): AUC: ↑ 5,7 korda C _{max} : ↑ 3,5 korda	Kaletraga koosmanustamisel on rifabutiini soovitatav annus 150 mg kolm korda nädalas kindlaksmääratud päevadel (näiteks Esmaspäev-Kolmapäev-Reede). Seoses rifabutiini ekspositsiooni eeldatava tõusuga tuleb suurendada järelvalvet rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, sh neutropeenia ja uveiidi osas. Annuse edasine vähendamine 150 mg-ni kaks korda nädalas

		kindlaksmääratud päevadel on soovitatav patsientide korral, kes ei talu annust 150 mg kolm korda nädalas. Tuleb arvestada, et annustamine 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset ekspositsiooni ning see võib põhjustada resistentsuse tekkimise rifamütsiini suhtes ning ravi ebaõnnestumise. Kaletra annuse kohandamine ei ole vajalik.
Rifampitsiin	Lopinaviir: võivad esineda lopinaviiri kontsentratsioonide ulatuslikud langused, tulenevalt rifampitsiini CYP3A indutseerivast toimest.	Kaletra koosmanustamist rifampitsiiniga ei soovitata, sest lopinaviiri tasemete langus võib omakorda oluliselt vähendada lopinaviiri terapeutilist toimet. Kaletra annuse kohandamine tasemeni 400 mg/400 mg (s.o Kaletra 400/100 mg + ritonaviir 300 mg) kaks korda ööpäevas on võimaldanud kompenseerida rifampitsiini CYP 3A4 indutseerivat toimet. Siiski võib sellist annuse kohandamist seostada ALAT/ASAT tõusuga ning seedetrakti häirete sagenemisega. Seetõttu tuleb seda koosmanustamist vältida, v.a juhul kui seda peetakse tingimata vajalikuks. Kui koosmanustamist peetakse vältimatuks, võib manustada Kaletra't annuses 400 mg/400 mg kaks korda ööpäevas koos rifampitsiiniga hoolika ohutuse ja ravimi terapeutilise monitoorimisega. Kaletra annust võib ülestiitrida ainult kui rifampitsiini võtmist on alustatud (vt lõik 4.4).
<i>Antipsühhootikumid</i>		
Lurasidoon	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist.	Kaletra ja lurasidooni samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Pimosiid	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata pimosiidi kontsentratsiooni suurenemist.	Kaletra ja pimosiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada riski tõsiste hematoloogiliste kõrvalekallete või teiste selle toimeaine tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.3).
Kvetiapiin	Lopinaviir/ritonaviiri CYP3A'd inhibeeriva toime tõttu on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide suurenemist.	Kaletra ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada kvetiapiini toksilist toimet.
<i>Bensodiasepiinid</i>		

Midasolaam	Suukaudselt manustatav midasolaam: AUC: ↑ 13 korda Parenteraalselt manustatav midasolaam: AUC: ↑ 4 korda Tuleneb lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra't ei tohi manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3), samas kui parenteraalse midasolaami koosmanustamisel Kaletra'ga tuleb rakendada ettevaatust. Kui Kaletra't manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi üksuses (IRÜ) või sarnastes tingimustes, mis võimaldavad hoolikat kliinilist monitoorimist ja sobivat meditsiinilist toetust respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui midasolaami üksikannus.
<i>Beeta2-adrenoretseptori antagonist (pikatoimeline)</i>		
Salmeterool	Salmeterool: On oodata kontsentratsiooni suurenemist, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Kombinatsiooni toime tagajärjel võib suurenda risk salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenedamine, palpitatsioonid ja siinustahhükardia. Seetõttu ei ole Kaletra't soovitatav manustada koos salmeterooliga (vt lõik 4.4).
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
Felodipiin, nifedipiin ja nikardipiin	Felodipiin, nifedipiin, nikardipiin: kontsentratsioonid võivad tõusta, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kui neid ravimeid manustatakse koos Kaletra'ga, on soovitatav terapeutiliste toimete ja kõrvaltoimete kliiniline monitoorimine.
<i>Kortikosteroidid</i>		
Deksametasoon	Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad langeda, tulenevalt deksametasooni CYP3A inhibeerivast toimest.	Kui seda ravimit manustatakse koos Kaletra'ga, on vajalik viirusvastase toime tõhususe kliiniline monitoorimine.
Inhaleeritav, süstitav või intranasaalne flutikasoonpropionaat, budesoniid, triamtsinoloon	Flutikasoonpropionaat, 50 µg intranasaalselt 4 korda ööpäevas: plasmakontsentratsioonid ↑ kortisooli tasemed ↓ 86%	Kui flutikasoonpropionaati inhaleeritakse, on oodata tugevamat toimet. Ritonaviiri ja intranasaalselt või inhaleeritavat flutikasoonpropionaati manustatavatel patsientidel on täheldatud kortikosteroidide süsteemseid toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste pärssimist; need võivad samuti tekkida teiste kortikosteroididega, mis metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A kaudu, nt budesoniid ja triamtsinoloon. Seetõttu ei ole

		Kaletra ja nende glükokortikoidide koosmanustamine soovitatav, v.a juhul kui ravist saadav kasu ületab kortikoidide süsteemsete toimete tekkeriski (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda glükokortikoidi annuse vähendamist koos hoolika paiksete ja süsteemsete toimete monitoorimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veelgi enam, ravi lõpetamisel tuleb glükokortikoidide annuste astmelist vähendamist viia läbi pikema ajavahemiku jooksul.
<i>Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid</i>		
Avanafiil (ritonaviir 600 mg kaks korda ööpäevas)	Avanafiil: AUC: ↑ 13 korda Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	<u>Avanafiili kasutamine koos Kaletra'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</u>
Tadalafiil	Tadalafiil: AUC: ↑ 2 korda Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A4 inhibeerivast toimest.	<u>Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks:</u> Kaletra manustamine koos sildenafiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kaletra manustamine koos tadalafiiliga ei ole soovitatav.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 korda Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	<u>Erektsioonihäirete korral:</u> Sildenafil või tadalafiil tuleb määrata Kaletra't võtvatele patsientidele erilise ettevaatusega, koos ulatuslikuma kõrvaltoimete monitoorimisega, sh hüpotensioon, minestus, muutused nägemises ja pikenenud erektsiooniaeg (vt lõik 4.4). Kaletra'ga koosmanustamisel ei tohi sildenafili annused ületada 25 mg 48 tunni jooksul ja tadalafiili annused 10 mg iga 72 tunni jooksul.
Vardenafiil	Vardenafiil: AUC: ↑ 49 korda Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Vardenafiili kasutamine koos Kaletra'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Tungaltera alkaloidid</i>		
Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Seerumi kontsentratsioonid võivad suurenedada tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra ja tungaltera alkaloidide samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada ägedat tungalteramürgistust, kaasa arvatud vasospasm ja isheemia (vt lõik 4.3).
<i>Seedetrakti motiilsust suurendavad ained</i>		

Tsisapriid	Seerumi kontsentratsioonid võivad suureneada tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra ja tsisapriidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada riski selle toimeaine poolt põhjustatud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).
<i>HCV otsese toimega viirusvastased ained</i>		
Elbasviir/grasopreviir (50/200 mg QD)	Elbasviir: AUC: ↑ 2,71 korda C _{max} : ↑ 1,87 korda C ₂₄ : ↑ 3,58 korda Grasopreviir: AUC: ↑ 11,86 korda C _{max} : ↑ 6,31 korda C ₂₄ : ↑ 20,70 korda (erinevate mehhanismide kombinatsioon, kaasa arvatud CYP3A inhibeerimine) Lopinaviir: ↔	Kaletra ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/pibrentasviir	Seerumi kontsentratsioon võib suureneada P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav ALAT tõusu suurenenud tekkeriski tõttu seoses glekapreviiri ekspositsiooni tõusuga.
Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir + dasabuviir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID	Ombitasviir: ↔ Paritapreviir: AUC: ↑ 2,17 korda C _{max} : ↑ 2,04 korda C _{trough} : ↑ 2,36 korda (CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimine) Dasabuviir: ↔ Lopinaviir: ↔	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud. Lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg manustati QD koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriga, koos dasabuviiriga või ilma. Mõju otsese toimega viirusvastastele ainetele (<i>direct-acting antiviral agents</i> , DAA) ja lopinaviirile oli sarnane sellega, mida täheldati lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg manustamisel BID (vt lõik 4.3).
Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir (25/150/100 mg QD) Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID	Ombitasviir: ↔ Paritapreviir: AUC: ↑ 6,10 korda C _{max} : ↑ 4,76 korda C _{trough} : ↑ 12,33 korda (CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimine) Lopinaviir: ↔	

Sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir	Sofosbuviiiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri seerumi kontsentratsioonid võivad suureneda P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B1/3 inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt. Ent ainult voksilapreviiri ekspositsiooni tõus on kliiniliselt oluline.	Kaletra ja sofosbuviiiri/ velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegne manustamine ei ole soovitav.
<i>HCV proteaasi inhibiitorid</i>		
Simepreviir 200 mg ööpäevas (ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas)	Simepreviir: AUC: ↑ 7,2 korda C _{max} : ↑ 4,7 korda C _{min} : ↑ 14,4 korda	Kaletra manustamine koos simepreviiriga ei ole soovitatav.
<i>Taimsed ravimid</i>		
Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt liht- naistepuna CYP3A indutseerivast toimest.	Taimseid ravimeid, mis sisaldavad liht-naistepuna, ei tohi kombineerida lopinaviiri ja ritonaviiriga. Kui patsient juba võtab liht-naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada ja võimalusel määrata viiruse kontsentratsioone. Lopinaviiri ja ritonaviiri tasemed võivad liht-naistepuna võtmise lõpetamisel tõusta. Võib olla vajalik Kaletra annuse kohandamine Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädala jooksul pärast liht-naistepunaga ravi lõpetamist (vt lõik 4.3). Seetõttu saab Kaletra võtmist alustada ohutult 2 nädalat pärast liht-naistepuna võtmise lõpetamist.
<i>Immuunsupressandid</i>		
Tsüklosporiin, Sirolimus (rapamütsiin), ja Takroliimus	Tsüklosporiin, sirolimus (rapamütsiin), takroliimus: Kontsentratsioonid võivad tõusta tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kuni ajani mil nende preparaatide plasmatasemed stabiliseeruvad, on soovitav sagedasem terapeutiline kontsentratsiooni monitoorimine.
<i>Lipiidide sisaldust langetavad ained</i>		
Lovastatiin ja Simvastatiin	Lovastatiin, simvastatiin: märkimisväärselt tõusnud plasmakontsentratsioonid, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite suuremad kontsentratsioonid võivad tekitada müopaatiat, sh rabdomüolüüsi, on nende ainete kombineerimine Kaletra'ga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

<i>Lipiidisisaldust muutvad ained</i>		
Lomitapiid	CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi ekspositsiooni: tugevad inhibiitorid suurendavad ekspositsiooni ligikaudu 27-kordselt. Kuna lopinaviir/ritonaviir inhibeerivad CYP3A-d, on oodata lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist.	Kaletra samaaegne kasutamine lomitapiidiga on vastunäidustatud (vt lomitapiidi ravimiteave) (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin	Atorvastatiin: AUC: ↑ 5,9 korda C _{max} : ↑ 4,7 korda Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra ja atorvastatiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamist peetakse tingimata vajalikuks, peaks manustama atorvastatiini madalaimat annust ning ohutust hoolikalt monitoorima (vt lõik 4.4).
Rosuvastatiin, 20 mg QD	Rosuvastatiin: AUC: ↑ 2 korda C _{max} : ↑ 5 korda Kuigi rosuvastatiin metaboliseerub vähesel määral CYP3A4 kaudu, täheldati selle plasmakontsentratsioonide tõusu. Selle toime mehhanism võib tuleneda transportvalkude inhibeerimisest.	Kaletra manustamisel koos rosuvastatiiniga tuleb rakendada ettevaatust ning kaaluda väiksemate annuste manustamist (vt lõik 4.4).
Fluvastatiin või Pravastatiin	Fluvastatiin, pravastatiin: Ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid. Pravastatiin ei metaboliseeru CYP450 kaudu. Fluvastatiin metaboliseerub osaliselt CYP2C9 kaudu.	Kui on näidustatud ravi HMG-CoA inhibiitoriga, on soovitatav fluvastatiini või pravastatiini kasutamine.
<i>Opioidid</i>		
Buprenorfiin, 16 mg QD	Buprenorfiin: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Metadoon	Metadoon: ↓	Soovitatav on metadooni plasmakontsentratsioonide monitoorimine.
<i>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid</i>		
Etünnüülöstradiool	Etünnüülöstradiool: ↓	Juhul kui Kaletra't manustatakse koos rasestumisvastaste ainetega, mis sisaldavad etünnüülöstradioli (ükskõik millises ravimvormis on kontratseptiiv, nt suukaudne või plaaster), peab kasutama täiendavaid kontratseptiivseid meetodeid.

<i>Suitsetamise lõpetamise abivahendid</i>		
Bupropioon	Bupropioon ja selle aktiivne metaboliit, hüdroksübupropioon: AUC ja C _{max} ↓ ~50% See toime võib tuleneda bupropiooni metabolismi indutseerimisest.	Kui Kaletra koosmanustamist bupropiooniga peetakse vältimatuks, tuleb seda teha hoolika bupropiooni efektiivsuse kliinilise monitoorimisega, ilma soovitatavat annust ületamata, vaatamata täheldatavale indutseerimisele.
<i>Kilpnäärme hormoonasendusravi</i>		
Levotüroksiin	Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis viitavad ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatide võimalikule koostoimele levotüroksiiniga.	Patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, tuleb jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset vähemalt esimesel kuul pärast lopinaviir/ritonaviiriga ravi alustamist ja/või lõpetamist.
<i>Vasodilataatorid</i>		
Bosentaan	Lopinaviir/ritonaviir: CYP3A4 indutseerimise tõttu bosentaani poolt võib väheneda lopinaviir/ritonaviiri kontsentratsioon plasmas. Bosentaan: AUC: 5-kordne ↑ C _{max} : 6-kordne ↑ Algne bosentaani C _{min} : ligikaudu 48-kordne ↑, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Kaletra manustamisel koos bosentaaniga tuleb rakendada ettevaatust. Kaletra samaaegsel manustamisel <u>bosentaaniga</u> tuleb jälgida HIV ravi efektiivsust ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida bosentaani toksilisuse suhtes, eeskätt koos manustamise esimese nädala jooksul.
Riotsiguaat	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suurendada riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis.	Riotsiguaadi ja Kaletra samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja riotsiguaadi ravimi omaduste kokkuvõte).
<i>Teised ravimid</i>		
Tuginedes teadaolevatele ainevahetusprofiilidele, ei ole kliiniliselt olulised koostoimed oodatavad Kaletra ja dapsooni, trimetoprimi/sulfametoksasooli, asitromüsiini või flukonasooli puhul.		

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Otsustades kasutada retroviirusvastaseid aineid HIV infektsiooni raviks rasedatel naistel ning sellest tulenevalt HIV vertikaalse ülekandumise riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta loomkatsete andmeid ning kliinilist kogemust rasedatel, et iseloomustada ravi ohutust lootele.

Lopinaviiri/ritonaviiri toimet raseduse ajal hinnati rohkem kui 3000 naisel, sh rohkem kui 1000-l esimese trimestri jooksul.

Jaanuaris 1989 asutatud retroviirusvastaste ravimite rasedusregistri (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) alusel läbi viidud turustamisjärgse vaatluse käigus, milles kasutati enam kui 1000 Kaletra't raseduse esimese trimestri jooksul kasutanud naise andmeid, ei täheldatud sünnidefektide suurenenud tekkeriski. Sünnidefektide esinemissagedus pärast ükskõik millisel trimestril toimunud kokkupuudet lopinaviiriga on võrreldav üldpopulatsioonis täheldatud esinemissagedusega. Tavapärasele etioloogiale viitavat sünnidefektide mustrit ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Mainitud andmete alusel on väärarengute tekkerisk inimestel ebatõenäoline. Lopinaviiri võib raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Rottidel teostatud uuringud näitasid, et lopinaviir eritub rinnapiima. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Üldreeglina on soovitatav, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Loomkatsed ei ole näidanud toimet fertiilsusele. Lopinaviiri/ritonaviiri toime kohta inimeste viljakusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiente tuleb informeerida, et Kaletra-ravi ajal on teatatud iivelduse tekkimisest (vt lõik 4.8).

Kaletra suukaudne lahus sisaldab ligikaudu 42 mahu% alkoholi.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofili kokkuvõte

Kaletra ohutust on II-IV faasi kliinilistes uuringutes hinnatud rohkem kui 2600-l patsiendil, kellest üle 700-l oli kasutatav annus 800/200 mg (6 kapslit või 4 tabletti) üks kord ööpäevas. Lisaks nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritele (NRTId) kasutati mõnedes uuringutes Kaletra't koos efavirensi või nevirapiiniga.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes olid kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia. Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine võivad ilmneda ravi alguses, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia aga ravi lõpus. Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestas enneaegselt ravi 7% II-IV faasi uuringutes osalenud patsientidest.

On oluline märkida, et Kaletra'ga ravitud patsientidel on esinenud pankreatiiti, sealhulgas ka neil, kel kujunes hüpertriglütserideemia. Lisaks sellele esines harvadel juhtudel Kaletra-ravi käigus PR-intervalli pikenemist (vt lõik 4.4).

b. Kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus ja turustamisjärgse kogemuse põhjal teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel ja lastel:

Järgnevatest juhtudest on teavitatud kui kõrvaltoimetest. Sagedus hõlmab kõiki esinenud mõõduka kuni raske raskusastmega kõrvaltoimeid, hoolimata individuaalsetest põhjuse hinnangutest. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Täiskasvanud patsientidel kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt avaldunud kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon
	Sage	Alumiste hingamisteede infektsioon, naha infektsioonid, sh tselluliit, follikuliit ja furunkul
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus, sh urtikaaria ja angioödeem
	Aeg-ajalt	Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Hüpogonadism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Vere glükoositaseme häired, sh suhkurtõbi, hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine
	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, söögiisu suurenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus
	Aeg-ajalt	Ebatavalised unenäod, libiido langus
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu (sh migreen), neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), pearinglus, unetus
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne sündmus, konvulsioon, düsgeusia, ageusia, treemor
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäire
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus, peapööritus
Südame häired	Aeg-ajalt	Ateroskleroos nagu müokardi infarkt, atrioventrikulaarne blokaad, trikuspidaalklapi puudulikkus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon,
	Aeg-ajalt	Süvaveenitromboos
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus
	Sage	Pankreatiit ¹ , oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, gastroenteriit ja koliit, kõhuvalu (üla- ja alakõhus), kõhupuhitus, düspepsia, hemorroidid, flatulents
	Aeg-ajalt	Mao-soole veritsus, sh mao-soole haavandid, duodeniit, gastriit ja rektaalne veritsus, stomatiit ja suuhaavandid, roojapidamatus, kõhukinnisus, suu kuivus

Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit, sh ASAT, ALAT ja GGT aktiivsuse tõus
	Aeg-ajalt	Kollatõbi, maksasteatoos, hepatomegalia, kolangiit, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, sh makulopapuloosne lööve, dermatiit/lööve, sh ekseem ja seborroiline dermatiit, öine liighigistamine, kihelus
	Aeg-ajalt	Alopeetsia, kapillariit, vaskuliit
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia, lihaskoe valu, sh liigesevalu ja seljavalu, lihaste häired nagu nõrkus ja spasmid
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, osteonekroos
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Vähenenud kreatiniini kliirens, nefriit, hematuuria
	Teadmata	Nefrolitiaas
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Erektsioonihäire, menstruaalhäire, amenorröa, menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, sh asteenia

¹ Vt lõik 4.4: lipiidide taseme tõus ja pankreatiit.

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalselt manustatavat flutikasoonpropionaati saavatel patsientidel on täheldatud Cushingi sündroomi; see peaks ilmnema ka teiste P450 3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide, nt budesoniidi kasutamisel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Seoses proteaasi inhibiitoritega, eriti kombinatsioonis nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoritega, on teatatud kreatiinfosfokinaasi (KFK) taseme tõusust, müalgia, müosiidist ja harva rabdomüolüüsist.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombinatsioonravi alguses tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike infektsioonide suhtes. Samuti on teatatud autoimmuunhäiretest (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunne hepatiit). Samas on aeg haiguse puhkemiseni varieeruv ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega saanud retroviirusvastast kombinatsioonravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus on teadmata (vt. lõik 4.4).

d. Lapsed

14 päeva vanuste ja vanemate lastel puhul on ohutusprofiil olemuselt sarnane täiskasvanute puhul kehtivaga (vt Tabel lõigus b).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Praeguseks on andmeid Kaletra üleannustamise kohta inimestel vähe.

On teatatud üleannustamisest Kaletra suukaudse lahusega (sh surmaga lõppenud juhud). Seoses tahtmatu üleannustamisega on teatatud järgmistest tüsistustest enneaegsetel vastsündinutel: täielik atriiventrikulaarne blokaad, kardiomüopaatia, laktatsidoos ja äge neerupuudulikkus.

Koertel täheldatud kliinilised nähud olid: suurenenud süljeeritus, oksendamine ja kõhulahtisus/väljaheite muutused. Hiirtel, rottidel ja koertel täheldatud toksilisussümptomiteks olid aktiivsuse langus, ataksia, kõhnumine, dehüdratsioon ja treemor.

Kaletra üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. Kaletra üleannustamise ravi seisneb üldistes toetavates meetmetes, sealhulgas tuleb jälgida elulisi funktsioone ning patsiendi kliinilist seisundit. Vajadusel võib imendumata toimeaine elimineerimiseks kutsuda esile oksendamist või teostada maoloputust. Samuti võib imendumata toimeaine elimineerimiseks manustada aktiveeritud sütt. Kuna Kaletra seondub suures ulatuses proteiinidega, on tema oluline eritumine dialüüsil vähetõenäoline.

Siiski on Kaletra suukaudse lahuse üleannustamisel võimalik dialüüsi abil eemaldada organismist alkoholi ja propüleenglükooli.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC kood: J05AR10.

Toimemehhanism

Kaletra viirusvastase toime tagab lopinaviir. Lopinaviir on HIV-1 ja HIV-2 proteaaside inhibiitor. HIV proteaaside inhibeerimise tulemusel takistatakse polüproteiini *gag-pol* lahtilõikamist, mistõttu tekib ebaküps, mitte-infektsioosne viirus.

Toimed elektrokardiogrammile

QTcF intervalli hinnati randomiseeritud, platseebo-kontrollitud ja aktiivses (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) risturingus 39-l tervel täiskasvanul kolmandal uuringupäeval kaheistkümnepäevase jooksul teostatud kümne mõõtmise käigus. Maksimaalsed keskmised (95%-lise ülemise usalduspiiriga) QTcF erinevused olid platseeboga võrreldes 3,6 (6,3) lopinaviir/ritonaviiril 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 13,1 (15,8) terapeutilist annust ületava 800/200 mg kaks korda ööpäevas puhul. Kõrge annuse lopinaviir/ritonaviiri (800/200 mg kaks korda ööpäevas) esilekutsutud QRS intervalli pikenemine 6 millisekundilt 9,5 millisekundile põhjustab QT pikenemist. Need kaks režiimi põhjustasid kolmandal uuringupäeval 1,5 ja 3 korda kõrgemat ravimi ekspositsiooni, kui on täheldatud soovitatud raviskeemi, lopinaviir/ritonaviir üks või kaks korda ööpäevas, järginutel tasakaalukontsentratsiooni tingimustes. Mitte ühelgi uuringus osalenul ei esinenud, võrreldes algtasemega, QTcF intervalli ≥ 60 ms pikenemist, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus lopinaviir/ritonaviiri saanud patsientidel ilmnis kolmandal uuringupäeval PR intervalli mõõdukas pikenemine. Keskmine PR muutus algtasemega võrreldes oli 11,6...24,4 ms 12 tunni jooksul pärast manustamist. Maksimaalne PR intervall oli 286 ms, ning ei täheldatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemist (vt lõik 4.4).

Viirusvastane aktiivsus *in vitro*

Lopinaviiri *in vitro* viirusvastast toimet laboratoorsete HIV tüvede suhtes uuriti ägedalt infitseeritud lümfoblastilise rea rakkudel ning kliiniliste HIV tüvede suhtes perifeerses verest pärit lümfotsüütidel. Lopinaviiri keskmine IC₅₀ viie erineva laboratoorse HIV-1 tüve vastu oli inimese seerumi puudumisel 19 nM. MT4 rakkudes paikneva HIV-1_{IIIb} tüve vastu oli lopinaviiri keskmine IC₅₀ inimese seerumi puudumisel 17 nM ning 50% inimese seerumi juuresolekul 102 nM. Erinevate HIV-1 kliiniliste isolaatide suhtes oli lopinaviiri keskmine IC₅₀ inimese seerumi puudumisel 6,5 nM.

Resistentsus

In vitro resistentsuse valik

In vitro on välja selekteeritud HIV-1 isolaate, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes on vähenenud. HIV-1 on *in vitro* kultiveeritud koos lopinaviiriga ning lopinaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga sellistes kontsentratsioonides, mis jäljendavad Kaletra-ravi ajal esinevat plasmakontsentratsioonihete vahemikku. Kultuuridest isoleeritud viiruste geno- ja fenotüüpide analüüsil leiti, et ritonaviiri selliste kontsentratsioonihete juures ei mõjuta lopinaviir-resistentsete viirustüvede selekteerumist mõõdetaval määral. Kokkuvõtteks näitas *in vitro* fenotüüpide iseloomustamine ristuva resistentsuse esinemist lopinaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite vahel. Seega korreleerub viiruse tundlikkuse vähenemine lopinaviiri suhtes täielikult tundlikkuse vähenemisega ritonaviiri ja indinaviiri suhtes; täielikku korrelatsiooni ei esine aga lopinaviiri ning amprenaviri, sakvinaviiri ja nelfinaviiri tundlikkuse vähenemise osas.

Resistentsuse analüüs patsientidel, kes ei ole varem retroviirusvastast (ARV) ravi saanud

Kliiniliste uuringute käigus, kus analüüsiti piiratud hulka isolaate, ei tuvastatud retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel resistentsuse valikut lopinaviiri suhtes ilma olulise resistentsuseta proteaasi inhibiitori suhtes algtasemel. Vaata pikemalt kliiniliste uuringute detailset kirjeldust.

Resistentsuse analüüs proteaasi inhibiitoriga (PI) ravitud patsientidel

Lopinaviir-resistentsuse valimit patsientide hulgas, kellel eelnev ravi proteaasi inhibiitoriga ei olnud tulemust andnud, iseloomustati, analüüsides pikaajalisi isolaate 19-lt proteaasi inhibiitoritega ravitud patsiendilt kahest II faasi uuringust ja ühest III faasi uuringust, kellel oli kas puudulik viroloogiline supressioon või kellel esines viirusinfektsiooni taasteke pärast esialgset reageerimist Kaletra-ravile ning kellel täheldati täiendavat *in vitro* resistentsust, kui testide väärtusi võrreldi enne ravi ja pärast infektsiooni taasteket (viimast defineeriti kui uue mutatsiooni ilmnemist või kahekordset muutust fenotüübi tundlikkuses lopinaviiri suhtes). Täiendav resistentsus tekkis kõige sagedamini patsientidel, kellelt enne ravi isoleeritud viirustel esines mitmeid proteaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone, kuid tundlikkus lopinaviiri suhtes oli enne ravi vähenenud < 40 korda. Kõige sagedamini ilmnesisid mutatsioonid V82A, I54V ja M46I. Täheldati ka mutatsioone L33F, I50V ja V32I koos mutatsiooniga I47V/A. 19-ne isolaadi IC₅₀ oli võrreldes enne ravi täheldatuga suurenenud 4,3 korda (6,2-kordsest 43-kordseks, võrreldes metsikut tüüpi viirusega).

Genotüübilised iseärasused korreleeruvad teiste proteaasi inhibiitorite abil välja selekteeritud viiruste fenotüübis ilmneva tundlikkuse nõrgenemisena lopinaviiri suhtes. Uuriti lopinaviiri viirusvastast toimet *in vitro* 112 kliinilisel isolaadil, mis olid võetud patsientidelt, kelle puhul ravi ühe või mitme proteaasi inhibiitoriga oli ebaõnnestunud. Sellest paneelist olid HIV-proteaasis toimunud mutatsioonidest seotud *in vitro* tundlikkuse langusega lopinaviiri suhtes järgmised mutatsioonid: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ja L90M. Lopinaviiri keskmine EC₅₀ erinevate tüvede vastu, millel esines 0...3, 4...5, 6...7 ja 8...10 mutatsiooni ülalmainitud aminohappelistes positsioonides, oli vastavalt 0,8; 2,7; 13,5; ja 44 korda kõrgem kui EC₅₀ HIV algviirustüvede vastu. Kõigil 16 viirusel, millel esines enam kui 20-kordne tundlikkuse muutus, olid toimunud mutatsioonid positsioonides 10, 54, 63 pluss 82 ja/või 84. Lisaks sellele kandsid nad

keskmiselt 3 mutatsiooni aminohapete positsioonides 20, 24, 46, 53, 71 ja 90. Lisaks ülalkirjeldatud mutatsioonidele on pärast infektsiooni taasteket Kaletra-ravi saavatelt patsientidelt (keda eelnevalt raviti proteaasi inhibiitoritega) isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli langenud, täheldatud ka mutatsioone V32I ja I47A ja Kaletra-ravi saavatelt patsientidelt isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli langenud, mutatsioone I47A ja L76V.

Järeldused teatud kindlate mutatsioonide või mutatsioonimustrite tähtsuse kohta võivad muutuda täiendavate andmete saamisel ning resistentsustestide tulemuste analüüsimisel on soovitatav alati tutvuda kehtivate resistentsuse tõlgendamise süsteemidega.

Kaletra viirusvastane aktiivsus patsientidel, kellel ravi proteaasi inhibiitoritega ebaõnnestus
In vitro viiruse algse geno- ja fenotüübi alusel hinnati lopinaviir-tundlikkuse vähenemise kliinilise tähenduse välja selgitamiseks 56 patsiendil, kellel varem oli ravi mitme proteaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud, virooloogilist reageerimist Kaletra-ravile. Lopinaviiri EC₅₀ väärtus 56 erineva algse viirustüve suhtes varieerus ulatuslikult võrreldes EC₅₀ väärtusega metsikut tüüpi HIV suhtes – nende omavaheline suhe kõikus vahemikus 0,6...96-korda. 48-nädalase kombineeritud Kaletra-, efavirens- ja nukleosiidse pöördtranskriptaasravi järel täheldati HIV RNA koopiaid ≤ 400 koopia/ml patsientidel järgmiselt: 93% (25/27) patsientidest lopinaviir-tundlikkuse vähenemine algväärtusest < 10 korra, 73% (11/15) 10...40 korda, ja 25% (2/8) > 40 korra. Lisaks sellele täheldati virooloogilist reageerimist 91% (21/23) patsientidel, kelle vähenenud *in vitro* lopinaviir-tundlikkusega viirustüve proteaasis oli 0...5 ülalkirjeldatud mutatsiooni, 71% (15/21), kel oli 6...7 mutatsiooni ning 33% (2/6) 8...10 mutatsiooniga tüve puhul.

Kuna need patsiendid ei olnud varem saanud ravi Kaletra ega efavirensiga, võib osa viirusvastasest toimest omistada efavirensile, eriti nende patsientide puhul, kellel oli tegemist lopinaviiri suhtes tugevalt resistentsete viirustüvedega. Uuringus ei olnud kontrollrühma, kus oleks kombinatsioonist puudunud Kaletra.

Ristuv resistentsus

Teiste proteaasi inhibiitorite toime eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidelt isoleeritud viirustesse, millel tekkis täiendav resistentsus lopinaviiri suhtes pärast Kaletra-ravi: Ristuva resistentsuse olemasolu teiste proteaasi inhibiitorite suhtes analüüsiti 18-lt eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsiendilt (kellel viirusinfektsioon tekkis uuesti) isoleeritud viirusel, mille resistentsuse areng ilmnes kolmes Kaletra II faasi uuringus ja ühes Kaletra III faasi uuringus. Nende 18-ne isolaadi puhul oli lopinaviiri keskmine IC₅₀ vastavalt 6,9-kordne (enne ravi) ja 63-kordne (taastekkinud infektsioonide puhul), võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Üldiselt uuesti tekkinud infektsioonide korral isoleeritud viirused kas säilitasid oma esialgse ristuva resistentsuse või arenes neil märkimisväärne ristuv resistentsus indinaviiri, sakvinaviiri ja atasanaviiri suhtes. Täheldati ka amprenaviiri toime tagasihoidlikku nõrgenemist – keskmine IC₅₀ suurenes vastavalt 3,7 (enne ravi) kuni 8 korda (taastekkinud infektsioonide puhul isoleeritud viirustel). Enne ravi isoleeritud viirused säilitasid oma tundlikkuse tipranaviiri suhtes – keskmine IC₅₀ suurenes vastavalt 1,9 korda (enne ravi isoleeritud viirustel) ja 1,8 korda (taastekkinud infektsioonide puhul isoleeritud viirustel), võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Täiendava info saamiseks tipranaviiri kasutamise kohta lopinaviir-resistentsete HIV-1 infektsioonide ravis, sealhulgas eeldatavalt tundlike viiruste genotüüpide kohta, vt Aptivus'e ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kliinilised tulemused

Kaletra toimet (kombineeritud teiste retroviirusvastaste preparaatidega) bioloogilistele markeritele (HIV RNA tasemele plasmas ja CD4+ T-rakkude arvule) on uuritud 48 kuni 360-nädalase kestusega kontrollitud kliinilistes Kaletra-uuringutes.

Kasutamine täiskasvanutel

Patsiendid, kes pole retroviirusvastast ravi varem saanud

Uuring M98-863 oli randomiseeritud, topelt-pime uuring 653-l varasemat retroviirusvastast ravi mitte-saanud patsiendil, milles uuritavaks ravimiks oli Kaletra (400/100 mg kaks korda ööpäevas) ja

võrdlusravimiks nelfinaviir (750 mg kolm korda ööpäevas) koos stavudiini ja lamivudiiniga. Keskmine CD4+ T-rakkude algtase oli 259 rakku/mm³ (vahemikus 2...949 rakku/mm³) ja keskmine HIV-1 RNA algtase plasmas oli 4,9 log₁₀ koopiat/ml (vahemikus 2,6...6,8 log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 1

48. nädala tulemused: uuring M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinaviir (N=327)
HIV RNA < 400 koopiat/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 koopiat/ml*†	67%	52%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	207	195

* ravikavatsuse alusel teostatud (ITT) analüüsid, kus puuduvate andmetega patsiente käsitletakse viroloogiliste ebaõnnestumistena

† p<0,001

113 nelfinaviiriga ja 74 lopinaviir/ritonaviiir-kombinatsiooniga ravitud patsiendi puhul oli HIV RNA tase üle 400 koopiat/ml ravi vältel 48. nädalast 96. nädalani. Resistentsuse uuringuteks õnnestus neist viirus isoleerida ja amplifitseerida 96-l nelfinaviiri saanud patsiendil ja 51-l lopinaviiri/ritonaviiiri saanud patsiendil. Resistentsust nelfinaviiri suhtes, mida määratleti proteaaside D30N või L90M mutatsioonide olemasolu järgi, täheldati 41/96 (43%) patsientidest. Resistentsust lopinaviiri suhtes, mida määratleti kõigi proteaaside primaarse või aktiivtsentri mutatsioonide olemasolu järgi (vt eespool), täheldati 0/51 (0%) patsientidest. Resistentsuse puudumist lopinaviiri suhtes kinnitasid ka fenotüübi analüüsid.

Kestvat viroloogilist paranemist on Kaletra puhul (kombineeritult nukleosiidse/nukleotiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega) täheldatud ka ühes väikeseulatuslikus II-faasi uuringus (M97-720) 360-nädalase ravi kestel. Uuringus raviti algselt Kaletra'ga sadat patsienti (sealhulgas sai 51 patsienti 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 49 patsienti kas 200/100 mg kaks korda ööpäevas või 400/200 mg kaks korda ööpäevas). Kõik patsiendid viidi üle avatud uuringule Kaletra annusega 400/100 mg kaks korda ööpäevas 48. ja 72. nädala vahel. Kolmkümmend üheksa patsienti (39%) katkestasid uuringu, sh 16 katkestasid kõrvaltoimete tõttu (16%), millest üks oli seotud surmaga. Uuringu lõpetas kuuskümmend üks patsienti (35 patsienti said soovitud annust 400/100 mg kaks korda ööpäevas kogu uuringu jooksul).

Tabel 2

360. nädala tulemused: uuring M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 koopiat/ml	61%
HIV RNA < 50 koopiat /ml	59%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	501

360 nädala jooksul ravi saanud 19-l patsiendil 28-st, kelle HIV RNA tase oli suurem kui 400 koopiat/ml, edukalt läbi viidud genotüübi analüüs ei leidnud primaarseid ega aktiivtsentri punktmutatsioone (aminohapped positsioonides 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ja 90) ega ka proteaasi inhibiitori fenotüübilist resistentsust.

Patsiendid, kes on varem retroviirusvastast ravi saanud

Uuring M97-765 on randomiseeritud, topeltpime uuring, milles 70 patsiendil, kes olid varem saanud ravi ühe proteaasi inhibiitoriga, kuid keda ei olnud ravitud mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega, võrreldi Kaletra't kahel annusetasemel (400/100 mg ja 400/200 mg, mõlemad kaks korda ööpäevas) kombineeritult koos nevirapiiniga (200 mg kaks korda ööpäevas) ja kahe

nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. Keskmise CD₄ rakkude algtaase oli 349 rakku/mm³ (vahemikus 72...807 rakku/mm³) ja keskmine HIV RNA algtaase 4,0 log₁₀ koopiat/ml (vahemikus 2,9...5,8 log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 3

24. nädala tulemused: uuring M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
HIV RNA < 400 koopiat/ml (ITT)*	75%
HIV RNA < 50 koopiat/ml (ITT)*	58%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaase suhtes (rakku/mm ³)	174

* ravikavatsuse alusel teostatud (ITT) analüüsid, kus puuduvate andmetega patsiente käsitletakse virooloogiliste ebaõnnestumistena

Uuring M98-957 on randomiseeritud, avatud uuring, milles 57 patsiendil, kes olid varem saanud ravi mitme proteaasi inhibiitoriga ja keda ei olnud ravitud mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega, uuriti Kaletra-ravi kahel annusetasemel (400/100 mg ja 533/133 mg, mõlemad kaks korda ööpäevas) koos efavirensiga (600 mg üks kord ööpäevas) ja nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. 24. ja 48. uuringunädala vahemikus viidi varem Kaletra't annuses 400/100 mg saanud patsientide annus samuti 533/133 mg-le. Keskmise CD₄ rakkude algtaase oli 220 rakku/mm³ (vahemikus 13...1030 rakku/mm³).

Tabel 4

48. nädala tulemused: uuring M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
HIV RNA < 400 koopiat/ml*	65%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaase suhtes (rakku/mm ³)	94

* ravikavatsuse alusel teostatud (ITT) analüüsid, kus puuduvate andmetega patsiente käsitletakse virooloogiliste ebaõnnestumistena

Kasutamine lastel

Uuring M98-940 oli avatud uuring, milles kasutati Kaletra suukaudset lahust 100 lapsel, kellest 44% ei olnud varem saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega ja kellest 56% oli sellist ravi saanud. Ükski patsientidest ei olnud varem saanud ravi mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega. Patsiendid randomiseeriti kas 230 mg lopinaviir/57,5 mg ritonaviir/m²-rühma või 300 mg lopinaviir/75 mg ritonaviir/m²-rühma. Varasemat ravi mittesaanud patsientidele manustati ka nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Varasemat viirusvastast ravi saanud patsientidele manustati nevirapiini koos kuni kahe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. Nende kahe raviskeemi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetilisi omadusi hinnati 3-nädalase ravi järel kõigil patsientidel. Seejärel jätkati kõigil patsientidel ravi skeemi 300 mg lopinaviir/75 mg ritonaviir/m² alusel. Patsientide keskmine vanus oli 5 aastat (vahemik 6 kuud kuni 12 aastat). 14 patsienti olid nooremad kui 2 aastat ja 6 patsienti nooremad kui 1 aasta. Keskmise CD4+ T-rakkude algtaase oli 838 rakku/mm³ ja keskmine HIV-1 RNA algtaase 4,7 log₁₀ koopiat/ml.

Tabel 5

48. nädala tulemused: uuring M98-940		
	ARV-ravi mittesaanud patsiendid (N=44)	ARV-ravi saanud patsiendid (N=56)
HIV RNA < 400 koopiat/ml	84%	75%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	404	284

* ravikavatsuse alusel teostatud (ITT) analüüs, kus puuduvate andmetega patsiente käsitletakse viroloogiliste ebaõnnestumistena

Uuring P1030 oli avatud annuse leidmise uuring, mis hindas Kaletra suukaudse lahuse farmakokineetilist profiili, talutavust, ohutust ja efektiivsust annuse 300 mg lopinaviiri/75 mg ritonaviiri m² kohta kaks korda ööpäevas pluss 2 NRTI kasutamisel ≥ 14 päeva ja < 6 kuu vanustel HIV-1 infektsiooniga imikutel. Uuringuga liitumise ajal oli HIV-1 RNA mediaan (vahemik) 6,0 (4,7...7,2) log₁₀ koopiat/ml ja CD4+ T-rakkude protsendi mediaan (vahemik) 41 (16...59).

Tabel 6

24. nädala tulemused: uuring P1030		
	Vanus: ≥ 14 päeva ja < 6 nädalat (N=10)	Vanus: ≥ 6 nädalat ja < 6 kuud (N=21)
HIV RNA < 400 koopiat/ml*	70%	48%
CD4+ T-rakkude arvu (rakku/mm ³) muutuse mediaan võrreldes algväärtusega	- 1% (95% CI: -10; 18) (n=6)	+ 4% (95% CI: -1; 9) (n=19)

*Uuritavate protsent, kellel oli HIV-1 < 400 koopiat/ml ja kes olid jätkanud uuringuravi

Uuring P1060 oli randomiseeritud kontrollitud uuring, mis võrdles nevirapiinil ja lopinaviiril/ritonaviiril põhinevat ravi 2...36 kuu vanustel HIV-1 infektsiooniga uuringualustel, kes olid (kohort I) ja ei olnud (kohort II) saanud raseduse ajal nevirapiini, vältimaks viiruse ülekannet emalt lapsele. Lopinaviiri/ritonaviiri manustati kaks korda ööpäevas annuses 16/4 mg/kg 2 kuu kuni < 6 kuu vanustele lastele, 12/3 mg/kg ≥ 6 kuu vanustele ja < 15 kg kaaluvatele lastele, 10/2,5 mg/kg ≥ 6 kuu vanustele ja ≥ 15...< 40 kg kaaluvatele lastele või 400/100 mg ≥ 40 kg kaaluvatele lastele. Nevirapiinil põhinev raviskeem oli 160...200 mg/m² üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul ning seejärel 160...200 mg/m² iga 12 tunni järel. Mõlemas ravirühmas manustati zidovudiini annuses 180 mg/m² iga 12 tunni järel ja lamivudiini annuses 4 mg/kg iga 12 tunni järel. Järelkontrolli mediaan oli 48 nädalat kohordis I ja 72 nädalat kohordis II. Uuringuga liitumise ajal oli vanuse mediaan 0,7 aastat, CD4 T-rakkude arv 1147 rakku/mm³, CD4 T-rakkude mediaan 19% ja HIV-1 RNA mediaan > 750 000 koopiat/ml. 13 isiku puhul lopinaviiri/ritonaviiri rühmas, kellel tekkis viroloogiline ebaõnnestumine ja kelle kohta olid olemas resistentsusandmed, ei leitud resistentsust lopinaviiri/ritonaviiri suhtes.

Tabel 7

24. nädala tulemused: uuring P1060				
	Kohort I		Kohort II	
	lopinaviir/ritonaviir (N=82)	nevirapiin (N=82)	lopinaviir/ritonaviir (N=140)	nevirapiin (N=147)
Viroloogiline ebaõnnestumine*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

*Määratleti kui kinnitatud plasma HIV-1 RNA taset > 400 koopiat/ml 24. nädalal või viiruse hulga suurenemist > 4000 koopiat/ml pärast 24. nädalat. Üldine ebaõnnestumise määr ühendab ravierinevused vanusekihtide lõikes, kaalutuna hinnangu täpsuse järgi igas vanusekihis p = 0,015 (kohort I); p < 0,001 (kohort II)

Uuring CHER oli randomiseeritud avatud uuring, mis võrdles 3 ravistrateegiat (edasilükatud ravi, varajane ravi 40 nädala jooksul või varajane ravi 96 nädala jooksul) perinataalselt omandatud HIV-1 infektsiooniga lastel. Raviskeem sisaldas zidovudiini pluss lamivudiini pluss 300 mg lopinaviiri/75 mg ritonaviiri manustamist m² kohta kaks korda ööpäevas kuni 6. elukuuni, seejärel 230 mg lopinaviiri/57,5 mg ritonaviiri manustamist m² kohta kaks korda ööpäevas. Ravi limiteerivast toksilisusest tingitud ebaõnnestumise juhtudest ei teatatud.

Tabel 8

Surma või esimese valiku ravi ebaõnnestumise riskitiheduste suhe võrreldes edasilükatud ARV-raviga: uuring CHER		
	40 nädala rühm (N=13)	96 nädala rühm (N=13)
Surma või ravi ebaõnnestumise riskitiheduste suhe*	0,319	0,332

* Ebaõnnestumist määratleti kui kliinilist, immunoloogilist haiguse progresseerumist, virooloogilist ebaõnnestumist või raviskeemi limiteerivat ARV-ravi toksilisust p = 0,0005 (40 nädala rühm); p < 0,0008 (96 nädala rühm)

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lopinaviiri ja ritonaviiri farmakokineetikat nende koosmanustamisel on uuritud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-infektsiooniga patsientidel. Olulisi erinevusi nende kahe rühma vahel leitud ei ole. Lopinaviir metaboliseerub olulisel määral CYP3A kaudu. Ritonaviir inhibeerib lopinaviiri metabolismi ning suurendab sel viisil lopinaviiri kontsentratsiooni vereplasmas. Vaadates ristuvuuringuid, milles Kaletra't manustatakse HIV-infektsiooniga patsientidele annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas, kujunes püsikontsentratsiooni tingimustes lopinaviiri plasmakontsentratsiooni väärtus 15...20 korda kõrgemaks kui ritonaviiri sama näitaja. Ritonaviiri tase vereplasmas oli vähem kui 7% sellest, mis kujunes ritonaviiri annustamisel 600 mg kaks korda ööpäevas. Lopinaviiri viirusvastane EC₅₀ on *in vitro* umbes 10 korda madalam kui ritonaviiril. Seetõttu on Kaletra viirusvastane toime tingitud lopinaviirist.

Imendumine

Kaletra 400/100 mg korduval manustamisel kaks korda ööpäevas, 2 nädala jooksul ilma dietaarsete piiranguteta kujunes lopinaviiri keskmiseks maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks (C_{max}) ± SD 12,3±5,4 µg/ml, mis saabus ligikaudu 4 tundi pärast manustamist. Keskmiselt oli püsiseisundi madalaim kontsentratsioon enne hommikuse annuse manustamist 8,1±5,7 µg/ml. Lopinaviiri AUC oli 12 tunnise annustamisintervalli juures 113,2±60,5 µg•h/ml. Lopinaviir+ritonaviir kombinatsioonpreparaadi absoluutset biosaadavust inimestel ei ole kindlaks tehtud.

Toidu mõju peroraalsele imendumisele

On näidatud, et tavalise (mööduka rasvasisaldusega) toidu tarbimise tingimustes on Kaletra pehmekapslid ja lahus bioekvivalentsed. Kui ühekordselt manustati 400/100 mg Kaletra pehmekapsel koos mööduka rasvasisaldusega toiduga (500...682 kcal, sellest 22,7...25,1% rasvast), olid lopinaviiri AUC 48% ja C_{max} 23% suuremad kui paastumise korral. Kaletra suukaudse lahuse manustamisel tõusid lopinaviiri AUC ja C_{max} vastavalt 80% ja 54%. Kaletra manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga (872 kcal, sellest 55,8% rasvast), olid lopinaviiri pehmekapslite AUC 96% ja C_{max} 43% suuremad ja lopinaviiri suukaudse lahuse AUC 130% ja C_{max} 56% suuremad kui paastumise korral. Biosaadavuse parandamiseks ja Kaletra ravimvormidevahelise erinevuse minimeerimiseks on soovitatav võtta ravimit koos toiduga.

Jaotumine

Püsitingimustes on lopinaviir umbes 98...99% ulatuses seondunud vereseerumi valkudega. Lopinaviir seondub nii alfa-1-happelise glükoproteiiniga kui albumiiniga, kuid AAG suhtes on tal suurem afiinsus. Püsitingimustes, annustamisskeemi korral 400/100 mg Kaletra't kaks korda ööpäevas, jääb lopinaviiri valkudega seonduvuse määr konstantseks ning selles osas ei ole erinevusi tervetel vabatahtlikel ja HIV infektsiooniga patsientidel.

Biotransformatsioon

In vitro eksperimendid inimese maksarakkude mikrosoomidel on näidanud, et lopinaviir allub ennekõike oksüdatiivsele metabolismile. Lopinaviir metaboliseerub ulatuslikult maksas tsütokroom P450 süsteemis, pea täielikult CYP3A isosüümi kaudu. Ritonaviir on tugev CYP3A inhibiitor, mis inhibeerib lopinaviiri metabolismi ning suurendab seeläbi tema plasmaväärtust. Ühes ^{14}C -lopinaviiriga inimestel teostatud uuringus leiti, et 89% vereplasmast määratud radioaktiivsusest oli tingitud ühekordse 400/100 mg Kaletra annuse manustamise järgselt lähteravimist. Inimesel on identifitseeritud vähemalt 13 lopinaviiri oksüdatiivset metaboliiti. Olulisemateks viirusvastase toimega metaboliitideks on 4-oksü- ja 4-hüdroksü-metaboliitide epimeeripaarid. Plasma üldradioaktiivsusest langeb neile aga väga väike osa. On leitud, et ritonaviir indutseerib metaboolseid ensüüme, mille tulemusel aktiveerub tema enda metabolism ning tõenäoliselt ka lopinaviiri metabolismi. Lopinaviiri annustamisseelsed kontsentratsioonid alanevad korduva manustamise käigus, stabiliseerudes ligikaudu 10 päeva kuni 2 nädala jooksul.

Eritumine

Pärast 400/100 mg ^{14}C -lopinaviir/ritonaviiri annuse manustamist on ^{14}C -lopinaviirist umbes $10,4 \pm 2,3\%$ leitav uriinist ning $82,6 \pm 2,5\%$ roojast. Muutumatu kujul on lopinaviiri uriinist leitud 2,2% ja roojast 19,8% peroraalselt manustatud annusest. Korduva manustamise tingimustes eritub muutumatu kujul uriiniga vähem kui 3% annusest. Lopinaviiri efektiivne (maksimaalsest minimaalseni) poolväärtusaeg on 12 tunnise annustamisintervalli juures 5...6 tundi ning lopinaviiri peroraalne kliirens (CL/F) on 6...7 tundi.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Alla 2-aastaste lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad Kaletra suukaudse lahuse skeemi 300/75 mg/m² kaks korda ööpäevas farmakokineetikat, mida uuriti kokku 31 lapsel, kelle vanus oli vahemikus 14 päeva kuni 6 kuud. Kaletra 300/75 mg/m² kaks korda ööpäevas koos nevirapiiniga ja 230/57,5 mg/m² kaks korda ööpäevas üksinda manustamist on uuritud 53 lapsel vanuses 6 kuud kuni 12 aastat. Järgnevas tabelis on toodud uuringute keskmised (SD) väärtused. Nii annustamisskeemi 230/57,5 mg/m² kaks korda päevas, ilma nevirapiiniga rühmas kui ka 300/75 mg/m² kaks korda ööpäevas, koos nevirapiiniga rühmas, kujunesid lopinaviiri plasmakontsentratsioonid sarnaseks neile, mis esinesid raviskeemi korral 400/100 mg ilma nevirapiiniga.

C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
≥ 14 päeva...< 6 nädala vanuste kohort (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
≥ 6 nädala...< 6 kuu vanuste kohort (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
≥ 6 kuu...< 12 aasta vanuste kohort (N = 53):		
8,2 (2,9) ^a	3,4 (2,1) ^a	72,6 (31,1) ^a
10,0 (3,3) ^b	3,6 (3,5) ^b	85,8 (36,9) ^b
Täiskasvanu^c		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

- a. Kaletra suukaudne lahus 230/57,5 mg/m² kaks korda ööpäevas ilma nevirapiiniga
b. Kaletra suukaudne lahus 300/75 mg/m² kaks korda ööpäevas koos nevirapiiniga
c. Kaletra õhukese polümeerikattega tabletid 400/100 mg kaks korda ööpäevas tasakaalukontsentratsiooni seisundis

Sugu, rass ja vanus

Kaletra farmakokineetikat eakatel ei ole uuritud. Täiskasvanud patsientidel ei ole vanusest või soost tingitud farmakokineetilisi erinevusi täheldatud. Rassist tingitud farmakokineetilisi erinevusi ei ole täheldatud.

Neerupuudulikkus

Kaletra farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud. Kuna lopinaviiri neerukliirens praktiliselt puudub, siis ei ole neerupuudulikkuse puhul ravimi totaalse kliirensi langus tõenäoline.

Maksapuudulikkus

Lopinaviiri tasakaaluseisundi farmakokineetilised parameetrid HIV-infektsiooniga kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olid võrreldavad vastavate parameetritega HIV-infektsiooniga normaalse maksafunktsiooniga patsientidel kroonilise annustamise uuringus, milles manustati lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Täheldati vähest (umbes 30%) lopinaviiri kontsentratsiooni tõusu organismis, mis eeldatavalt ei oma kliinilist tähtsust. (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvate annuste manustamisel põhinevates toksilisuse uuringutes närilistel ja koertel leiti, et peamisteks sihtmärkorganiteks on maks, neerud, kilpnääre, põrn ja tsirkuleerivad vererakud. Maksas tekkisid muutused, mis väljendusid rakuturses koos keskse degeneratsiooniga. Kui eelnimetatud muutusi põhjustanud ekspositsioon ravimile oli võrreldav inimestel kliinilises praktikas esineva ekspositsiooniga või alla selle, ületasid katseloomadel kasutatud annused enam kui 6-kordselt inimestel kasutatavaid kliinilisi annuseid. Hiirtel, kellel ekspositsioon toimeainele ületas inimpraktikas esinevat vähemalt kahekordselt, esines kergelt neerutorukeste degeneratsiooni. Rottidel ja koertel neerukahjustusi ei esinenud. Türoksiinitaseme langus seerumis põhjustas TSH vabanemise tõusu, sellest tulenes rottide kilpnäärme follikulaarrakkude hüpertroofia. Pärast ravimi manustamise lõpetamist need muutused taandusid ning hiirtel ja koertel ei esinenud neid üldse. Rottidel esines Coombs-negatiivset anisotsütoosi ja poikilotsütoosi, kuid hiirtel ja koertel seda ei esinenud. Rottidel esines põrna suurenemine koos histiotsütoosiga, aga teistel katseloomaliikidel seda ei täheldatud. Närilistel esines vereseerumi kolesteroolitaseme tõus, koertel seda ei täheldatud, samal ajal oli ainult hiirtel tõusnud triglütseriidide tase.

In vitro uuringutes kloonitud inimese südame kaaliumkanalitega (HERG) olid need inhibeeritud 30% ulatuses, kusjuures katsetes kasutati lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid, mis vastavad inimesel soovitatud maksimaalse terapeutilise annuse manustamise järgselt plasmas saadud seitsmekordsele kogu- ja viieteistkümnekordsele vabakontsentratsioonile. Vastupidiselt aga, sarnased lopinaviir/ritonaviiri kontsentratsioonid ei põhjustanud repolarisatsiooni hilinemist koerte südame Purkinje kiududes. Lopinaviir/ritonaviiri madalamad kontsentratsioonid ei põhjustanud olulist kaaliumi (HERG) liikumise blokaadi. Rottidel läbiviidud koejaotuvusuuringutes ei leitud toimeaine

olulist kardiaalset retensiooni; 72-tunni AUC südames oli ligikaudu 50% plasmas mõõdetavast AUC-st. Seega oodatav lopinaviiri tase südames ei ole oluliselt kõrgem plasmatasemest.

Koertel oli elektrokardiogrammil näha väljendunud U-laineid, PR-intervalli pikenemist ning bradükardiat. Nende nähtude aluseks arvatakse olevat elektrolüütide tasakaalu häired. Nende prekliiniliste andmete kliiniline tähendus pole teada, samas ei saa välistada preparaadi võimalikke kardiaalseid toimeid inimestel (vt. lõik 4.4 ja 4.8).

Rottidel täheldati emasloomadele toksilistes annustes embrüo-fetotoksilisi toimeid (tiinuse katkemist, loote eluvõime vähenemist, loote kehamassi langust, skeleti anomaaliade esinemissageduse suurenemist) ning toksilist toimet postnataalse arengule (järglaste langenud elulemust). Emale ja loote arengule toksiliste annuste puhul oli ekspositsioon lopinaviirile/ritonaviirile väiksem kui inimestel raviks kasutatavate annuste korral.

Pikaajalistes kartsinogeensusuuringutes hiirtel täheldati lopinaviiril/ritonaviiril mitte-genotoksilist, mitogeenset maksakasvajate teket soodustavat toimet, kuid ravimi ohutuse seisukohast inimestel loeti see üldjuhul väheoluliseks. Rottidel teostatud kartsinogeensusuuringutes kasvajate teket soodustavat toimet ei täheldatud. *In vitro* ja *in vivo* testide-patareis, millesse kuulusid Ames'i bakteri pöördmutatsiooni test, hiire lümfoomirakkude test, hiire mikronukleuste test ja kromosomaalsete aberratsioonide test inimese lümfotsüütidel lopinaviiril/ritonaviiril mutageenset ja klastogeenset toimet ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suukaudne lahus sisaldab:

alkohol (42,4 mahu%),
suure fruktoosisisaldusega maisisiirup,
propüleenglükool (15,3 massi% mahus),
puhastatud vesi,
glütserool,
povidoon,
magnasweet-110 lõhna-maitseaine (segu monoammooniumglütsürritsinaadist ja glütseroolist),
vanilli lõhna-maitseaine (sisaldab p-hüdroksübensoehapet, p-hüdroksübensaldehyüdi, vanilliinhapet, vanilliini, heliotropiini, etüülvanilliini),
polüoksüül 40 hüdrogeniseeritud kastooriõli,
suhkruvati lõhna- ja maitseaine (sisaldab etüülmaltooli, etüülvanilliini, atsetoiini, dihidrokumariini, propüleenglükooli),
atsesulfaamkaalium,
naatriumsahhariin,
naatriumkloriid,
piparmündiõli,
naatriumtsittraat,
sidrunhape,
levomentool.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Kasutamisaegne säilitamine: Säilitamisel väljaspool külmkappi hoida temperatuuril kuni 25°C ning 42 päeva (6 nädala) möödumisel visata kasutamata jäänud ravim minema. Soovitatav on kirjutada pakendile külmutuskapist väljavõtmise kuupäev.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kaletra suukaudne lahus on merevaiguvärvi mitmekordseks annustamiseks mõeldud polüetüleenereftalaadist (PET) pudelis, 60 ml.

Saadaval on Kaletra suukaudse lahuse kaks pakendi suurust:

- 120 ml (2 pudelit x 60 ml) koos 2 x 2 ml süstlaga (0,1 ml gradueeringuga) kuni 2 ml koguste manustamiseks. Suuremate koguste manustamiseks on saadaval teine pakendi suurus.
- 300 ml (5 pudelit x 60 ml) koos 5 x 5 ml süstlaga (0,1 ml gradueeringuga) 2 ml ületavate koguste manustamiseks. Väiksemate koguste manustamiseks on saadaval teine pakendi suurus.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/172/003

EU/1/01/172/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. märts 2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. märts 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaletra, 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (lopinaviiri toimefarmakokineetiline tugevdaja).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Punast värvi tabletid, millel on pimetrükis [Abbotti logo] ja tähis "AL".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaletra on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutele, noorukitele ja üle 2-aastastele lastele.

Kaletra valik HIV-1-ga nakatunud ning varem proteaasi inhibiitoreid manustanud patsientide ravimiseks peab baseeruma individuaalsel viiruse resistentsuse määramisel ja patsiendi ravinamneesil (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kaletra't tohib välja kirjutada ainult HIV infektsiooni ravi alal kogenud arst.

Kaletra tabletid peab tervelt alla neelama, neid ei tohi närida, murda või purustada.

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid

Kaletra tablettide soovitatav standardannus on 400/100 mg (kaks 200/50 mg tabletti) 2 korda ööpäevas, manustatuna koos toiduga või ilma. Juhul kui üks kord ööpäevas manustamist peetakse patsiendi toimetulekuks hädavajalikuks, võib täiskasvanud patsientidele Kaletra tablette manustada 800/200 mg (neli 200/50 mg tabletti) üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma. Selline üks kord ööpäevas manustamine peab piirduma nende täiskasvanud patsientidega, kellel esineb vaid väga üksikuid proteaasi inhibiitoriga (PI) seotud mutatsioone (st vähem kui 3 PI mutatsiooni reas kliinilise uuringu tulemustes, vt lõik 5.1 populatsiooni täielikku kirjeldust) ning tuleb arvestada riskiga viroloogilise supressiooni väiksema püsivuse (vt lõik 5.1) ja kõhulahtisuse tekkeks (vt lõik 4.8) võrreldes soovitatava standardse annustamisega kaks korda ööpäevas. Nende patsientide jaoks, kellel on neelamisega raskusi, on saadaval suukaudne lahus. Manustamisjuhiste saamiseks tutvuge Kaletra suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega.

Lapsed (2-aastased ja vanemad)

Kaletra tablettide annust täiskasvanuile (400/100 mg kaks korda ööpäevas) võib kasutada lastel kehakaaluga 40 kg või rohkem või kehapindalaga (KP)* üle 1,4 m². Manustamise kohta lastel kehakaaluga alla 40 kg või kehapindalaga 0,5...1,4 m² ja kes on suutelised tablette neelama, palun lugege Kaletra 100 mg/25 mg ravimi omaduste kokkuvõtet. Manustamise kohta lastel, kes ei ole suutelised tablette neelama, palun lugege Kaletra suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet. Praegu olemasolevate andmete alusel ei tohi Kaletra't manustada lastele üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

*Kehapindala on võimalik välja arvutada järgneva valemi alusel:

$$KP (m^2) = \sqrt{(Pikkus (cm) \times Kehamass (kg) / 3600)}$$

Alla 2-aastased lapsed

Kaletra ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Praegu olemasolevad andmed on kirjeldatud lõigus 5.2, kuid annustamissoovitusi ei saa anda.

Kaasuv ravi: Efavirens või nevirapiin

Järgnevas tabelis on Kaletra tablettide kehapindalal põhinevad annustamisjuhised lastel efavirensi või nevirapiiniga kooskasutamisel.

Annustamisjuhised lastel efavirensi või nevirapiiniga kooskasutamisel	
Kehapindala (m ²)	Soovitav lopinaviir/ritonaviiri annus (mg) kaks korda ööpäevas
	Sobiva annuseni võib jõuda kahe saadaoleva Kaletra tablettide tugevusega: 100/25 mg ja 200/50 mg*
≥ 0,5... < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8... < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2... < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

*Kaletra tablette ei tohi närida, murda või purustada.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega HIV-infektsiooniga patsientidel on täheldatud umbes 30%-list lopinaviiri mõju tõusu, kuid eeldatavalt ei oma see kliinilist tähtsust (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta. Nendele patsientidele ei tohi Kaletra't manustada (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Kuna lopinaviiri ja ritonaviiri renaalne kliirens on tühine, ei ole neerukahjustusega patsientidel plasmatasemete tõusu oodata. Tulenevalt lopinaviiri ja ritonaviiri ulatuslikust seondumisest valkudega, on ebatõenäoline, et neid saab märkimisväärselt eemaldada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

- Lopinaviiri/ritonaviiri annuste kohandamine raseduse ajal ja sünnitusjärgsel perioodil ei ole vajalik.
- Lopinaviiri/ritonaviiri manustamine üks kord ööpäevas ei ole rasedate puhul soovitatav, sest puuduvad farmakokineetilised ja kliinilised andmed.

Manustamisviis

Kaletra tablette manustatakse suukaudselt, need peab alla neelama tervelt, neid ei tohi närida, purustada ega murda. Kaletra tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Raske maksapuudulikkus.

Kaletra sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis on mõlemad P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Kaletra't ei tohi kasutada samaaegselt selliste ravimpreparaatidega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemisel võivad tekkida rasked ja/või eluohtlikud nähud. Sellisteks ravimiteks on näiteks:

Ravimiklass	Ravimiklassi kuuluvad ravimid	Põhjus
Samaaegsel kasutamisel suurenes ravimi kontsentratsioon		
Alfa ₁ -adrenoretseptori antagonist	Alfusosiin	Alfusosiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib põhjustada rasket hüpotensiooni. Samaaegne manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Stenokardia ravim	Ranolasiin	Ranolasiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
Antiarütmikumid	Amiodaroon, dronedaroon	Amiodarooni ja dronedarooni kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.5).
Antibiootikum	Fusidiinhape	Fusidiinhappe kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Fusidiinhappe samaaegne manustamine nahainfektsioonide korral on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Vähivastased ained	Neratiiniib	Neratiiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Venetoklaks	Venetoklaksi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.5).
Podagravastased ravimid	Kolhitsiin	Kolhitsiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Võimalus tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkeks neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinikumid	Astemisool, terfenadiin	Astemisooli ja terfenadiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimitest tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).

Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid	Lurasidoon	Lurasidooni plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suureneda tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Pimosiid	Pimosiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk tõsiste hematoloogiliste kõrvalekallete või sellest ravimist tingitud muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.5).
	Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsiooni tõus plasmas võib viia koomani. Samaaegne manustamine koos kvetiapiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Tungaltera alkaloidid	Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Tungaltera derivaatide kontsentratsiooni suurenemine plasmas võib põhjustada akuutset tungalteramürgistust, sh vasospasm ja isheemia (vt lõik 4.5).
Seedetrakti motiilsust suurendavad ained	Tsisapriid	Tsisapriidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk sellest ravimist tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).
C-hepatiidi otsese toimega viirusvastased ravimid	Elbasviir/grasopreviir	Suurenenud risk alaniintransaminaasi (ALAT) tõusu tekkeks (vt lõik 4.5).
	Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir/koos dasabuviiriga või ilma	Paritapreviiri kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk alaniintransaminaasi (ALAT) tõusu tekkeks (vt lõik 4.5).
<u>Lipiidisaldust muutvad ained</u>		
HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid	Lovastatiin, simvastatiin	Lovastatiini ja simvastatiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, seetõttu suurenenud risk müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.5).
Mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu (MTTP) inhibiitor	Lomitapiid	Lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõik 4.5).

Fosfodiesterasaasi (PDE5) inhibiitorid	Avanafiil	Avanafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
	Sildenafil	Vastunäidustatud ainult siis, kui kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks. Sildenafili kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud võimalus sildenafiliga seotud kõrvaltoimete tekkeks (süü kuuluvad hüpotensioon ja minestus). Sildenafili manustamise kohta erektsioonihäiretega patsientidele vt lõigud 4.4 ja 4.5.
	Vardenafiil	Vardenafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Rahustid/uinutid	Suukaudne midasolaam, triasolaam	Suukaudse midasolaami ja triasolaami kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimitest tingitud äärmise unisuse ja hingamispidurduse tekkeks. Ettevaatusabinõude kohta parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5.
Lopinaviir/ritonaviiri sisaldava ravimi tase väheneb		
Ravimtaimed	Liht-naistepuna	Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavad taimesed preparaadid, kuna esineb oht lopinaviiri ja ritonaviiri plasmataseme ja kliinilise efektiivsuse vähenemiseks (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Kaletra ohutus ja efektiivsus väljendunud maksahäirete korral ei ole kindlaks tehtud. Kaletra on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kroonilise B- või C-hepatiidi patsientidel, keda on ravitud kombineeritud retroviirusvastaste ravimitega, on suurenenud oht raskete ja potentsiaalselt eluohtlike hepaatiliste kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidi viirusvastase ravi korral lugege vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eelneva maksa düsfunktsiooniga patsientidel, k.a krooniline hepatiit, esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ning neid patsiente tuleb vastavalt tavapraktikale jälgida. Maksahaiguse halvenemisel tuleks nendel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Teatatud on transaminaaside tõusust koos või ilma bilirubiini taseme tõusuta patsientidel, kes on nakatunud ainult HIV-1-ga ja keda on ravitud ekspositsioonijärgse profülaktika mõttes alates 7ndast päevast pärast lopinaviir/ritonaviiri ravi alustamist koos teiste retroviirusvastaste ainetega. Mõningatel juhtudel oli maksafunktsiooni häire tõsine.

Enne ravi alustamist lopinaviir/ritonaviiriga tuleks läbi viia vastavad laboratoorsed uuringud ning ravi ajal tuleks patsiente hoolikalt jälgida.

Neerukahjustus

Kuna lopinaviiri ja ritonaviiri neerukliirens on praktiliselt olematu, ei tohiks neerukahjustuse korral ravimi kontsentratsioonid suurenda. Kuna nii lopinaviir kui ritonaviir on tugevasti seondunud vereplasma valkudega, ei ole nende oluline eritumine hemo- või peritoneaaldialüüsi käigus tõenäoline.

Hemofilia

A- ja B-tüüpi hemofiiliaga patsientide ravimisel proteaasi inhibiitoritega on olnud teateid veritsuse tugevnemise, sealhulgas spontaansete subkutaansete hematoomide ja hemartrooside kohta.

Mõningatele patsientidele manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati sellise ravikuuri ajal või pärast seda ka ravi proteaasi inhibiitoritega. Põhjusliku seose olemasolus ollakse kindlad, kuid toimemehhanismi ei ole olnud võimalik selgitada.

Hemofiiliapatsiente tuleb veritsuse suurenemise ohust informeerida.

Pankreatiit

Kaletra't saavatel patsientidel, ka neil, kellel kujunes välja hüpertriglütserideemia, on esinenud pankreatiiti. Enamikul sellistest patsientidest oli anamneesis varasemaid pankreatiidijuhte ja/või nad said kaasuva ravina selliseid preparaate, mis võivad põhjustada pankreatiiti. Märkimisväärne triglütseriidide taseme tõus on pankreatiidi kujunemise riskifaktoriks. Kaugelearenenud HIV-ga patsientidel võib samuti esineda triglütseriidide taseme tõusu ning tekkida pankreatiit.

Pankreatiiti tuleks kahtlustada, kui tekivad kliinilised sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) või ilmnevad pankreatiidile viitavad laboratoorsete näitajate (seerumi lipaasi või amülaasi aktiivsuse tõus) hälbep. Haiguse olemasolule viitavate nähtude ja sümptomitega patsientidel tuleks pankreatiidi diagnoosimisel ravi Kaletra'ga katkestada (vt lõik 4.8).

Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Samuti on teatatud, et immuunrekonstitutsiooni tingimustes on esinenud autoimmuunhäireid (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunne hepatiit). Samas on aeg haiguse puhkemiseni varieeruv ning haigus võib ilmned palju kuid pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

PR intervalli pikenemine

Lopinaviir/ritonaviir on uuringutes mõnedel tervetel täiskasvanutel näidanud mõõdukat sümptomaatilist PR-intervalli pikendavat toimet. Harva on teatatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemisest lopinaviir/ritonaviiri saavatel patsientidel, kellel on kaasnev strukturealne südamehaigus või juhtesüsteemi häired või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad PR-intervalli (sh verapamiil või atasanaviir). Kaletra't tuleb sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide

puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Koostoimed teiste ravimitega

Kaletra sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis mõlemad on P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Suure tõenäosusega suurendab Kaletra peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel koos Kaletra'ga võib nende ravimite plasmakontsentratsiooni tõus tugevdada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nagu proteaasi inhibiitorid) võivad suurendada ekspositsiooni bedakviliinile, mis võib tõsta bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski. Seega tuleb hoiduda bedakviliini ja lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub siiski üles riskid, tohib bedakviliini koos lopinaviiri/ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.5 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõtte).

Delamaniidi manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga (nt lopinaviir/ritonaviir) võib suurened delamaniidi metaboliidi ekspositsioon, mida on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Seetõttu, kui osutub vajalikuks delamaniidi manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga, on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.5 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõtte).

Kolhitsiini ja tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ritonaviir) ravitud patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimite koostoimetest. Samaaegne manustamine kolhitsiiniga on neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kaletra kombinatsioon:

- talalafiiliga, mille näidustuseks on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- riotsiguaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- vorapaksaariga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- fusidiinhappega luu-liigese infektsioonide korral ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- salmeterooliga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- rivaroksabaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kaletra ja atorvastatiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamine on tingimata vajalik, tuleb kasutada atorvastatiini madalaimat annust koos hoolika ohutuse monitoorimisega. Kui Kaletra't kasutatakse samaaegselt rosuvastatiiniga, tuleb ka seda teha ettevaatusega ja kaaluda annuste vähendamist. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, tuleks eelistada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

PDE5 inhibiitorid

Patsientidele, kes saavad Kaletra't, tuleb sildenafili ja talalafiili erektiilse düsfunktsiooni raviks määrata erilise ettevaatusega. Nende ravimite koosmanustamine Kaletra'ga oodatavalt tõstab oluliselt nende kontsentratsioone ja võib põhjustada sellega seostatavaid kõrvaltoimeid, nagu hüpotensioon, minestus, nägemishäired ja pikenenud kestusega erektsioon (vt lõik 4.5). Avanafiili või vardenafiili ja lopinaviir/ritonaviiri koos kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks määratud sildenafili kooskasutamine Kaletra'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Eriti ettevaatlik tuleb olla Kaletra ja QT-intervalli pikendava toimega ravimpreparaatide (kloorfeniramiin, kinidiin, erütromütsiin, klaritromütsiin) koosmanustamisel. Samaaegsel manustamisel võib Kaletra suurendada nende ravimite kontsentratsiooni ning selle kaudu tugevdada

nende kardiaalsete kõrvaltoimeteid. Prekliinilistes uuringutes on Kaletra'l täheldatud toimet südamele, seetõttu ei saa välistada Kaletra potentsiaalset toimet südamele (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Kaletra ja rifampitsiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Rifampitsiini kasutamine samaaegselt Kaletra'ga põhjustab lopinaviiri kontsentratsiooni olulist langust ja pärsib märkimisväärselt lopinaviiri ravitoimet. Piisav lopinaviir/ritonaviir'i ravitoime on võimalik saavutada suurema Kaletra annuse manustamisega, kuid see on omakorda seotud kõrgema maksa- ning seedetrakti toksilisusega. Seetõttu peaks koosmanustamist vältima või kasutama ainult äärmise vajaduse korral (vt lõik 4.5).

Kaletra ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide, nt budesoniidi ja triamtsinoolooni samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

Muu

Kaletra ei ravi HIV-ist või AIDS-ist terveks. Ka Kaletra'ga ravitavatel inimestel võivad areneda HIV haiguse ja AIDS-iga seotud infektsioonid ja haigused.

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kaletra sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis on mõlemad *in vitro* P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Kaletra samaaegne kasutamine koos peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimpreparaatidega võib põhjustada nende plasmakontsentratsiooni tõusu, ning seetõttu tugevdada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Kliinilises kasutuses olevates kontsentratsioonides ei pärsi Kaletra CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ega CYP1A2 (vt lõik 4.3).

In vivo indutseerib Kaletra iseenda metabolismi ning suurendab mõningate tsütokroom P450 kaudu (sh CYP2C9 ja CYP2C19) ja glükuronisatsiooni teel metaboliseeruvate ravimite biotransformatsiooni. Selle tulemusel võib langeda samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioon ning väheneda nende efektiivsus.

Ravimpreparaadid, mille samaaegne kasutamine on spetsiifiliste koostoimete ulatuslikkuse ja võimalike raskete kõrvaltoimete tõttu vastunäidustatud, on loetletud lõigus 4.3.

Kõik koostoimeuuringud, kui ei ole märgitud teisiti, on läbi viidud Kaletra kapslitega, mis annab ligikaudu 20% madalama ekspositsiooni lopinaviirile võrreldes 200/50 mg tablettidega.

Teadaolevad ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimite vahel on toodud allolevas tabelis. Loend ei ole kõikehõlmav ega ulatuslik. Täpset teavet vt iga ravimi omaduste kokkuvõttest.

Koostoimete tabel

Koostoimed Kaletra ja samaaegselt manustatavate ravimite vahel on toodud allolevas tabelis (tõus on märgitud kui "↑", langus kui "↓", muutuseta kui "↔", üks kord ööpäevas kui "QD", kaks korda ööpäevas kui "BID" ja kolm korda ööpäevas kui "TID").

Välja arvatud juhul kui on öeldud teisiti, on alltoodud uuringutes kasutatud lopinaviir/ritonaviiri soovitatavat annust (so 400/100 mg kaks korda ööpäevas).

Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi	Toime ravimi kontsentratsioonile AUC, C_{max}, C_{min} geomeetrilise keskmise muutus (%) Koostoime mehhanism	Kliinilised soovitused Kaletra'ga koosmanustamise kohta
<i>Retroviirusvastased ained</i>		
<i>Nukleosiid/nukleotiid pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</i>		
Stavudiin, Lamivudiin	Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Abakaviir, Zidovudiin	Abakaviir, zidovudiin: kontsentratsioonid võivad langeda, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri suurenenud glükuroniseerimisest.	Abakaviiri ja zidovudiini vähenenud kontsentratsioonide kliiniline tähtsus ei ole teada.
Tenofoviirdisoproksiilfu maraat (DF), 300 mg QD (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile)	Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik. Kõrgemad tenofoviiri kontsentratsioonid võivad tugevdada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sh neerufunktsiooni häireid.
<i>Mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</i>		
Efavirens, 600 mg QD	Lopinaviir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Koosmanustamisel efavirensiga tuleb Kaletra tablettide annus tõsta tasemeni 500/125 mg kaks korda ööpäevas.
Efavirens, 600 mg QD (Lopinaviir/ritonaviir 500/125 mg BID)	Lopinaviir: ↔ (Vastab 400/100 mg BID, manustatuna üksi)	Kaletra ja efavirensi kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Nevirapiin, 200 mg BID	Lopinaviir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Koosmanustamisel nevirapiiniga tuleb Kaletra tablettide annus tõsta tasemeni 500/125 mg kaks korda ööpäevas. Kaletra ja nevirapiini kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Etraviriin (Lopinaviir/ritonaviir tablett 400/100 mg BID)	Etraviriin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Rilpiviriin (Lopinaviir/ritonaviir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpiviriin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11%	Kaletra koosmanustamine rilpiviriiniga põhjustab rilpiviriini plasmakontsentratsiooni tõusu, kuid annuste kohandamine ei ole vajalik.

	C_{max} : ↔ (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	
<i>HIV CCR5 antagonist</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C_{max} : ↑ 97% CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Koosmanustamisel Kaletra'ga 400/100 mg kaks korda ööpäevas tuleb maraviroki annus vähendada tasemeni 150 mg kaks korda ööpäevas.
<i>Integraasi inhibiitor</i>		
Raltegraviir	Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{12} : ↓ 30% Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
<i>Koosmanustamine teiste HIV proteaasi inhibiitoritega (PId)</i> Vastavalt kehtivatele ravijuhistele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega üldjuhul soovitatav.		
Fosamprenaviir/ ritonaviir (700/100 mg BID) (Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID) või Fosamprenaviir (1400 mg BID) (Lopinaviir/ritonaviir 533/133 mg BID)	Fosamprenaviir: amprenaviiri kontsentratsioonid vähenevad oluliselt.	Suuremate fosamprenaviiri annuste koosmanustamine (1400 mg BID) Kaletra'ga (533/133 mg BID) eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidele põhjustas kombineeritud ravi korral seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissageduse ja triglütseriidide taseme tõusu ilma virooloogilise efektiivsuse tõusuta, võrrelduna fosamprenaviir/ritonaviiri tavaliste annuste kasutamisega. Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kaletra ja amprenaviiri kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Indinaviir, 600 mg BID	Indinaviir: AUC: ↔ C_{min} : ↑ 3,5 korda C_{max} : ↓ (võrrelduna indinaviir 800 mg TID üksi) Lopinaviir: ↔ (eelnevalt tehtud võrdluse suhtes)	Ohutuse ja efektiivsuse vaatepunktist ei ole sobivaid annuseid selle kombinatsiooni jaoks kindlaks tehtud.
Sakvinaviir 1000 mg BID	Sakvinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Tipranaviir/ritonaviir (500/100 mg BID)	Lopinaviir: AUC: ↓ 55% C_{min} : ↓ 70% C_{max} : ↓ 47%	Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
<i>Mao happelisust vähendavad ravimid</i>		
Omeprasool (40 mg QD)	Omeprasool: ↔ Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Ranitidiin (150 mg üksikannus)	Ranitidiin: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.

<i>Alfa1-adrenoretseptori antagonist</i>		
Alfusosiin	Alfusosiin: CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt on oodata alfusosiini kontsentratsiooni suurenemist	Kaletra manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest tugevned võib alfusosiini toksiline toime, sh hüpotensioon.
<i>Analgeetikumid</i>		
Fentanüül	Fentanüül: kõrvaltoimete riski suurenemine (hüpoventilatsioon, sedatsioon) tulenevalt plasmakontsentratsiooni tõusust lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu.	Soovitav on hoolikalt jälgida kõrvaltoimeid (peamiselt hüpoventilatsioon aga ka sedatsioon) kui fentanüüli manustatakse samaaegselt Kaletra'ga.
<i>Stenokardia ravimid</i>		
Ranolasiin	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata ranolasiini kontsentratsiooni suurenemist.	Kaletra ja ranolasiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Antiarütmikumid</i>		
Amiodaroon, dronedaroon	Amiodaroon ja dronedaroon: kontsentratsioonid võivad tõusta, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra manustamine koos amiodarooni või dronedarooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurenenud.
Digoksiin	Digoksiin: plasmakontsentratsioonid võivad olla tõusnud, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri P-glükoproteiini inhibeerivast toimest. Tõusnud digoksiini tasemed võivad aja jooksul väheneda, kui toimub P-gp indutseerimine.	Juhul kui Kaletra't ja digoksiini manustatakse samaaegselt, on vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline digoksiini kontsentratsioonide monitoorimine. Erilist ettevaatust tuleb rakendada, kui Kaletra't määratakse patsientidele, kes võtavad digoksiini, sest ritonaviiri akuutne P-gp inhibeeriv toime põhjustab oodatavalt digoksiini tasemete märkimisväärset tõusu. Digoksiini võtmise alustamine patsientide poolt, kes võtavad Kaletra't, põhjustab tõenäoliselt oodatust madalamat digoksiini kontsentratsioonide tõusu.
Bepridiil, Lidokaiin süsteemselt, ja Kinidiin	Bepridiil, lidokaiin süsteemselt, kinidiin: lopinaviiri/ritonaviiriga koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid tõusta.	Vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline ravimi kontsentratsioonide monitoorimine
<i>Antibiootikumid</i>		
Klaritromütsiin	Klaritromütsiin: oodatav on mõõdukas klaritromütsiini AUC tõus, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Neerukahjustusega patsientide puhul (CrCL <30 ml/min) tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Ettevaatust tuleb rakendada, kui klaritromütsiini manustatakse koos Kaletra'ga patsientidele,

		kellel on maksa- või neerufunktsiooni kahjustus.
<i>Vähivastased ained ja kinaasi inhibiitorid</i>		
Abematsikliib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suureneda kontsentratsioon seerumis.	Abematsikliibi ja Kaletra samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne kasutamine osutub vältimatuks, lugege annuse kohandamise soovitusi abematsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgige abematsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Apalutamiid	Apalutamiid on mõõdukas kuni tugev CYP3A4 indutseerija ning see võib põhjustada lopinaviiri/ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist. Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suureneda apalutamiidi kontsentratsioon seerumis.	Kaletra ekspositsiooni vähenemise tagajärjel ei pruugi viroloogilist paranemist toimuda. Lisaks võib apalutamiidi ja Kaletra samaaegne manustamine põhjustada suurema apalutamiidisalduse tõttu raskeid kõrvaltoimeid, sh krambihooge. Kaletra manustamine koos apalutamiidiga ei ole soovitatav.
Afatiniib (ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas)	Afatiniib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Suurenemise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast. BCRP (rinnavähi resistentsusvalk/ABCG2) ja P-gp akuutse inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt	Afatiniibi manustamisel koos Kaletra'ga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusel leiate afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Tseritiniib	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suurened tseritiniibi kontsentratsioon seerumis.	Tseritiniibi manustamisel koos Kaletra'ga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusel leiate tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib, nilotiniib, vinkristiin ja vinblastiin	Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib ja nilotiniib, ning vinkristiin ja vinblastiin: kõrvaltoimete riski suurenemine tulenevalt seerumikontsentratsiooni tõusust lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeeriva toime tõttu.	Soovitatav on järgida nende vähivastaste ainete taluvust.
Enkorafeniib	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suurened kontsentratsioon seerumis.	Enkorafeniibi manustamine koos Kaletra'ga võib suurendada enkorafeniibi ekspositsiooni, mis võib suurendada toksilisuse riski, sh raskete kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise riski. Enkorafeniibi ja Kaletra samaaegset manustamist tuleb

		vältida. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid ja Kaletra't peab kasutama, tuleb patsiente nende ohutuse tagamiseks hoolikalt jälgida.
Fostamatiniib	Fostamatiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni suurenemine.	Fostamatiniibi manustamine koos Kaletra'ga võib suurendada fostamatiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni, mis võib põhjustada annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, nt hepatotoksilisust, neutropeeniat, hüpertensiooni või kõhulahtisust. Annuse vähendamise soovitusel leiate fostamatiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui sellised kõrvaltoimed peaksid esinema.
Ibrutiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt võib suureneeda kontsentratsioon seerumis.	Ibrutiniibi samaaegne manustamine Kaletra'ga võib suurendada ekspositsiooni ibrutiniibile, mis võib suurendada riski toksiliste toimete, sh tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Tuleb hoiduda ibrutiniibi samaaegsest manustamisest Kaletra'ga. Kui oodatav kasu kaalub üles riski ja Kaletra't on tarvis kasutada, tuleb vähendada ibrutiniibi annust 140 mg-ni ja jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse suhtes.
Neratiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suureneeda kontsentratsioon seerumis.	Kaletra ja neratiniibi samaaegne manustamine on vastunäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksilisuse tekkevõimaluse tõttu (vt lõik 4.3).
Venetoklaks	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt võib suureneeda kontsentratsioon seerumis, mis suurendab tuumori lüüsi sündroomi tekkeriski ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõtte). Patsientidel, kes on läbinud annuse tiitrimise faasi ja saavad venetoklaksi stabiilseid ööpäevaseid annuseid, tuleb venetoklaksi annust vähendada vähemalt 75% võrra, kui seda kasutatakse koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (annustamisjuhised vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõtte). Patsiente tuleb

		hoolikalt jälgida venetoklaksi toksiliste toimete suhtes.
<i>Verehüübimist takistavad ained</i>		
Varfariin	Varfariin: lopinaviiri/ritonaviiriga koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid olla mõjutatud, tulenevalt CYP2C9 indutseerimisest.	INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhe) monitoorimine on soovitatav.
Rivaroksabaan (Ritonaviir 600 mg kaks korda ööpäevas)	Rivaroksabaan: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja rivaroksabaani samaaegne manustamine võib suurendada rivaroksabaani ekspositsiooni, mis võib suurendada veritsuse tekkeriski. Rivaroksabaani ei ole soovitatav kasutada samaaegselt Kaletra't võtvatel patsientidel (vt lõik 4.4).
Vorapaksaar	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suureneda vorapaksaari kontsentratsioon seerumis.	Vorapaksaari ja Kaletra samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja vorapaksaari ravimi omaduste kokkuvõte).
<i>Krambivastased ained</i>		
Fenütoiin	Fenütoiin: tasakaaluoleku plasmakontsentratsioonid vähenevad mõõdukalt, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerivast toimest. Lopinaviir: kontsentratsioonid on vähenenud, tulenevalt fenütoiini CYP3A indutseerivast toimest.	Fenütoiini koosmanustamisel Kaletra'ga tuleb rakendada ettevaatust. Kaletra'ga koosmanustamisel tuleb fenütoiini tasemeid monitoorida. Fenütoiiniga koosmanustamisel, võib vajalik olla Kaletra annuse tõstmine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud. Kaletra ja fenütoiini kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Karbamasepiin ja Fenobarbitaal	Karbamasepiin: seerumi kontsentratsioonid võivad tõusta, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest. Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt karbamasepiini ja fenobarbitaali CYP3A indutseerivast toimest.	Karbamasepiini või fenobarbitaali koosmanustamisel Kaletra'ga tuleb rakendada ettevaatust. Kaletra'ga koosmanustamisel tuleb karbamasepiini ja fenobarbitaali tasemeid monitoorida. Koosmanustamisel karbamasepiini või fenobarbitaaliga võib olla vajalik Kaletra annuse tõstmine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud. Kaletra kombinatsiooni karbamasepiini ja fenobarbitaaliga

		ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Lamotrigiin ja Valproaat	<p>Lamotrigiin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Lamotrigiini glükuroniseerimise indutseerimise tõttu.</p> <p>Valproaat: ↓</p>	<p>Kaletra ja valproehappe või valproaadi koosmanustamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida valproaadi toime vähenemise suhtes.</p> <p><u>Lamotrigiini säilitusannusena võtavad patsiendid, kes alustavad või lõpetavad ravi Kaletra'ga:</u> vajalikuks võib osutuda lamotrigiini annuse suurendamine Kaletra võtmise alustamisel ja annuse vähendamine Kaletra võtmise lõpetamisel. Seetõttu tuleb jälgida lamotrigiini plasmataset, eriti enne ja kahe nädala jooksul pärast Kaletra võtmise alustamist või lõpetamist, et teha kindlaks, kas lamotrigiini annuse kohandamine on vajalik.</p> <p><u>Kaletra't võtavad patsiendid, kes alustavad lamotrigiini võtmist:</u> soovitusliku lamotrigiini annuse järk-järgulise suurendamise kohandamine ei ole vajalik.</p>
<i>Antidepressandid ja anksioliitikumid</i>		
Trasodooni üksikannus (Ritonaviir, 200 mg BID)	<p>Trasodoon: AUC: ↑ 2,4 korda</p> <p>Trasodooni ja ritonaviiri koosmanustamise järgselt täheldati kõrvaltoimeid: iiveldus, pearinglus, hüpotensioon ja minestus.</p>	<p>On teadmata, kas Kaletra kombinatsioon põhjustab sarnast trasodooni ekspositsiooni tõusu. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega ning kaaluda tuleb trasodooni madalama annuse kasutamist.</p>
<i>Seentevastased ravimid</i>		
Ketokonasool ja Itrakonasool	<p>Ketokonasool, itrakonasool: seerumi kontsentratsioonid võivad tõusta tulenevalt CYP3A inhibeerimisest lopinaviiri/ritonaviiri poolt.</p>	<p>Ketokonasooli ja itrakonasooli kõrgete annuste kasutamist (> 200 mg ööpäevas) ei soovitata.</p>
Vorikonasool	<p>Vorikonasool: kontsentratsioonid võivad langeda.</p>	<p>Vorikonasooli ja ritonaviiri madala annuse (100 mg BID), mis sisaldub Kaletra's, kooskasutamist tuleb vältida, v.a juhul kui kasuriski suhe õigustab vorikonasooli kasutamist..</p>

<i>Podagravastased ravimid</i>		
Kolhitsiini üksikannus (Ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas)	Kolhitsiin: AUC: 3-kordne ↑ C _{max} : 1,8-kordne ↑ Põhjuseks P-gp ja/või CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Kaletra ja kolhitsiini samaaegne manustamine neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel on vastunäidustatud, sest kolhitsiiniga seotud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, nt neuromuskulaarne toksiline toime (sh rabdomüolüüs) võimalus võib suurenedada (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel on soovitatav kolhitsiini annust vähendada või kolhitsiinravi katkestada, kui ravi Kaletra'ga on vajalik. Lugege ka kolhitsiini tooteinfot.
<i>Antihistamiinikumid</i>		
Astemisool Terfenadiin	Seerumi kontsentratsioonid võivad suurenedada, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja astemisooli või terfenadiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk nende toimeainetega seotud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).
<i>Infektsioonivastased ained</i>		
Fusidiinhape	Fusidiinhape: Kontsentratsioonid võivad tõusta, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja fusidiinhappe samaaegne manustamine dermatoloogilisel näidustusel on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk fusidiinhappega seotud kõrvaltoimete, eeskätt rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui luu-liigese infektsiooni ravis on samaaegne kasutamine mõõdapääsmatu, on tungivalt soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine lihaste kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).
<i>Mükobakterite-vastased ravimid</i>		
Bedakviliin (ühekordne annus) (Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas, korduvad annused)	Bedakviliin: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Pikaajalisel manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheldada tugevamini väljendunud toimet bedakviliini plasmakontsentratsioonile. CYP3A4 inhibeerimine tõenäoliselt lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski tõttu tuleb hoiduda bedakviliini ja Kaletra kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid, tohib bedakviliini koos Kaletra'ga manustada vaid ettevaatusega. Soovitatav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.4 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).

<p>Delamaniid (100 mg kaks korda ööpäevas)</p> <p>(Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas)</p>	<p>Delamaniid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (delamaniidi aktiivne metaboliit): AUC: ↑ 30%</p> <p>Pikaajalisel koosmanustamisel lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheldada enam väljendunud toimet DM-6705 ekspositsioonile.</p>	<p>Kui vajalikuks osutub delamaniidi manustamine koos Kaletra'ga, siis DM-6705-ga seotud QTc-intervalli pikenemise ohu tõttu on soovitatav väga sagedane EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.4 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).</p>
<p>Rifabutiin, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutiin (eelravim ja aktiivne 25-O-desatsetüül-metaboliit): AUC: ↑ 5,7 korda C_{max}: ↑ 3,5 korda</p>	<p>Kaletraga koosmanustamisel on rifabutiini soovitatav annus 150 mg kolm korda nädalas kindlaksmääratud päevadel (näiteks Esmaspäev-Kolmapäev-Reede). Seoses rifabutiini ekspositsiooni eeldatava tõusuga tuleb suurendada järelvalvet rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, sh neutroopenia ja uveiidi osas. Annuse edasine vähendamine 150 mg-ni kaks korda nädalas kindlaksmääratud päevadel on soovitatav patsientide korral, kes ei talu annust 150 mg kolm korda nädalas. Tuleb arvestada, et annustamine 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset ekspositsiooni ning see võib põhjustada resistentsuse tekkimise rifamütsiini suhtes ning ravi ebaõnnestumise. Kaletra annuse kohandamine ei ole vajalik.</p>

Rifampitsiin	Lopinaviir: võivad esineda lopinaviiri kontsentratsioonide ulatuslikud langused, tulenevalt rifampitsiini CYP3A indutseerivast toimest.	Kaletra koosmanustamist rifampitsiiniga ei soovitata, sest lopinaviiri tasemete langus võib omakorda oluliselt vähendada lopinaviiri terapeutilist toimet. Kaletra annuse kohandamine tasemeni 400 mg/400 mg (s.o Kaletra 400/100 mg + ritonaviir 300 mg) kaks korda ööpäevas on võimaldanud kompenseerida rifampitsiini CYP 3A4 indutseerivat toimet. Siiski võib sellist annuse kohandamist seostada ALAT/ASAT tõusuga ning seedetrakti häirete sagenemisega. Seetõttu tuleb seda koosmanustamist vältida, v.a juhul kui seda peetakse tingimata vajalikuks. Kui koosmanustamist peetakse vältimatuks, võib manustada Kaletra't annuses 400 mg/400 mg kaks korda ööpäevas koos rifampitsiiniga hoolika ohutuse ja ravimi terapeutilise monitoorimisega. Kaletra annust võib ülestiitrida ainult kui rifampitsiini võtmist on alustatud (vt lõik 4.4).
<i>Antipsühhootikumid</i>		
Lurasidoon	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist.	Kaletra ja lurasidooni samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Pimosiid	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata pimosiidi kontsentratsiooni suurenemist.	Kaletra ja pimosiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada riski tõsiste hematoloogiliste kõrvalekallete või teiste selle toimeaine tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.3).
Kvetiapiin	Lopinaviir/ritonaviiri CYP3A'd inhibeeriva toime tõttu on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide suurenemist.	Kaletra ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada kvetiapiini toksilist toimet.

<i>Bensodiasepiinid</i>		
Midasolaam	Suukaudselt manustatav midasolaam: AUC: ↑ 13 korda Parenteraalselt manustatav midasolaam: AUC: ↑ 4 korda Tuleneb lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra't ei tohi manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3), samas kui parenteraalse midasolaami koosmanustamisel Kaletra'ga tuleb rakendada ettevaatust. Kui Kaletra't manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi üksuses (IRÜ) või sarnastes tingimustes, mis võimaldavad hoolikat kliinilist monitoorimist ja sobivat meditsiinilist toetust respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui midasolaami üksikannus.
<i>Beeta2-adrenoretseptori antagonist (pikatoimeline)</i>		
Salmeterool	Salmeterool: On oodata kontsentratsiooni suurenemist, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Kombinatsiooni toime tagajärjel võib suurenda risk salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenedamine, palpitatsioonid ja siinustahhükardia. Seetõttu ei ole Kaletra't soovitatav manustada koos salmeterooliga (vt lõik 4.4).
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
Felodipiin, nifedipiin ja nikardipiin	Felodipiin, nifedipiin, nikardipiin: kontsentratsioonid võivad tõusta, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kui neid ravimeid manustatakse koos Kaletra'ga, on soovitatav terapeutiliste toimete ja kõrvaltoimete kliiniline monitoorimine.
<i>Kortikosteroidid</i>		
Deksametasoon	Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad langeda, tulenevalt deksametasooni CYP3A inhibeerivast toimest.	Kui seda ravimit manustatakse koos Kaletra'ga, on vajalik viirusvastase toime tõhususe kliiniline monitoorimine.

<p>Inhaleeritav, süstitav või intranasaalne flutikasoonpropionaat, budesoniid, triamtsinoloon</p>	<p>Flutikasoonpropionaat, 50 µg intranasaalselt 4 korda ööpäevas: plasmakontsentratsioonid ↑ kortisooli tasemed ↓ 86%</p>	<p>Kui flutikasoonpropionaati inhaleeritakse, on oodata tugevamat toimet. Ritonaviiri ja intranasaalselt või inhaleeritavat flutikasoonpropionaati manustatavatel patsientidel on täheldatud kortikosteroidide süsteemseid toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste pärssimist; need võivad samuti tekkida teiste kortikosteroididega, mis metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A kaudu, nt budesoniid ja triamtsinoloon. Seetõttu ei ole Kaletra ja nende glükokortikoidide koosmanustamine soovitatav, v.a juhul kui ravist saadav kasu ületab kortikoidide süsteemsete toimete tekkeriski (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda glükokortikoidi annuse vähendamist koos hoolika paiksete ja süsteemsete toimete monitoorimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veelgi enam, ravi lõpetamisel tuleb glükokortikoidide annuste astmelist vähendamist viia läbi pikema ajavahemiku jooksul.</p>
<p><i>Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid</i></p>		
<p>Avanafiil (ritonaviir 600 mg kaks korda ööpäevas)</p>	<p>Avanafiil: AUC: ↑ 13 korda Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.</p>	<p><u>Avanafiili kasutamine koos Kaletra'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</u></p>
<p>Tadalafiil</p>	<p>Tadalafiil: AUC: ↑ 2 korda Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.</p>	<p><u>Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks:</u> Kaletra manustamine koos sildenafiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kaletra manustamine</p>

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 korda Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	koos tadalafiiliga ei ole soovitatav. <u>Erektsioonihäirete korral:</u> Sildenafil või tadalafiili tuleb määrata Kaletra't võtvatele patsientidele erilise ettevaatusega, koos ulatuslikuma kõrvaltoimete monitoorimisega, sh hüpotensioon, minestus, muutused nägemises ja pikenenud erektsiooniaeg (vt lõik 4.4). Kaletra'ga koosmanustamisel ei tohi sildenafili annused ületada 25 mg 48 tunni jooksul ja tadalafiili annused 10 mg iga 72 tunni jooksul.
Vardenafiil	Vardenafiil: AUC: ↑ 49 korda Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Vardenafiili kasutamine koos Kaletra'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Tungaltera alkaloidid</i>		
Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Seerumi kontsentratsioonid võivad suurenedada tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra ja tungaltera alkaloidide samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada ägedat tungalteramürgistust, kaasa arvatud vasospasm ja isheemia (vt lõik 4.3).
<i>Seedetrakti motiilsust suurendavad ained</i>		
Tsisapriid	Seerumi kontsentratsioonid võivad suurenedada tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra ja tsisapriidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada riski selle toimeaine poolt põhjustatud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).
<i>HCV otsese toimega viirusvastased ained</i>		
Elbasviir/grasopreviir (50/200 mg QD)	Elbasviir: AUC: ↑ 2,71 korda C _{max} : ↑ 1,87 korda C ₂₄ : ↑ 3,58 korda Grasopreviir: AUC: ↑ 11,86 korda C _{max} : ↑ 6,31 korda C ₂₄ : ↑ 20,70 korda (erinevate mehhanismide kombinatsioon, kaasa arvatud CYP3A inhibeerimine) Lopinaviir: ↔	Kaletra ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Glekapreviir/ pibrentasviir	Seerumi kontsentratsioon võib suureneda P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav ALAT tõusu suurenenud tekkeriski tõttu seoses glekapreviiri ekspositsiooni tõusuga.
Ombitasviir/ paritapreviir/ritonaviir + dasabuviir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID	Ombitasviir: ↔ Paritapreviir: AUC: ↑ 2,17 korda C _{max} : ↑ 2,04 korda C _{trough} : ↑ 2,36 korda (CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimine) Dasabuviir: ↔ Lopinaviir: ↔	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud. Lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg manustati QD koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriga, koos dasabuviiriga või ilma. Mõju otsese toimega viirusvastastele ainetele (<i>direct-acting antiviral agents</i> , DAA) ja lopinaviirile oli sarnane sellega, mida täheldati lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg manustamisel BID (vt lõik 4.3).
Ombitasviir/ paritapreviir/ritonaviir (25/150/100 mg QD) Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID	Ombitasviir: ↔ Paritapreviir: AUC: ↑ 6,10 korda C _{max} : ↑ 4,76 korda C _{trough} : ↑ 12,33 korda (CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimine) Lopinaviir: ↔	
Sofosbuviir/velpatasviir/ voksilapreviir	Sofosbuviiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri seerumi kontsentratsioonid võivad suureneda P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B1/3 inhibeerimise tõttu ritonaviiri/ritonaviiri poolt. Ent ainult voksilapreviiri ekspositsiooni tõus on kliiniliselt oluline.	Kaletra ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
<i>HCV proteaasi inhibiitorid</i>		
Simepreviir 200 mg ööpäevas (ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas)	Simepreviir: AUC: ↑ 7,2 korda C _{max} : ↑ 4,7 korda C _{min} : ↑ 14,4 korda	Kaletra manustamine koos simepreviiriga ei ole soovitatav.

<i>Taimsed ravimid</i>		
Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt liht-naistepuna CYP3A indutseerivast toimest.	Taimseid ravimeid, mis sisaldavad liht-naistepuna, ei tohi kombineerida lopinaviiri ja ritonaviiriga. Kui patsient juba võtab liht-naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada ja võimalusel määrata viiruse kontsentratsioon. Lopinaviiri ja ritonaviiri tasemed võivad liht-naistepuna võtmise lõpetamisel tõusta. Võib olla vajalik Kaletra annuse kohandamine Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädala jooksul pärast liht-naistepunaga ravi lõpetamist (vt lõik 4.3). Seetõttu saab Kaletra võtmist alustada ohutult 2 nädalat pärast liht-naistepuna võtmise lõpetamist.
<i>Immuunsupressandid</i>		
Tsüklosporiin, Siroliimus (rapamütsiin), ja Takroliimus	Tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin), takroliimus: Kontsentratsioonid võivad tõusta tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kuni ajani mil nende preparaatide plasmatasemed stabiliseeruvad, on soovitatav sagedasem terapeutiline kontsentratsiooni monitoorimine.
<i>Lipiidide sisaldust langetavad ained</i>		
Lovastatiin ja Simvastatiin	Lovastatiin, simvastatiin: märkimisväärselt tõusnud plasmakontsentratsioonid, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite suuremad kontsentratsioonid võivad tekitada müopaatiat, sh rabdomüolüüsi, on nende ainete kombineerimine Kaletra'ga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Lipiidisaldust muutvad ained</i>		
Lomitapiid	CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi ekspositsiooni: tugevad inhibiitorid suurendavad ekspositsiooni ligikaudu 27-kordselt. Kuna lopinaviir/ritonaviir inhibeerivad CYP3A-d, on oodata lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist	Kaletra samaaegne kasutamine lomitapiidiga on vastunäidustatud (vt lomitapiidi ravimiteave) (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin	Atorvastatiin: AUC: ↑ 5,9 korda C _{max} : ↑ 4,7 korda Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra ja atorvastatiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamist peetakse tingimata vajalikuks, peaks manustama atorvastatiini madalaimat annust ning ohutust hoolikalt monitoorima (vt lõik 4.4).

Rosuvastatiin, 20 mg QD	Rosuvastatiin: AUC: ↑ 2 korda C _{max} : ↑ 5 korda Kuigi rosuvastatiin metaboliseerub vähesel määral CYP3A4 kaudu, täheldati selle plasmakontsentratsioonide tõusu. Selle toime mehhanism võib tuleneda transportvalkude inhibeerimisest.	Kaletra manustamisel koos rosuvastatiiniga tuleb rakendada ettevaatust ning kaaluda väiksemate annuste manustamist (vt lõik 4.4).
Fluvastatiin või Pravastatiin	Fluvastatiin, pravastatiin: Ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid. Pravastatiin ei metaboliseeru CYP450 kaudu. Fluvastatiin metaboliseerub osaliselt CYP2C9 kaudu.	Kui on näidustatud ravi HMG-CoA inhibiitoriga, on soovitatav fluvastatiini või pravastatiini kasutamine.
<i>Opioidid</i>		
Buprenorfiin, 16 mg QD	Buprenorfiin: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Metadoon	Metadoon: ↓	Soovitatav on metadooni plasmakontsentratsioonide monitoorimine.
<i>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid</i>		
Etüüülöstradiool	Etüüülöstradiool: ↓	Juhul kui Kaletra't manustatakse koos rasestumisvastaste ainetega, mis sisaldavad etüüülöstradiooli (ükskõik millises ravimvormis on kontratseptiiv, nt suukaudne või plaaster), peab kasutama täiendavaid kontratseptiivseid meetodeid.
<i>Suitsetamise lõpetamise abivahendid</i>		
Bupropioon	Bupropioon ja selle aktiivne metaboliit, hüdroksübupropioon: AUC ja C _{max} ↓ ~50% See toime võib tuleneda bupropiooni metabolismi indutseerimisest.	Kui Kaletra koosmanustamist bupropiooniga peetakse vältimatuks, tuleb seda teha hoolika bupropiooni efektiivsuse kliinilise monitoorimisega, ilma soovitatavat annust ületamata, vaatamata täheldatavale indutseerimisele.
<i>Kilpnäärme hormoonasendusravi</i>		
Levotüroksiin	Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis viitavad ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatide võimalikule koostoimele levotüroksiiniga.	Patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, tuleb jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset vähemalt esimesel kuul pärast lopinaviir/ritonaviiriga ravi alustamist ja/või lõpetamist.

<i>Vasodilataatorid</i>		
Bosentaan	Lopinaviir/ritonaviir: CYP3A4 indutseerimise tõttu bosentaani poolt võib väheneda lopinaviir/ritonaviiri kontsentratsioon plasmal. Bosentaan: AUC: 5-kordne ↑ C _{max} : 6-kordne ↑ Algne bosentaani C _{min} : ligikaudu 48-kordne ↑, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Kaletra manustamisel koos bosentaaniga tuleb rakendada ettevaatust. Kaletra samaaegsel manustamisel <u>bosentaaniga</u> tuleb jälgida HIV ravi efektiivsust ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida bosentaani toksilisuse suhtes, eeskätt koos manustamise esimese nädala jooksul.
Riotsiguaat	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suurendada riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis.	Riotsiguaadi ja Kaletra samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja riotsiguaadi ravimi omaduste kokkuvõte).
<i>Teised ravimid</i>		
Tuginedes teadaolevatele ainevahetusprofiilidele, ei ole kliiniliselt olulised koostoimed oodatavad Kaletra ja dapsooni, trimetoprimi/sulfametoksasooli, asitromüsiini või flukonasooli puhul.		

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Otsustades kasutada retroviirusvastaseid aineid HIV infektsiooni raviks rasedatel naistel ning sellest tulenevalt HIV vertikaalse ülekandumise riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta loomkatsete andmeid ning kliinilist kogemust rasedatel, et iseloomustada ravi ohutust lootele.

Lopinaviiri/ritonaviiri toimet raseduse ajal hinnati rohkem kui 3000 naisel, sh rohkem kui 1000-1 esimese trimestri jooksul.

Jaanuaris 1989 asutatud retroviirusvastaste ravimite rasedusregistri (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) alusel läbi viidud turustamisjärgse vaatluse käigus, milles kasutati enam kui 1000 Kaletra't raseduse esimese trimestri jooksul kasutanud naise andmeid, ei täheldatud sünnidefektide suurenenud tekkeriski. Sünnidefektide esinemissagedus pärast ükskõik millisel trimestril toimunud kokkupuudet lopinaviiriga on võrreldav üldpopulatsioonis täheldatud esinemissagedusega. Tavapärasele etioloogiale viitavat sünnidefektide mustrit ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Mainitud andmete alusel on väärarengute tekkerisk inimestel ebatõenäoline. Lopinaviiri võib raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Rottidel teostatud uuringud näitasid, et lopinaviir eritub rinnapiima. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Üldreeglina on soovitatav, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Loomkatsed ei ole näidanud toimet fertiilsusele. Lopinaviiri/ritonaviiri toime kohta inimeste viljakusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole teostatud. Patsiente tuleb informeerida, et Kaletra-ravi ajal on teatatud iivelduse tekkimisest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaletra ohutust on II-IV faasi kliinilistes uuringutes hinnatud rohkem kui 2600-l patsiendil, kellest üle 700-l oli kasutatav annus 800/200 mg (6 kapslit või 4 tabletti) üks kord ööpäevas. Lisaks nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoritele (NRTId) kasutati mõnedes uuringutes Kaletra't koos efavirensi või nevirapiiniga.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes olid kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia. Kõhulahtisuse risk võib olla suurem, kui Kaletra't manustatakse üks kord ööpäevas. Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine võivad ilmnedagi ravi alguses, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia aga ravi lõpus. Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestas enneaegselt ravi 7% II-IV faasi uuringutes osalenud patsientidest.

On oluline märkida, et Kaletra'ga ravitud patsientidel on esinenud pankreatiiti, sealhulgas ka neil, kel kujunes hüpertriglütserideemia. Lisaks sellele esines harvadel juhtudel Kaletra-ravi käigus PR-intervalli pikenemist (vt lõik 4.4).

b. Kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus ja turustamisjärgse kogemuse põhjal teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel ja lastel:

Järgnevatest juhtudest on teavitatud kui kõrvaltoimetest. Sagedus hõlmab kõiki esinenud mõõduka kuni raske raskusastmega kõrvaltoimeid, hoolimata individuaalsetest põhjuse hinnangutest. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Täiskasvanud patsientidel kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt avaldunud kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon
	Sage	Alumiste hingamisteede infektsioon, naha infektsioonid, sh tselluliit, follikuliit ja furunkul
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus, sh urtikaaria ja angioödeem
	Aeg-ajalt	Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Hüpogonadism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Vere glükoositaseme häired, sh suhkurtõbi, hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine
	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, söögiisu suurenemine

Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus
	Aeg-ajalt	Ebatavalised unenäod, libiido langus
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu (sh migreen), neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), pearinglus, unetus
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne sündmus, konvulsioon, düsgeusia, ageusia, treemor
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäire
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus, peapööritus
Südame häired	Aeg-ajalt	Ateroskleroos nagu müokardi infarkt, atrioventrikulaarne blokaad, trikuspidaalklapi puudulikkus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon,
	Aeg-ajalt	Süvaveenitromboos
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus
	Sage	Pankreatiit ¹ , oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, gastroenteriit ja koliit, kõhuvalu (üla- ja alakõhus), kõhupuhitus, düspepsia, hemorroidid, flatulents
	Aeg-ajalt	Mao-soole veritsus, sh mao-soole haavandid, duodeniit, gastriit ja rektaalne veritsus, stomatiit ja suuhaavandid, roojapidamatus, kõhukinnisus, suu kuivus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit, sh ASAT, ALAT ja GGT aktiivsuse tõus
	Aeg-ajalt	Kollatõbi, maksasteatoos, hepatomegalia, kolangiit, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, sh makulopapuloosne lööve, dermatiit/lööve, sh ekseem ja seborroiline dermatiit, öine liighigistamine, kihelus
	Aeg-ajalt	Alopeetsia, kapillariit, vaskuliit
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erütem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia, lihas-skeleti valu, sh liigesevalu ja seljavalu, lihaste häired nagu nõrkus ja spasmid
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, osteonekroos
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Vähenenud kreatiniini kliirens, nefriit, hematuuria
	Teadmata	Nefrolitiaas

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Erektsioonihäire, menstruaatsioonihäire, amenorröa, menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, sh asteenia

¹ Vt lõik 4.4: lipiidide taseme tõus ja pankreatiit.

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalselt manustatavat flutikasoonpropionaati saavatel patsientidel on täheldatud Cushingi sündroomi; see peaks ilmnema ka teiste P450 3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide, nt budesoniidi kasutamisel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Seoses proteaasi inhibiitoritega, eriti kombinatsioonis nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitoritega, on teatatud kreatiinfosfokinaasi (KFK) taseme tõusust, müalgia, müosiidist ja harva rabdomüolüüsist.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombinatsioonravi alguses tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike infektsioonide suhtes. Samuti on teatatud autoimmuunhäiretest (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunne hepatiit). Samas on aeg haiguse puhkemiseni varieeruv ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega saanud retroviirusvastast kombinatsioonravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus on teadmata (vt. lõik 4.4).

d. Lapsed

2-aastaste ja vanemate lastel puhul on ohutusprofiil olemuselt sarnane täiskasvanute puhul kehtivaga (vt Tabel lõigus b).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Praeguseks on andmeid Kaletra üleannustamise kohta inimestel vähe.

Koertel täheldatud kliinilised nähud olid: suurenenud süljeeritus, oksendamine ja kõhulahtisus/väljaheite muutused. Hiirtel, rottidel ja koertel täheldatud toksilisussümptomiteks olid aktiivsuse langus, ataksia, kõhnumine, dehüdratsioon ja treemor.

Spetsiifiline antidoot puudub. Kaletra üleannustamise ravi seisneb üldistes toetavates meetmetes, sealhulgas tuleb jälgida elulisi funktsioone ning patsiendi kliinilist seisundit. Vajadusel võib imendumata toimeaine elimineerimiseks kutsuda esile oksendamist või teostada maoloputust. Samuti võib manustada aktiveeritud sütt. Kuna Kaletra seondub suures ulatuses proteiinidega, on tema oluline eritumine dialüüsil vähetõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC kood: J05AR10.

Toimemehhanism

Kaletra viirusvastase toime tagab lopinaviir. Lopinaviir on HIV-1 ja HIV-2 proteaaside inhibiitor. HIV proteaaside inhibeerimise tulemusel takistatakse polüproteiini *gag-pol* lahtilõikamist, mistõttu tekib ebaküps, mitte-infektsioosne viirus.

Toimed elektrokardiogrammile

QTcF intervalli hinnati randomiseeritud, platseebo-kontrollitud ja aktiivses (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) ristuuritingus 39-l tervel täiskasvanul kolmandal uuringupäeval kaheistkümnepäevase jooksul teostatud kümne mõõtmise käigus. Maksimaalsed keskmised (95%-lise ülemise usalduspiiriga) QTcF erinevused olid platseeboga võrreldes 3,6 (6,3) lopinaviir/ritonaviiril 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 13,1 (15,8) terapeutilist annust ületava 800/200 mg kaks korda ööpäevas puhul. Kõrge annuse lopinaviir/ritonaviiri (800/200 mg kaks korda ööpäevas) esilekutsutud QRS intervalli pikenedamine 6 millisekundilt 9,5 millisekundile põhjustab QT pikenedamist. Need kaks režiimi põhjustasid kolmandal uuringupäeval 1,5 ja 3 korda kõrgemat ravimi ekspositsiooni, kui on täheldatud soovitatud raviskeemi, lopinaviir/ritonaviir üks või kaks korda ööpäevas, järginutel tasakaalukontsentratsiooni tingimustes. Mitte ühelgi uuringus osalenul ei esinenud, võrreldes algtasemega, QTcF intervalli ≥ 60 ms pikenedamist, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus lopinaviir/ritonaviiri saanud patsientidel ilmnis kolmandal uuringupäeval PR intervalli mõõdukas pikenedamine. Keskmine PR muutus algtasemega võrreldes oli 11,6...24,4 ms 12 tunni jooksul pärast manustamist. Maksimaalne PR intervall oli 286 ms, ning ei täheldatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemist (vt lõik 4.4).

Viirusvastane aktiivsus *in vitro*

Lopinaviiri *in vitro* viirusvastast toimet laboratoorsete HIV tüvede suhtes uuriti ägedalt infitseeritud lümfoblastilise rea rakkudel ning kliiniliste HIV tüvede suhtes perifeerses verest pärit lümfotsüütidel. Lopinaviiri keskmine IC₅₀ viie erineva laboratoorse HIV-1 tüve vastu oli inimese seerumi puudumisel 19 nM. MT4 rakkudes paikneva HIV-1_{IIIb} tüve vastu oli lopinaviiri keskmine IC₅₀ inimese seerumi puudumisel 17 nM ning 50% inimese seerumi juuresolekul 102 nM. Erinevate HIV-1 kliiniliste isolaatide suhtes oli lopinaviiri keskmine IC₅₀ inimese seerumi puudumisel 6,5 nM.

Resistentsus

In vitro resistentsuse valik

In vitro on välja selekteeritud HIV-1 isolaate, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes on vähenenud. HIV-1 on *in vitro* kultiveeritud koos lopinaviiriga ning lopinaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga sellistes kontsentratsioonides, mis jäljendavad Kaletra-ravi ajal esinevat plasmakontsentratsioonisuhete vahemikku. Kultuuridest isoleeritud viiruste geno- ja fenotüüpide analüüsil leiti, et ritonaviiri selliste kontsentratsioonisuhete juures ei mõjuta lopinaviir-resistentsete viirustüvede selekteerumist mõõdetaval määral. Kokkuvõtteks näitas *in vitro* fenotüüpide iseloomustamine ristuva resistentsuse esinemist lopinaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite vahel. Seega korreleerub viiruse tundlikkuse vähenemine lopinaviiri suhtes täielikult tundlikkuse vähenemisega ritonaviiri ja indinaviiri suhtes; täielikku korrelatsiooni ei esine aga lopinaviiri ning amprenaviiri, sakvinaaviiri ja nelfinaviiri tundlikkuse vähenemise osas.

Resistentsuse analüüs patsientidel, kes ei ole varem retroviirusvastast (ARV) ravi saanud

Kliiniliste uuringute käigus, kus analüüsiti piiratud hulka isolaate, ei tuvastatud retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel resistentsuse valikut lopinaviiri suhtes ilma olulise resistentsuseta proteaasi inhibiitori suhtes algtasemel. Vaata pikemalt kliiniliste uuringute detailset kirjeldust.

Resistentsuse analüüs proteaasi inhibiitoriga (PI) ravitud patsientidel

Lopinaviir-resistentsuse valimit patsientide hulgas, kellel eelnev ravi proteaasi inhibiitoriga ei olnud tulemust andnud, iseloomustati, analüüsides pikaajalisi isolaate 19-lt proteaasi inhibiitoritega ravitud patsiendilt kahest II faasi uuringust ja ühest III faasi uuringust, kellel oli kas puudulik viroloogiline supressioon või kellel esines viirusinfektsiooni taasteke pärast esialgset reageerimist Kaletra-ravile ning kellel täheldati täiendavat *in vitro* resistentsust, kui testide väärtusi võrreldi enne ravi ja pärast infektsiooni taasteket (viimast defineeriti kui uue mutatsiooni ilmumist või kahekordset muutust fenotüübi tundlikkuses lopinaviiri suhtes). Täiendav resistentsus tekkis kõige sagedamini patsientidel, kellelt enne ravi isoleeritud viirustel esines mitmeid proteaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone, kuid tundlikkus lopinaviiri suhtes oli enne ravi vähenenud < 40 korda. Kõige sagedamini ilmnesis mutatsioonid V82A, I54V ja M46I. Täheldati ka mutatsioone L33F, I50V ja V32I koos mutatsiooniga I47V/A. 19-ne isolaadi IC₅₀ oli võrreldes enne ravi täheldatuga suurenenud 4,3 korda (6,2-kordsest 43-kordseks, võrreldes metsikut tüüpi viirusega).

Genotüübilised iseärasused korreleeruvad teiste proteaasi inhibiitorite abil välja selekteeritud viiruste fenotüübis ilmneva tundlikkuse nõrgenemisena lopinaviiri suhtes. Uuriti lopinaviiri viirusvastast toimet *in vitro* 112 kliinilisel isolaadil, mis olid võetud patsientidelt, kelle puhul ravi ühe või mitme proteaasi inhibiitoriga oli ebaõnnestunud. Sellest paneelist olid HIV-proteaasis toimunud mutatsioonidest seotud *in vitro* tundlikkuse langusega lopinaviiri suhtes järgmised mutatsioonid: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ja L90M. Lopinaviiri keskmine EC₅₀ erinevate tüvede vastu, millel esines 0...3, 4...5, 6...7 ja 8...10 mutatsiooni ülalmainitud aminohappelistes positsioonides, oli vastavalt 0,8; 2,7; 13,5; ja 44 korda kõrgem kui EC₅₀ HIV algviirustüvede vastu. Kõigil 16 viirusel, millel esines enam kui 20-kordne tundlikkuse muutus, olid toimunud mutatsioonid positsioonides 10, 54, 63 pluss 82 ja/või 84. Lisaks sellele kandsid nad keskmiselt 3 mutatsiooni aminohapete positsioonides 20, 24, 46, 53, 71 ja 90. Lisaks ülalkirjeldatud mutatsioonidele on pärast infektsiooni taasteket Kaletra-ravi saavatelt patsientidelt (keda eelnevalt raviti proteaasi inhibiitoritega) isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli langenud, täheldatud ka mutatsioone V32I ja I47A ja Kaletra-ravi saavatelt patsientidelt isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli langenud, mutatsioone I47A ja L76V.

Järeldused teatud kindlate mutatsioonide või mutatsioonimustrite tähtsuse kohta võivad muutuda täiendavate andmete saamisel ning resistentsustestide tulemuste analüüsimisel on soovitatav alati tutvuda kehtivate resistentsuse tõlgendamise süsteemidega.

Kaletra viirusvastane aktiivsus patsientidel, kellel ravi proteaasi inhibiitoritega ebaõnnestus

In vitro viiruse algse geno- ja fenotüübi alusel hinnati lopinaviir-tundlikkuse vähenemise kliinilise tähenduse välja selgitamiseks 56 patsiendil, kellel varem oli ravi mitme proteaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud, viroloogilist reageerimist Kaletra-ravile. Lopinaviiri EC₅₀ väärtus 56 erineva algse viirustüve suhtes varieerus ulatuslikult võrreldes EC₅₀ väärtusega metsikut tüüpi HIV suhtes – nende omavaheline suhe kõikus vahemikus 0,6...96-korda. 48-nädalase kombineeritud Kaletra-, efavirens- ja nukleosiidse pöördtranskriptaasravi järel täheldati HIV RNA koopiaid ≤ 400 koopia/ml patsientidel järgmiselt: 93% (25/27) patsientidest lopinaviir-tundlikkuse vähenemine algväärtusest < 10 korra, 73% (11/15) 10...40 korda, ja 25% (2/8) > 40 korra. Lisaks sellele täheldati viroloogilist reageerimist 91% (21/23) patsientidel, kelle vähenenud *in vitro* lopinaviir-tundlikkusega viirustüve proteaasis oli 0...5 ülalkirjeldatud mutatsiooni, 71% (15/21), kel oli 6...7 mutatsiooni ning 33% (2/6) 8...10 mutatsiooniga tüve puhul. Kuna need patsiendid ei olnud varem saanud ravi Kaletra ega efavirensiga, võib osa viirusvastasest toimest omistada efavirensile, eriti nende patsientide puhul, kellel oli tegemist lopinaviiri suhtes tugevalt resistentsete viirustüvedega. Uuringus ei olnud kontrollrühma, kus oleks kombinatsioonist puudunud Kaletra.

Ristuv resistentsus

Teiste proteaasi inhibiitorite toime eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidelt isoleeritud viirustesse, millel tekkis täiendav resistentsus lopinaviiri suhtes pärast Kaletra-ravi: Ristuva resistentsuse olemasolu teiste proteaasi inhibiitorite suhtes analüüsiti 18-lt eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsiendilt (kellel viirusinfektsioon tekkis uuesti) isoleeritud viirusel, mille resistentsuse areng ilmnis kolmes Kaletra II faasi uuringus ja ühes Kaletra III faasi uuringus. Nende 18-ne isolaadi puhul oli lopinaviiri keskmine IC₅₀ vastavalt 6,9-kordne (enne ravi) ja 63-kordne (taastekkinud infektsioonide puhul), võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Üldiselt uuesti tekkinud infektsioonide korral isoleeritud viirused kas säilitasid oma esialgse ristuva resistentsuse või arenes neil märkimisväärne ristuv resistentsus indinaviiri, sakvinaviiri ja atasanaviiri suhtes. Täheledata ka amprenaviiri toime tagasihoidlikku nõrgenemist – keskmine IC₅₀ suurenes vastavalt 3,7 (enne ravi) kuni 8 korda (taastekkinud infektsioonide puhul isoleeritud viirustel). Enne ravi isoleeritud viirused säilitasid oma tundlikkuse tipranaviiri suhtes – keskmine IC₅₀ suurenes vastavalt 1,9 korda (enne ravi isoleeritud viirustel) ja 1,8 korda (taastekkinud infektsioonide puhul isoleeritud viirustel), võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Täiendava info saamiseks tipranaviiri kasutamise kohta lopinaviir-resistentsete HIV-1 infektsioonide ravis, sealhulgas eeldatavalt tundlike viiruste genotüüpide kohta, vt Aptivus' e ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kliinilised tulemused

Kaletra toimet (kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste preparaatidega) bioloogilistele markeritele (HIV RNA tasemele plasmas ja CD4+ T-rakkude arvule) on uuritud 48 kuni 360-nädalase kestusega kontrollitud kliinilistes Kaletra-uuringutes.

Kasutamine täiskasvanutel

Patsiendid, kes pole retroviirusvastast ravi varem saanud

Uuring M98-863 oli randomiseeritud, topelt-pime uuring 653-l varasemat retroviirusvastast ravi mitte-saanud patsiendil, milles uuritavaks ravimiks oli Kaletra (400/100 mg kaks korda ööpäevas) ja võrdlusravimiks nelfinaviir (750 mg kolm korda ööpäevas) koos stavudiini ja lamivudiiniga. Keskmine CD4+ T-rakkude algtaase oli 259 rakku/mm³ (vahemikus 2...949 rakku/mm³) ja keskmine HIV-1 RNA algtaase plasmas oli 4,9 log₁₀ koopiat/ml (vahemikus 2,6...6,8 log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 1

48. nädala tulemused: uuring M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinaviir (N=327)
HIV RNA < 400 koopiat/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 koopiat/ml*†	67%	52%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaase suhtes (rakku/mm ³)	207	195

* ravikavatsuse alusel teostatud (ITT) analüüsid, kus puuduvate andmetega patsiente käsitletakse viroloogiliste ebaõnnestumistena

† p<0,001

113 nelfinaviiriga ja 74 lopinaviir/ritonaviir-kombinatsiooniga ravitud patsiendi puhul oli HIV RNA tase üle 400 koopiat/ml ravi vältel 48. nädalast 96. nädalani. Resistentsuse uuringuteks õnnestus neist viirus isoleerida ja amplifitseerida 96-l nelfinaviiri saanud patsiendil ja 51-l lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsiendil. Resistentsust nelfinaviiri suhtes, mida määratleti proteaaside D30N või L90M mutatsioonide olemasolu järgi, täheldati 41/96 (43%) patsientidest. Resistentsust lopinaviiri suhtes, mida määratleti kõigi proteaaside primaarsete või aktiivtsentri mutatsioonide olemasolu järgi (vt eespool), täheldati 0/51 (0%) patsientidest. Resistentsuse puudumist lopinaviiri suhtes kinnitasid ka fenotüübi analüüsid.

Uuring M05-730 oli randomiseeritud, avatud, mitmetsentriline uuring 664-l varem retroviirusvastast ravi mitte-saanud patsiendil, milles võrreldi raviskeeme Kaletra 800/200 mg üks kord ööpäevas pluss tenofoviir DF ja emtritsitabiin *versus* Kaletra 400/100 mg kaks korda ööpäevas pluss tenofoviir DF ja emtritsitabiin. Teadaoleva farmakokineetilise koostoime tõttu Kaletra ja tenofoviiri vahel (vt lõik 4.5) ei pruugi selle uuringu andmed olla vahetult ekstrapoleeritavad, kui Kaletra't kasutatakse teistsuguse põhiskeemi järgi. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas Kaletra 800/200 mg üks kord ööpäevas (n = 333) või Kaletra 400/100 mg kaks korda ööpäevas (n = 331). Järgnev stratifikatsioon toimus iga rühma siseselt suhtes 1:1 (tablett *versus* pehmekapsel). 8 nädala jooksul manustati patsientidele kas tableti või pehmekapsli ravimvormi, misjärel manustati ülejäänud uuringu jooksul kõigile patsientidele tableti ravimvormi üks või kaks korda ööpäevas. Patsientidele manustati 200 mg emtritsitabiini üks kord ööpäevas ja 300 mg tenofoviir DF üks kord ööpäevas (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile). Üks kord ööpäevas annustamise korral demonstreeriti protokolliga järgi määratletud mitte-halvemust võrreldes annustamisega kaks korda ööpäevas, kui vastavate isikute (üks kord ööpäevas miinus kaks korda ööpäevas) proportsiooni erinevuse 95% usaldusintervalli alumine piir ei ületanud 48. nädalal -12%. Värvatud patsientide keskmine vanus oli 39 aastat (vahemik: 19 kuni 71); 75% olid kaukaasia rassist ja 78% olid meessoost. Keskmine esialgne CD4+ T-rakkude hulk oli 216 rakku/mm³ (vahemik: 20 kuni 775 rakku/mm³) ja keskmine esialgne vereplasma HIV-1 RNA tase oli 5,0 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 1,7 kuni 7,0 log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 2

Uuritavate viroloogiline vastus 48. ja 96. nädalal.						
	48. nädal			96. nädal		
	Üks kord ööpäevas	Kaks korda ööpäevas	Erinevus [95% CI]	Üks kord ööpäevas	Kaks korda ööpäevas	Erinevus [95% CI]
NC= Ebaõnnestumine	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]
Vaadeldud andmed	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]
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	186	198		238	254	

96 nädala jooksul oli kättesaadavad genotüübilise resistentsusanalüüsi andmed mittetäieliku viroloogilise paranemisega 25-lt patsiendilt, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas ja 26-lt patsiendil, kellele manustati ravimit kaks korda ööpäevas. Üks kord ööpäevas ravimit saanute hulgas ei esinenud ühelgi patsiendil resistentsust lopinaviiri suhtes, ning ravimit kaks korda ööpäevas saanute hulgas esines ühel patsiendil, kel esines märgatav resistentsus proteaasi inhibiitori suhtes algtasemel, täiendavalt resistentsus lopinaviiri suhtes.

Kestvat viroloogilist paranemist on Kaletra puhul (kombineeritud nukleosiidse/nukleotiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega) täheldatud ka ühes väikeseulatuslikus II-faasi uuringus (M97-720) 360-nädalase ravi kestel. Uuringus raviti algselt Kaletra'ga sadat patsienti (sealhulgas sai 51 patsienti 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 49 patsienti kas 200/100 mg kaks korda ööpäevas või 400/200 mg kaks korda ööpäevas). Kõik patsiendid viidi üle avatud uuringule Kaletra annusega 400/100 mg kaks korda ööpäevas 48. ja 72. nädala vahel. Kolmkümmend üheksa patsienti (39%) katkestasid uuringu, sh 16 katkestasid kõrvaltoimete tõttu (16%), millest üks oli seotud surmaga. Uuringu lõpetas kuuskümmend üks patsienti (35 patsienti said soovitud annust 400/100 mg kaks korda ööpäevas kogu uuringu jooksul).

Tabel 3

360. nädala tulemused: uuring M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 koopiat/ml	61%
HIV RNA < 50 koopiat /ml	59%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	501

360 nädala jooksul ravi saanud 19-l patsiendil 28-st, kelle HIV RNA tase oli suurem kui 400 koopiat/ml, edukalt läbi viidud genotüübi analüüs ei leidnud primaarseid ega aktiivtsentri punktmutatsioone (aminohapped positsioonides 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ja 90) ega ka proteaasi inhibiitori fenotüübist resistentsust.

Patsiendid, kes on varem retroviirusvastast ravi saanud

Uuring M06-802 oli randomiseeritud, avatud uuring, milles 599 tuvastatava viiruskoormusega isikul võrreldi käsiloleva viirusvastase ravi jooksul lopinaviir/ritonaviir tablettide ohutust, talutavust ja viirusvastast toimet annustatuna üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas. Patsiendid ei olnud varem lopinaviir/ritonaviir-ravi saanud. Nad randomiseeriti 1:1 suhte alusel saama kas lopinaviir/ritonaviir 800/200 mg üks kord ööpäevas (n = 300) või lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas (n = 299). Patsientidele manustati vähemalt kahte uurija poolt valitud nukleosiidset/nukleotiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Hõlmatud populatsiooni kuulus mõõduka PI ravi kogemusega isikuid, kusjuures rohkem kui pooled patsientidest ei olnud varem kunagi PI ravi saanud ja ligikaudu 80% patsientidest esines viirustüvel vähem kui 3 PI mutatsiooni. Hõlmatud patsientide keskmine vanus oli 41 aastat (vahemik: 21 kuni 73); 51% olid europiidest rassist ja 66% meessoost. Keskmine CD4⁺ T-rakkude algase oli 254 rakku/mm³ (vahemik: 4 kuni 952 rakku/mm³) ja keskmine HIV-1 RNA algase oli 4,3 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 1,7 kuni 6,6 log₁₀ koopiat/ml). Ligikaudu 85%-l patsientidest oli viiruskoormus <100 000 koopiat/ml.

Tabel 4

Uuritavate viroloogiline vastus 48. nädalal, uuringus 802			
	Üks kord ööpäevas	Kaks korda ööpäevas	Erinevus [95% CI]
NC= Ebaõnnestumine	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Vaadeldud andmed	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	135	122	

48 nädala jooksul oli kättesaadavad genotüübilise resistentsusanalüüsi andmed mittetäieliku viroloogilise paranemisega 75-lt patsiendilt, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas ja 75-lt patsiendil, kellele manustati ravimit kaks korda ööpäevas. Üks kord ööpäevas ravimit saanute hulgas esines proteaasi inhibiitori primaarseid mutatsioone (koodonid 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) 6/75 (8%) patsiendil; kaks korda ööpäevas ravimit saanute hulgas esines 12/77 (16%) patsiendil.

Kasutamine lastel

Uuring M98-940 oli avatud uuring, milles kasutati Kaletra suukaudset lahust 100 lapsel, kellest 44% ei olnud varem saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega ja kellest 56% oli sellist ravi saanud. Ükski patsientidest ei olnud varem saanud ravi mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega. Patsiendid randomiseeriti kas 230 mg lopinaviir/57,5 mg ritonaviir/m²-rühma või 300 mg lopinaviir/75 mg ritonaviir/m²-rühma. Varasemat ravi mittesaanud patsientidele manustati ka nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Varasemat viirusvastast ravi saanud patsientidele manustati nevirapiini koos kuni kahe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. Nende kahe raviskeemi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetilisi omadusi hinnati 3-nädalase ravi järel kõigil patsientidel. Seejärel jätkati kõigil patsientidel ravi skeemi 300 mg lopinaviir/75 mg ritonaviir/m² alusel. Patsientide keskmine vanus oli 5 aastat (vahemik 6 kuud kuni 12 aastat). 14 patsienti olid nooremad kui 2 aastat ja 6 patsienti nooremad kui 1 aasta. Keskmine CD4+ T-rakkude algtaase oli 838 rakku/mm³ ja keskmine HIV-1 RNA algtaase 4,7 log₁₀ koopiat/ml.

Tabel 5

48. nädala tulemused: uuring M98-940		
	ARV-ravi mittesaanud patsiendid (N=44)	ARV-ravi saanud patsiendid (N=56)
HIV RNA < 400 koopiat/ml	84%	75%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaase suhtes (rakku/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 on prospektiivne mitmekeskuseline randomiseeritud avatud uuring, milles hinnati kombineeritud retroviirusvastase ravi osana kehakaalu järgi arvestatud lopinaviiri/ritonaviiri 100 mg/25 mg tablettide kaks korda ööpäevas vs üks kord ööpäevas annustamise farmakokineetilist profiili, efektiivsust ja ohutust viroloogiliselt supresseeritud HIV-1 infektsiooniga lastel (n = 173). Lapsed olid sobivad, kui nad olid nooremad kui 18 aastat, nende kehakaal oli ≥ 15 kg, nad said kombineeritud retroviirusvastast ravi, mis sisaldas lopinaviiri/ritonaviiri, HIV-1 ribonukleiinhappe (RNA) näit oli < 50 koopiat/ml vähemalt 24 nädala jooksul ning nad olid võimelised neelama tablette. Kaks korda ööpäevas annustamise efektiivsus ja ohutus (n = 87) lastel, kellele anti lopinaviiri/ritonaviiri 100 mg/25 mg tablette, oli 48. nädalal kooskõlas eelnevate täiskasvanute ja laste uuringute efektiivsus- ja ohutusandmetega, kus lopinaviiri/ritonaviiri kasutati kaks korda ööpäevas. Patsientide protsent, kellel esines 48 järelkontrolli nädala jooksul kinnitatud viiruse hulga suurenemine > 50 koopiat/ml, oli lopinaviiri/ritonaviiri tablette üks kord ööpäevas saanud lastel suurem (12%) kui patsientidel, kes said kaks korda ööpäevas (8%, p = 0,19), peamiselt madalama ravijärgimuse tõttu üks kord ööpäevas saanute rühmas. Efektiivsusandmeid, mis soosivad kaks korda ööpäevas annustamisrežiimi, toetab farmakokineetiliste parameetrite erinevus, mis oluliselt soosib kaks korda ööpäevas annustamisrežiimi (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lopinaviiri ja ritonaviiri farmakokineetikat nende koosmanustamisel on uuritud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-infektsiooniga patsientidel. Olulisi erinevusi nende kahe rühma vahel leitud ei ole. Lopinaviir metaboliseerub olulisel määral CYP3A kaudu. Ritonaviir inhibeerib lopinaviiri metabolismi ning suurendab sel viisil lopinaviiri kontsentratsiooni vereplasmas. Vaadates ristuvuuringuid, milles Kaletra't manustatakse HIV-infektsiooniga patsientidele annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas, kujunes püsikontsentratsiooni tingimustes lopinaviiri plasmakontsentratsiooni väärtus 15...20 korda kõrgemaks kui ritonaviiri sama näitaja. Ritonaviiri tase vereplasmas oli vähem kui 7% sellest, mis kujunes ritonaviiri annustamisel 600 mg kaks korda ööpäevas. Lopinaviiri viirusvastane EC₅₀ on *in vitro* umbes 10 korda madalam kui ritonaviiril. Seetõttu on Kaletra viirusvastane toime tingitud lopinaviirist.

Imendumine

Kaletra 400/100 mg korduval manustamisel kaks korda ööpäevas, 2 nädala jooksul ilma dietaarsete piiranguteta kujunes lopinaviiri keskmiseks maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks (C_{max}) \pm SD 12,3 \pm 5,4 μ g/ml, mis saabus ligikaudu 4 tundi pärast manustamist. Keskmiselt oli püsiseisundi madalaim kontsentratsioon enne hommikuse annuse manustamist 8,1 \pm 5,7 μ g/ml. Lopinaviiri AUC oli 12 tunnise annustamisintervalli juures 113,2 \pm 60,5 μ g•h/ml. Lopinaviir+ritonaviir kombinatsioonpreparaadi absoluutset biosaadavust inimestel ei ole kindlaks tehtud.

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Kaletra tablettide ühekordsel 400/100 mg annuse manustamisel pärast sööki (kõrge rasvasisaldusega, 872 kcal, sellest 56% rasvast), võrrelduna manustamisega tühja kõhuga ei olnud olulisi erinevusi C_{max} ja AUC_{inf} . Seetõttu võib Kaletra tablette võtta koos söögiga või ilma. Kaletra tablettidel on näidatud ka väiksemaid erinevusi farmakokineetikas sõltuvalt toidust kui Kaletra pehmekapslitel.

Jaotumine

Püsitingimustes on lopinaviir umbes 98...99% ulatuses seondunud vereseerumi valkudega. Lopinaviir seondub nii alfa-1-happelise glükoproteiiniga (AAG) kui albumiiniga, kuid AAG suhtes on tal suurem afiinsus. Püsitingimustes, annustamisskeemi korral 400/100 mg Kaletra't kaks korda ööpäevas, jääb lopinaviiri valkudega seonduvuse määr konstantseks ning selles osas ei ole erinevusi tervetel vabatahtlikel ja HIV infektsiooniga patsientidel.

Biotransformatsioon

In vitro eksperimendid inimese maksarakkude mikrosoomidel on näidanud, et lopinaviir allub ennekõike oksüdatiivsele metabolismile. Lopinaviir metaboliseerub ulatuslikult maksas tsütokroom P450 süsteemis, pea täielikult CYP3A isosüümi kaudu. Ritonaviir on tugev CYP3A inhibiitor, mis inhibeerib lopinaviiri metabolismi ning suurendab seeläbi tema plasmaväärtust. Ühes ^{14}C -lopinaviiriga inimestel teostatud uuringus leiti, et 89% vereplasmast määratud radioaktiivsusest oli tingitud ühekordse 400/100 mg Kaletra annuse manustamise järgselt lähteravimist. Inimesel on identifitseeritud vähemalt 13 lopinaviiri oksüdatiivset metaboliiti. Olulisemateks viirusvastase toimega metaboliitideks on 4-oksü- ja 4-hüdroksü-metaboliitide epimeeripaarid. Plasma üldradioaktiivsusest langeb neile aga väga väike osa. On leitud, et ritonaviir indutseerib metaboolseid ensüüme, mille tulemusel aktiveerub tema enda metabolism ning tõenäoliselt ka lopinaviiri metabolismi. Lopinaviiri annustamisega seotud kontsentratsioonid alanevad korduva manustamise käigus, stabiliseerudes ligikaudu 10 päeva kuni 2 nädala jooksul.

Eritumine

Pärast 400/100 mg ^{14}C -lopinaviir/ritonaviiri annuse manustamist on ^{14}C -lopinaviirist umbes 10,4 \pm 2,3% leitav uriinist ning 82,6 \pm 2,5% roojast. Muutumatu kujul on lopinaviiri uriinist leitud 2,2% ja roojast 19,8% peroraalselt manustatud annusest. Korduva manustamise tingimustes eritub muutumatu kujul uriiniga vähem kui 3% annusest. Lopinaviiri efektiivne (maksimaalsest minimaalseni) poolväärtusaeg on 12 tunnise annustamisintervalli juures 5...6 tundi ning lopinaviiri peroraalne kliirens (CL/F) on 6...7 tundi.

Annustamine üks kord ööpäevas: Üks kord ööpäevas manustatud Kaletra farmakokineetikat on hinnatud HIV-infektsiooniga isikutel, kes ei ole varem retroviirusvastast ravi saanud. 800/200 mg Kaletra't manustati raviskeemi osana üks kord ööpäevas kombinatsioonis koos 200 mg emtritsitabiini ja 300 mg tenofoviiriga. Kaletra 800/200 mg korduval manustamisel üks kord ööpäevas, 2 nädala jooksul ilma dietaarsete piiranguteta (n=16) kujunes lopinaviiri keskmiseks maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks (C_{max}) \pm SD 14,8 \pm 3,5 μ g/ml, mis saabus ligikaudu 6 tundi pärast manustamist. Keskmiselt oli püsiseisundi madalaim kontsentratsioon enne hommikuse annuse manustamist 5,5 \pm 5,4 μ g/ml. Lopinaviiri AUC oli 24 tunnise annustamisintervalli juures keskmiselt 206,5 \pm 89,7 μ g•h/ml.

Võrreldes raviskeemiga kaks korda ööpäevas seostub üks kord ööpäevas annustamine C_{min}/C_{trough} väärtuste vähenemisega ligikaudu 50%.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Alla 2-aastaste laste kohta on farmakokineetilisi andmeid ebapiisavalt. Kaletra suukaudse lahuse skeemi 300/75 mg/m² kaks korda ööpäevas ja skeemi 230/57,5 mg/m² kaks korda ööpäevas farmakokineetikat on uuritud 53 lapsel, kelle vanus oli vahemikus 6 kuud kuni 12 aastat. Rühmas, kus raviskeem oli 230/57,5 mg/m² Kaletra suukaudset lahust kaks korda ööpäevas, ilma nevirapiiniga (n=12), olid püsitingimustes lopinaviiri AUC 72,6 ± 31,1 µg•h/ml, C_{max} 8,2 ± 2,9 µg/ml ja C_{min} 3,4 ± 2,1 µg/ml ning rühmas, kus oli raviskeem 300/75 mg/m² Kaletra suukaudset lahust kaks korda ööpäevas, koos nevirapiiniga (n=12), olid lopinaviiri AUC 85,8 ± 36,9 µg•h/ml, C_{max} 10,0 ± 3,3 µg/ml ja C_{min} 3,6 ± 3,5 µg/ml. Nii annustamisskeemi 230/57,5 mg/m² kaks korda päevas, ilma nevirapiiniga rühmas kui ka 300/75 mg/m² kaks korda ööpäevas, koos nevirapiiniga rühmas, kujunesid lopinaviiri plasmakontsentratsioonid sarnaseks neile, mis esinesid raviskeemi korral 400/100 mg ilma nevirapiiniga.

Sugu, rass ja vanus

Kaletra farmakokineetikat eakatel ei ole uuritud. Täiskasvanud patsientidel ei ole vanusest või soost tingitud farmakokineetilisi erinevusi täheldatud. Rassist tingitud farmakokineetilisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

Ühte avatud farmakokineetilisse uuringusse kaasati 12 HIV-infektsiooniga rasedat, kellel raseduse gestatsioonivanus oli alla 20 nädala ja kes said kombineeritud retroviirusvastast ravi. Uuritavatele manustati algselt lopinaviiri/ritonaviiri annuses 400 mg/100 mg (kaks 200/50 mg tabletti) kaks korda ööpäevas kuni gestatsioonivanuseni 30 nädalat. 30. gestatsiooninädalal suurendati annust 500/125 mg-ni (kaks 200/50 mg tabletti ja üks 100/25 mg tablett) kaks korda ööpäevas, millega jätkati, kuni uuritaval oli sünnitusest möödunud 2 nädalat. Lopinaviiri kontsentratsioon plasmal mõõdeti nelja 12-tunnise perioodi jooksul: teisel trimestril (20 kuni 24 gestatsiooninädalat), kolmandal trimestril enne annuse suurendamist (30 gestatsiooninädalat), kolmandal trimestril pärast annuse suurendamist (32 gestatsiooninädalat) ja 8 nädalat pärast sünnitust. Annuse suurendamine ei põhjustanud lopinaviiri kontsentratsiooni olulist suurenemist plasmal.

Teises avatud farmakokineetilises uuringus osales 19 HIV-infektsiooniga rasedat. Neile manustati lopinaviiri/ritonaviiri annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas osana kombineeritud retroviirusvastasest ravist kogu raseduse ajal, alates viljastumiseelsest perioodist. Uuritavatel koguti vereanalüüside seeriad annustamise eelselt ja teatud intervallide järel 12-tunniste perioodide jooksul 2. trimestril, 3. trimestril, sünnituse ajal ja 4...6 nädalat pärast sünnitust (naistel, kes jätkasid ravi ka pärast sünnitust) ning teostati farmakokineetiline analüüs lopinaviiri üld- ja seondumata kontsentratsioonide leidmiseks plasmal.

Farmakokineetilised andmed, mis koguti kaks korda ööpäevas lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg tablette saanud HIV-1 infektsiooniga rasedatelt, on esitatud tabelis 6 (vt lõik 4.2).

Tabel 6

Lopinaviiri keskmised (%CV) farmakokineetilised parameetrid tasakaaluseisundis HIV-infektsiooniga rasedatel naistel			
Farmakokineetiline parameeter	2. trimester n = 17*	3. trimester n = 23	sünnituse järgselt n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{annustamiseelne} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* C _{max} : n = 18			
** C _{annustamiseelne} : n = 16			

Neerupuudulikkus

Kaletra farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud. Kuna lopinaviiri neerukliirens praktiliselt puudub, siis ei ole neerupuudulikkuse puhul ravimi totaalse kliirensi langus tõenäoline.

Maksapuudulikkus

Lopinaviiri tasakaaluseisundi farmakokineetilised parameetrid HIV-infektsiooniga kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olid võrreldavad vastavate parameetritega HIV-infektsiooniga normaalse maksafunktsiooniga patsientidel kroonilise annustamise uuringus, milles manustati lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Täheldati vähest (umbes 30%) lopinaviiri kontsentratsiooni tõusu organismis, mis eeldatavalt ei oma kliinilist tähtsust (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvate annuste manustamisel põhinevates toksilisuse uuringutes närilistel ja koertel leiti, et peamisteks sihtmärkorganiteks on maks, neerud, kilpnäär, põrn ja tsirkuleerivad vererakud. Maksas tekkisid muutused, mis väljendusid rakuturses koos keskse degeneratsiooniga. Kui eelnimetatud muutusi põhjustanud ekspositsioon ravimile oli võrreldav inimestel kliinilises praktikas esineva ekspositsiooniga või alla selle, ületasid katseloomadel kasutatud annused enam kui 6-kordselt inimestel kasutatavaid kliinilisi annuseid. Hiirtel, kellel ekspositsioon toimeainele ületas inimpraktikas esinevat vähemalt kahekordselt, esines kergelt neerutorukeste degeneratsiooni. Rottidel ja koertel neerukahjustusi ei esinenud. Türoksiinitaseme langus seerumis põhjustas TSH vabanemise tõusu, sellest tulenes rottide kilpnäärme follikulaarrakkude hüpertroofia. Pärast ravimi manustamise lõpetamist need muutused taandusid ning hiirtel ja koertel ei esinenud neid üldse. Rottidel esines Coombs-negatiivset anisotsütoosi ja poikilotsütoosi, kuid hiirtel ja koertel seda ei esinenud. Rottidel esines põrna suurenemine koos histiotsütoosiga, aga teistel katseloomaliikidel seda ei täheldatud. Närilistel esines vereseerumi kolesteroolitaseme tõus, koertel seda ei täheldatud, samal ajal oli ainult hiirtel tõusnud triglütseriidide tase.

In vitro uuringutes kloonitud inimese südame kaaliumkanalitega (HERG) olid need inhibeeritud 30% ulatuses, kusjuures katsetes kasutati lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioone, mis vastavad inimesel soovitatud maksimaalse terapeutilise annuse manustamise järgselt plasmas saadud seitsmekordsele kogu- ja viieteistkümnekordsele vabakontsentratsioonile. Vastupidiselt aga, sarnased lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid ei põhjustanud repolarisatsiooni hilinemist koerte südame Purkinje kiududes. Lopinaviiri/ritonaviiri madalamad kontsentratsioonid ei põhjustanud olulist kaaliumi (HERG) liikumise blokaadi. Rottidel läbiviidud koejaotuvusuuringutes ei leitud toimeaine olulist kardiaalset retensiooni; 72-tunni AUC südames oli ligikaudu 50% plasmas mõõdetavast AUC-st. Seega oodatav lopinaviiri tase südames ei ole oluliselt kõrgem plasmatasemest.

Koertel oli elektrokardiogrammil näha väljendunud U-laineid, PR-intervalli pikenemist ning bradükardiat. Nende nähtude aluseks arvatakse olevat elektrolüütide tasakaalu häired.

Nende prekliiniliste andmete kliiniline tähendus pole teada, samas ei saa välistada preparaadi võimalikke kardiaalseid toimeid inimestel (vt ka lõik 4.4 ja 4.8).

Rottidel täheldati emasloomadele toksilistes annustes embrüo-fetotoksilisi toimeid (tiinuse katkemist, loote eluvõime vähenemist, loote kehamassi langust, skeleti anomaaliade esinemissageduse suurenemist) ning toksilist toimet postnataalsele arengule (järglaste langenud elulemust). Emale ja loote arengule toksiliste annuste puhul oli ekspositsioon lopinaviirile/ritonaviirile väiksem kui inimestel raviks kasutatavate annuste korral.

Pikaajalistes kartsinogeensuuringutes hiirtel täheldati lopinaviiril/ritonaviiril mitte-genotoksilist, mitogeenset maksakasvajate teket soodustavat toimet, kuid ravimi ohutuse seisukohast inimestel loeti see üldjuhul väheoluliseks.

Rottidel teostatud kartsinogeensuuringutes kasvajate teket soodustavat toimet ei täheldatud. *In vitro* ja *in vivo* testide-patareis, millesse kuulusid Ames'i bakteri pöördmutatsiooni test, hiire

lümfoomirakkude test, hiire mikronukleuste test ja kromosomaalsete aberratsioonide test inimese lümfotsüütidel lopinaviiril/ritonaviiril mutageenset ja klastogeenset toimet ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Kopovidoon
Sorbitaanlauraat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumstearüülfumaraat

Polümeerikate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid
Tüüp 400 makrogoolid (polüetüleenglükool 400)
Hüdroksüpropüütselluloos
Talk
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Tüüp 3350 makrogoolid (polüetüleenglükool 3350)
Punane raudoksiid E172
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Purk: 4 aastat.
Blisterpakend: 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) purgid, mis on suletud propüleenist korkidega. Ühes purgis on 120 tabletti.

Saadaval on kaks pakendisuurust:

- 1 purk 120 tabletiga
- Hulgipakend, milles on 360 õhukese polümeerikattega tabletti (3 purki 120 tabletiga).

Blisterpakendid - fluoropolümeerfooliumist tagaküljega polüvinüülkloriidist (PVC) blistrid

Saadaval on kaks pakendisuurust:

- Karbis on 120 õhukese polümeerikattega tabletti
- Hulgipakendis on 120 (3 karpi, igas 40) õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. märts 2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. märts 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaletra, 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lopinaviiri ja 25 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Heleroosad tabletid, millel on pimetrukis [Abbotti logo] ja tähis "AC".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaletra on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutele, noorukitele ja üle 2-aastastele lastele.

Kaletra valik HIV-1-ga nakatunud ning varem proteaasi inhibiitoreid manustanud patsientide ravimiseks peab baseeruma individuaalsel viiruse resistentsuse määramisel ja patsiendi ravi-anamneesil (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kaletra't tohib välja kirjutada ainult HIV infektsiooni ravi alal kogenud arst.

Kaletra tabletid peab tervelt alla neelama, neid ei tohi närida, murda või purustada.

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid

Kaletra tablettide soovitatav standardannus on 400/100 mg (kaks 200/50 mg tabletti) 2 korda ööpäevas, manustatuna koos toiduga või ilma. Juhul kui üks kord ööpäevas manustamist peetakse patsiendi toimetulekuks hädavajalikuks, võib täiskasvanud patsientidele Kaletra tablette manustada 800/200 mg (neli 200/50 mg tabletti) üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma. Selline üks kord ööpäevas manustamine peab piirduma nende täiskasvanud patsientidega, kellel esineb vaid väga üksikuid proteaasi inhibiitoriga (PI) seotud mutatsioone (st vähem kui 3 PI mutatsiooni reas kliinilise uuringu tulemustes, vt lõik 5.1 populatsiooni täielikku kirjeldust) ning tuleb arvestada riskiga viroloogilise supressiooni väiksema püsivuse (vt lõik 5.1) ja kõhulahtisuse tekkeks (vt lõik 4.8) võrreldes soovitatava standardse annustamisega kaks korda ööpäevas. Nende patsientide jaoks, kellel on neelamisega raskusi, on saadaval suukaudne lahus. Manustamisjuhiste saamiseks tutvuge Kaletra suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega.

Lapsed (2-aastased ja vanemad)

Kaletra tablettide annust täiskasvanuile (400/100 mg kaks korda ööpäevas) võib kasutada lastel kehakaaluga 40 kg või rohkem või kehapindalaga (KP)* üle 1,4 m². Manustamise kohta lastel kehakaaluga alla 40 kg või kehapindalaga vahemikus 0,5 ja 1,4 m² ning kes on võimelised tablette neelama, lugege alltoodud annustamisjuhiseid (tabelid). Manustamise kohta lastel, kes ei ole võimelised tablette neelama, palun lugege Kaletra suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet. Praegu olemasolevate andmete alusel ei tohi Kaletra't manustada lastele üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Enne Kaletra 100/25 mg tablettide väljakirjutamist väikelastele ja noorematele lastele tuleks hinnata nende võimet neelata terveid tablette. Kui laps ei ole võimeline Kaletra tabletti neelama, tuleks välja kirjutada Kaletra suukaudne lahus.

Järgnev tabel sisaldab Kaletra 100/25 mg tablettide annustamisjuhiseid, mis põhinevad kehakaalul ja -pindalal.

Annustamisjuhised lastel ilma kaasuva efavirensi või nevirapiiniga*		
Kehakaal (kg)	Kehapindala (m ²)	Soovitav 100/25 mg tablettide arv annustamiseks 2 korda ööpäevas
15...25	≥ 0,5...< 0,9	2 tabletti (200/50 mg)
> 25...35	≥ 0,9...< 1,4	3 tabletti (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletti (400/100 mg)

*Kehakaalul põhinevad annustamissoovitused põhinevad piiratud andmetel.

Kui patsiendile on sobivam, võib Kaletra 200/50 mg tablette kasutada eraldi või kombinatsioonis Kaletra 100/25 mg tablettidega, soovitatava annuse saavutamiseks.

*Kehapindala on võimalik välja arvutada järgmise valemi alusel:

$$KP (m^2) = \sqrt{(Pikkus (cm) \times Kehamass (kg) / 3600)}$$

Alla 2-aastased lapsed

Kaletra ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Praegu olemasolevad andmed on kirjeldatud lõigus 5.2, kuid annustamissoovitusi ei saa anda.

Samaaegne ravi: efavirens või nevirapiin

Järgnev tabel sisaldab kehapindalal põhinevaid annustamisjuhiseid lastel, kui Kaletra 100/25 mg tablette kasutatakse kombinatsioonis efavirensi või nevirapiiniga.

Annustamisjuhised lastel efavirensi või nevirapiiniga kooskasutamisel	
Kehapindala (m ²)	Soovitav 100/25 mg tablettide arv annustamiseks 2 korda ööpäevas
≥ 0,5...< 0,8	2 tabletti (200/50 mg)
≥ 0,8...< 1,2	3 tabletti (300/75 mg)
≥ 1,2...< 1,4	4 tabletti (400/100 mg)
≥ 1,4	5 tabletti (500/125 mg)

Kui patsiendile on sobivam, võib Kaletra 200/50 mg tablette kasutada eraldi või kombinatsioonis Kaletra 100/25 mg tablettidega, soovitatava annuse saavutamiseks.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega HIV-infektsiooniga patsientidel on täheldatud umbes 30%-list lopinaviiri mõju tõusu, kuid eeldatavalt ei oma see kliinilist tähtsust (vt lõik 5.2). Puuduvad

andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta. Nendele patsientidele ei tohi Kaletra't manustada (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Kuna lopinaviiri ja ritonaviiri renaalne kliirens on tühine, ei ole neerukahjustusega patsientidel plasmatasemete tõusu oodata. Tulenevalt lopinaviiri ja ritonaviiri ulatuslikust seondumisest valkudega, on ebatõenäoline, et neid saab märkimisväärselt eemaldada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

- Lopinaviiri/ritonaviiri annuste kohandamine raseduse ajal ja sünnitusjärgsel perioodil ei ole vajalik.
- Lopinaviiri/ritonaviiri manustamine üks kord ööpäevas ei ole rasedate puhul soovitatav, sest puuduvad farmakokineetilised ja kliinilised andmed.

Manustamisviis

Kaletra tablette manustatakse suukaudselt, need peab alla neelama tervelt, neid ei tohi närida, purustada ega murda. Kaletra tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Raske maksapuudulikkus.

Kaletra sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis on mõlemad P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Kaletra't ei tohi kasutada samaaegselt selliste ravimpreparaatidega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemisel võivad tekkida rasked ja/või eluohtlikud nähud. Sellisteks ravimiteks on näiteks:

Ravimiklass	Ravimiklassi kuuluvad ravimid	Põhjus
Samaaegsel kasutamisel suurenes ravimi kontsentratsioon		
Alfa ₁ -adrenoretseptori antagonist	Alfusosiin	Alfusosiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib põhjustada rasket hüpotensiooni. Samaaegne manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Stenokardia ravim	Ranolasiin	Ranolasiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suureneda tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
Antiarütmikumid	Amiodaroon, dronedaroon	Amiodarooni ja dronedarooni kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.5).
Antibiootikum	Fusidiinhape	Fusidiinhappe kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Fusidiinhappe samaaegne manustamine nahainfektsioonide korral on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Vähivastased ained	Neratiniib	Neratiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suureneda tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Venetoklaks	Venetoklaksi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.5).
Podagravastased ravimid	Kolhitsiin	Kolhitsiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Võimalus tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkeks neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinikumid	Astemisool, terfenadiin	Astemisooli ja terfenadiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimitest tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).
Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid	Lurasidoon	Lurasidooni plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suureneda tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Pimosiid	Pimosiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk tõsiste hematoloogiliste kõrvaltoimete või sellest ravimist tingitud muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.5).
	Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsiooni tõus plasmas võib viia koomani. Samaaegne manustamine koos kvetiapiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Tungaltera alkaloidid	Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülargonoviin	Tungaltera derivaatide kontsentratsiooni suurenemine plasmas võib põhjustada akuutset tungalteramürgistust, sh vasospasm ja isheemia (vt lõik 4.5).
Seedetrakti motiilsust suurendavad ained	Tsisapriid	Tsisapriidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk sellest ravimist tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).
C-hepatiidi otsese toimega viirusvastased ravimid	Elbasviir/grasopreviir	Suurenenud riskalaniintransaminaasi (ALAT) tõusu tekkeks (vt lõik 4.5).
	Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir/ koos dasabuviiriga või ilma	Paritapreviiri kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud riskalaniintransaminaasi (ALAT) tõusu tekkeks (vt lõik 4.5).

Lipiidisaldust muutvad ained		
HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid	Lovastatiin, simvastatiin	Lovastatiini ja simvastatiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, seetõttu suurenenud risk müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.5).
Mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu (MTTP) inhibiitor	Lomitapiid	Lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõik 4.5).
Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid	Avanafiil	Avanafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
	Sildenafil	Vastunäidustatud ainult siis, kui kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks. Sildenafili kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud võimalus sildenafiliga seotud kõrvaltoimete tekkeks (süü kuuluvad hüpotensioon ja minestus). Sildenafili manustamise kohta erektsioonihäiretega patsientidele vt lõigud 4.4 ja 4.5.
	Vardenafiil	Vardenafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Rahustid/uinutid	Suukaudne midasolaam, triasolaam	Suukaudse midasolaami ja triasolaami kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimitest tingitud äärmise unisuse ja hingamispidurduse tekkeks. Ettevaatusabinõude kohta parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5.
Lopinaviir/ritonaviiri sisaldava ravimi tase väheneb		
Ravimtaimed	Liht-naistepuna	Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavad taimsed preparaadid, kuna esineb oht lopinaviiri ja ritonaviiri plasmataseme ja kliinilise efektiivsuse vähenemiseks (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Kaletra ohutus ja efektiivsus väljendunud maksahäirete korral ei ole kindlaks tehtud. Kaletra on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kroonilise B- või C-hepatiidi patsientidel, keda on ravitud kombineeritud retroviirusvastaste ravimitega, on suurenenud oht raskete ja potentsiaalselt eluohtlike hepaatiliste kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidi viirusvastase ravi korral lugege vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eelneva maksa düsfunktsiooniga patsientidel, k.a krooniline hepatiit, esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ning neid patsiente tuleb vastavalt tavapraktikale jälgida. Maksahaiguse halvenemisel tuleks nendel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Teatatud on transaminaaside tõusust koos või ilma bilirubiini taseme tõusuta patsientidel, kes on nakatunud ainult HIV-1-ga ja keda on ravitud ekspositsioonijärgse profülaktika mõttes alates 7ndast päevast pärast lopinaviir/ritonaviiri ravi alustamist koos teiste retroviirusvastaste ainetega. Mõningatel juhtudel oli maksafunktsiooni häire tõsine.

Enne ravi alustamist lopinaviir/ritonaviiriga tuleks läbi viia vastavad laboratoorsed uuringud ning ravi ajal tuleks patsiente hoolikalt jälgida.

Neerukahjustus

Kuna lopinaviiri ja ritonaviiri neerukliirens on praktiliselt olematu, ei tohiks neerukahjustuse korral ravimi kontsentratsioonid suureneda. Kuna nii lopinaviir kui ritonaviir on tugevasti seondunud vereplasma valkudega, ei ole nende oluline eritumine hemo- või peritoneaaldialüüsi käigus tõenäoline.

Hemofiilia

A- ja B-tüüpi hemofiiliaga patsientide ravimisel proteaasi inhibiitoritega on olnud teateid veritsuse tugevnemise, sealhulgas spontaansete subkutaansete hematoomide ja hemartrooside kohta. Mõningatele patsientidele manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati sellise ravikuuri ajal või pärast seda ka ravi proteaasi inhibiitoritega. Põhjusliku seose olemasolus ollakse kindlad, kuid toimemehhanismi ei ole olnud võimalik selgitada. Hemofiiliapatsiente tuleb veritsuse suurenemise ohust informeerida.

Pankreatiit

Kaletra't saavatel patsientidel, ka neil, kellel kujunes välja hüpertriglütserideemia, on esinenud pankreatiiti. Enamikul sellistest patsientidest oli anamneesis varasemaid pankreatiidijuhte ja/või nad said kaasuva ravina selliseid preparaate, mis võivad põhjustada pankreatiiti. Märkimisväärne triglütseriidide taseme tõus on pankreatiidi kujunemise riskifaktoriks. Kaugelearenenud HIV-ga patsientidel võib samuti esineda triglütseriidide taseme tõusu ning tekkida pankreatiit.

Pankreatiiti tuleks kahtlustada, kui tekivad kliinilised sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) või ilmnevad pankreatiidile viitavad laboratoorsete näitajate (seerumi lipaasi või amülaasi aktiivsuse tõus) hälbep. Haiguse olemasolule viitavate nähtude ja sümptomitega patsientidel tuleks pankreatiidi diagnoosimisel ravi Kaletra'ga katkestada (vt lõik 4.8).

Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Samuti on teatatud, et immuunrekonstitutsiooni tingimustes on esinenud autoimmuunhäireid (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunne hepatiit). Samas on aeg haiguse puhkemiseni varieeruv ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

PR intervalli pikenemine

Lopinaviir/ritonaviir on uuringutes mõnedel tervetel täiskasvanutel näidanud mõõdukat sümptomaatilist PR-intervalli pikendavat toimet. Harva on teatatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemisest lopinaviir/ritonaviiri saavatel patsientidel, kellel on kaasnev struktuuralne südamehaigus või juhtesüsteemi häired või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad PR-intervalli (sh verapamiil või atasanaviir). Kaletra't tuleb sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Koostoimed teiste ravimitega

Kaletra sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis mõlemad on P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Suure tõenäosusega suurendab Kaletra peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel koos Kaletra'ga võib nende ravimite plasmakontsentratsiooni tõus tugevdada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid (vt lõik 4.3 ja 4.5).

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nagu proteaasi inhibiitorid) võivad suurendada ekspositsiooni bedakviliinile, mis võib tõsta bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski. Seega tuleb hoiduda bedakviliini ja lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub siiski üles riskid, tohib bedakviliini koos lopinaviiri/ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.5 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).

Delamaniidi manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga (nt lopinaviir/ritonaviir) võib suurened delamaniidi metaboliidi ekspositsioon, mida on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Seetõttu, kui osutub vajalikuks delamaniidi manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga, on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.5 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).

Kolhitsiini ja tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ritonaviir) ravitud patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimite koostoimetest. Samaaegne manustamine kolhitsiiniga on neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kaletra kombinatsioon:

- tadalafiiliga, mille näidustuseks on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- riotsiguaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- vorapaksaariga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- fusidiinhappega luu-liigese infektsioonide korral ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- salmeterooliga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- rivaroksabaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kaletra ja atorvastatiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamine on tingimata vajalik, tuleb kasutada atorvastatiini madalaimat annust koos hoolika ohutuse monitoorimisega. Kui Kaletra't kasutatakse samaaegselt rosuvastatiiniga, tuleb ka seda teha ettevaatusega ja kaaluda annuste vähendamist. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, tuleks eelistada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

PDE5 inhibiitorid

Patsientidele, kes saavad Kaletra't, tuleb sildenafili ja tadalafili erektilise düsfunktsiooni raviks määrata erilise ettevaatusega. Nende ravimite manustamine koos Kaletra'ga oodatavalt tõstab oluliselt nende kontsentratsioone ja võib põhjustada sellega seostatavaid kõrvaltoimeid, nagu hüpotensioon, minestus, nägemishäired ja pikenenud kestusega erektsioon (vt lõik 4.5). Avanafiili või vardenafiili ja lopinaviir/ritonaviiri kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks määratud sildenafili kasutamine koos Kaletra'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Eriti ettevaatlik tuleb olla Kaletra ja QT-intervalli pikendava toimega ravimpreparaatide (kloorfeniramiin, kinidiin, erütromütsiin, klaritromütsiin) koosmanustamisel. Samaaegsel manustamisel võib Kaletra suurendada nende ravimite kontsentratsiooni ning selle kaudu tugevdada nende kardiaalseid kõrvaltoimeid. Prekliinilistes uuringutes on Kaletra'l täheldatud toimet südamele, seetõttu ei saa välistada Kaletra potentsiaalset toimet südamele (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Kaletra ja rifampitsiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Rifampitsiini kasutamine samaaegselt Kaletra'ga põhjustab lopinaviiri kontsentratsiooni olulist langust ja pärsib märkimisväärselt lopinaviiri ravitoimet. Piisav lopinaviir/ritonaviir'i ravitoime on võimalik saavutada suurema Kaletra annuse manustamisega, kuid see on omakorda seotud kõrgema maksa- ning seedetrakti toksilisusega. Seetõttu peaks koosmanustamist vältima või kasutama ainult äärmise vajaduse korral (vt lõik 4.5).

Kaletra ja flutikasoni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide, nt budesoniidi ja triamtsinolooni samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

Muu

Kaletra ei ravi HIV-ist või AIDS-ist terveks. Ka Kaletra'ga ravitavatel inimestel võivad areneda HIV haiguse ja AIDS-iga seotud infektsioonid ja haigused.

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kaletra sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis on mõlemad *in vitro* P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Kaletra samaaegne kasutamine koos peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimpreparaatidega võib põhjustada nende plasmakontsentratsiooni tõusu, ning seetõttu tugevdada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Kliinilises kasutuses olevates kontsentratsioonides ei pärsi Kaletra CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ega CYP1A2 (vt lõik 4.3).

In vivo indutseerib Kaletra iseenda metabolismi ning suurendab mõningate tsütokroom P450 kaudu (sh CYP2C9 ja CYP2C19) ja glükuronisatsiooni teel metaboliseeruvate ravimite biotransformatsiooni. Selle tulemusel võib langeda samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioon ning väheneda nende efektiivsus.

Ravimpreparaadid, mille samaaegne kasutamine on spetsiifiliste koostoimete ulatuslikkuse ja võimalike raskete kõrvaltoimete tõttu vastunäidustatud, on loetletud lõigus 4.3.

Kõik koostoimeuuringud, kui ei ole märgitud teisiti, on läbi viidud Kaletra kapslitega, mis annab ligikaudu 20% madalama ekspositsiooni lopinaviirile võrreldes 200/50 mg tablettidega.

Teadaolevad ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimite vahel on toodud allolevas tabelis. Loend ei ole kõikehõlmav ega ulatuslik. Täpset teavet vt iga ravimi omaduste kokkuvõttest.

Koostoimete tabel

Koostoimed Kaletra ja samaaegselt manustatavate ravimite vahel on toodud allolevas tabelis (tõus on märgitud kui “↑”, langus kui “↓”, muutuseta kui “↔”, üks kord ööpäevas kui “QD”, kaks korda ööpäevas kui “BID” ja kolm korda ööpäevas kui “TID”).

Välja arvatud juhul kui on öeldud teisiti, on alltoodud uuringutes kasutatud lopinaviir/ritonaviiri soovitatavat annust (so 400/100 mg kaks korda ööpäevas).

Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi	Toime ravimi kontsentratsioonile AUC, C_{max}, C_{min} geomeetrilise keskmise muutus (%) Koostoime mehhanism	Kliinilised soovitused Kaletra’ga koosmanustamise kohta
<i>Retroviirusvastased ained</i>		
<i>Nukleosiid/nukleotiid pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</i>		
Stavudiin, Lamivudiin	Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Abakaviir, Zidovudiin	Abakaviir, zidovudiin: kontsentratsioonid võivad langeda, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri suurenenud glükuroniseerimisest.	Abakaviiri ja zidovudiini vähenenud kontsentratsioonide kliiniline tähtsus ei ole teada.
Tenofoviirdisoproksiilfu maraat (DF), 300 mg QD (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile)	Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik. Kõrgemad tenofoviiri kontsentratsioonid võivad tugevdada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sh neerufunktsiooni häireid.
<i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</i>		
Efavirens, 600 mg QD	Lopinaviir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Koosmanustamisel efavirensiga tuleb Kaletra tablettide annus tõsta tasemeni 500/125 mg kaks korda ööpäevas.
Efavirens, 600 mg QD (Lopinaviir/ritonaviir 500/125 mg BID)	Lopinaviir: ↔ (Vastab 400/100 mg BID, manustatuna üksi)	Kaletra ja efavirensi kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Nevirapiin, 200 mg BID	Lopinaviir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Koosmanustamisel nevirapiiniga tuleb Kaletra tablettide annus tõsta tasemeni 500/125 mg kaks korda ööpäevas. Kaletra ja nevirapiini kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Etraviriin (Lopinaviir/ritonaviir tablett 400/100 mg BID)	Etraviriin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinaviir:	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

	AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	
Rilpiviriin (Lopinaviir/ritonaviir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpiviriin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Kaletra koosmanustamine rilpiviriiniga põhjustab rilpiviriini plasmakontsentratsiooni tõusu, kuid annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>HIV CCR5 antagonist</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Koosmanustamisel Kaletra'ga 400/100 mg kaks korda ööpäevas tuleb maraviroki annus vähendada tasemeni 150 mg kaks korda ööpäevas.
<i>Integraasi inhibiitor</i>		
Raltegraviir	Raltegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
<i>Koosmanustamine teiste HIV proteaasi inhibiitoritega (PI)</i> Vastavalt kehtivatele ravijuhistele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega üldjuhul soovitatav.		
Fosamprenaviir/ ritonaviir (700/100 mg BID) (Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID) või Fosamprenaviir (1400 mg BID) (Lopinaviir/ritonaviir 533/133 mg BID)	Fosamprenaviir: amprenaviiri kontsentratsioonid vähenevad oluliselt.	Suuremate fosamprenaviiri annuste koosmanustamine (1400 mg BID) Kaletra'ga (533/133 mg BID) eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidele põhjustas kombineeritud ravi korral seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissageduse ja triglütseriidide taseme tõusu ilma viroloogilise efektiivsuse tõusuta, võrrelduna fosamprenaviir/ritonaviiri tavaliste annuste kasutamisega. Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kaletra ja amprenaviiri kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Indinaviir, 600 mg BID	Indinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 korda C _{max} : ↓ (võrrelduna indinaviir 800 mg TID üksi) Lopinaviir: ↔ (eelnevalt tehtud võrdluse suhtes)	Ohutuse ja efektiivsuse vaatepunktist ei ole sobivaid annuseid selle kombinatsiooni jaoks kindlaks tehtud.
Sakvinaviir 1000 mg BID	Sakvinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.

Tipranaviir/ritonaviir (500/100 mg BID)	Lopinaviir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
<i>Mao happelisust vähendavad ravimid</i>		
Omeprasool (40 mg QD)	Omeprasool: ↔ Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Ranitidiin (150 mg üksikannus)	Ranitidiin: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
<i>Alfa1-adrenoretseptori antagonist</i>		
Alfusosiin	Alfusosiin: CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt on oodata alfusosiini kontsentratsiooni suurenemist	Kaletra manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest tugevneda võib alfusosiini toksiline toime, sh hüpotensioon.
<i>Analgeetikumid</i>		
Fentanüül	Fentanüül: kõrvaltoimete riski suurenemine (hüpoventilatsioon, sedatsioon) tulenevalt plasmakontsentratsiooni tõusust lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu.	Soovitatav on hoolikalt jälgida kõrvaltoimeid (peamiselt hüpoventilatsioon aga ka sedatsioon) kui fentanüüli manustatakse samaaegselt Kaletra'ga.
<i>Stenokardia ravimid</i>		
Ranolasiin	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata ranolasiini kontsentratsiooni suurenemist.	Kaletra ja ranolasiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Antiarütmikumid</i>		
Amiodaroon, dronedaroon	Amiodaroon ja dronedaroon: kontsentratsioonid võivad tõusta, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra manustamine koos amiodarooni või dronedarooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurenenud.
Digoksiin	Digoksiin: plasmakontsentratsioonid võivad olla tõusnud, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri P-glükoproteiini inhibeerivast toimest. Tõusnud digoksiini tasemed võivad aja jooksul väheneda, kui toimub P-gp indutseerimine.	Juhul kui Kaletra't ja digoksiini manustatakse samaaegselt, on vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline digoksiini kontsentratsioonide monitoorimine. Erilist ettevaatust tuleb rakendada, kui Kaletra't määratakse patsientidele, kes võtavad digoksiini, sest ritonaviiri akuutne P-gp inhibeeriv toime põhjustab oodatavalt digoksiini tasemete märkimisväärset tõusu. Digoksiini võtmise alustamine patsientide poolt, kes võtavad Kaletra't, põhjustab tõenäoliselt oodatust madalamat digoksiini kontsentratsioonide tõusu.

Bepridiil, lidokaiin süsteemselt ja kinidiin	Bepridiil, lidokaiin süsteemselt, kinidiin: lopinaviiri/ritonaviiriga koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid tõusta.	Vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline ravimi kontsentratsioonide monitoorimine
<i>Antibiootikumid</i>		
Klaritromütsiin	Klaritromütsiin: oodatav on mõõdukas klaritromütsiini AUC tõus, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Neerukahjustusega patsientide puhul (CrCL <30 ml/min) tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Ettevaatust tuleb rakendada, kui klaritromütsiini manustatakse koos Kaletra'ga patsientidele, kellel on maksa- või neerufunktsiooni kahjustus.
<i>Vähivastased ained ja kinaasi inhibiitorid</i>		
Abematsikliib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurene da kontsentratsioon seerumis.	Abematsikliibi ja Kaletra samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne kasutamine osutub vältimatuks, lugege annuse kohandamise soovitusi abematsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgige abematsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Apalutamiid	Apalutamiid on mõõdukas kuni tugev CYP3A4 indutseerija ning see võib põhjustada lopinaviiri/ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist. Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suurene da apalutamiidi kontsentratsioon seerumis.	Kaletra ekspositsiooni vähenemise tagajärjel ei pruugi virooloogilist paranemist toimuda. Lisaks võib apalutamiidi ja Kaletra samaaegne manustamine põhjustada suurema apalutamiidisalduse tõttu raskeid kõrvaltoimeid, sh krambihoo ge. Kaletra manustamine koos apalutamiidiga ei ole soovitatav.
Afatiniib (ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas)	Afatiniib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Suurenemise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast. BCRP (rinnavähi resistentsusvalk/ABCG2) ja P-gp akuutse inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt	Afatiniibi manustamisel koos Kaletra'ga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitused leiate afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Tseritiniib	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suurene da tseritiniibi kontsentratsioon seerumis.	Tseritiniibi manustamisel koos Kaletra'ga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitused leiate tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib, nilotiniib, vinkristiin ja vinblastiin	Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib ja nilotiniib, ning vinkristiin ja vinblastiin:	Soovitatav on järgida nende vähivastaste ainete taluvust.

	kõrvaltoimete riski suurenemine tulenevalt seerumikontsentratsiooni tõusust lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeeriva toime tõttu.	
Enkorafeniib	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suurendada kontsentratsioon seerumis.	Enkorafeniibi manustamine koos Kaletra'ga võib suurendada enkorafeniibi ekspositsiooni, mis võib suurendada toksilisuse riski, sh raskete kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise riski. Enkorafeniibi ja Kaletra samaaegset manustamist tuleb vältida. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid ja Kaletra't peab kasutama, tuleb patsiente nende ohutuse tagamiseks hoolikalt jälgida.
Fostamatiiniib	Fostamatiiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni suurenemine.	Fostamatiiniibi manustamine koos Kaletra'ga võib suurendada fostamatiiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni, mis võib põhjustada annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, nt hepatotoksilisust, neutropeeniat, hüpertensiooni või kõhulahtisust. Annuse vähendamise soovitusel leiate fostamatiiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui sellised kõrvaltoimed peaksid esinema.
Ibrutiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt võib suurendada kontsentratsioon seerumis.	Ibrutiniibi samaaegne manustamine Kaletra'ga võib suurendada ekspositsiooni ibrutiniibile, mis võib suurendada riski toksiliste toimete, sh tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Tuleb hoiduda ibrutiniibi samaaegsest manustamisest Kaletra'ga. Kui oodatav kasu kaalub üles riski ja Kaletra't on tarvis kasutada, tuleb vähendada ibrutiniibi annust 140 mg-ni ja jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse suhtes.
Neratiiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada kontsentratsioon seerumis.	Kaletra ja neratiiniibi samaaegne manustamine on vastunäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksilisuse tekkevõimaluse tõttu (vt lõik 4.3).
Venetoklaks	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt võib suurendada kontsentratsioon seerumis, mis suurendab tuumori lüüsi sündroomi tekkeriski ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja

		<p>venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte).</p> <p>Patsientidel, kes on läbinud annuse tiitrimise faasi ja saavad venetoklaksi stabiilseid ööpäevaseid annuseid, tuleb venetoklaksi annust vähendada vähemalt 75% võrra, kui seda kasutatakse koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (annustamisjuhised vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida venetoklaksi toksiliste toimete suhtes.</p>
<i>Verehüübimist takistavad ained</i>		
Varfariin	Varfariin: lopinaviiri/ritonaviiriga koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid olla mõjutatud, tulenevalt CYP2C9 indutseerimisest.	INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhe) monitoorimine on soovitatav.
Rivaroksabaan (Ritonaviir 600 mg kaks korda ööpäevas)	Rivaroksabaan: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja rivaroksabaani samaaegne manustamine võib suurendada rivaroksabaani ekspositsiooni, mis võib suurendada veritsuse tekkeriski. Rivaroksabaani ei ole soovitatav kasutada samaaegselt Kaletra't võtvatel patsientidel (vt lõik 4.4).
Vorapaksaar	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suureneeda vorapaksaari kontsentratsioon seerumis.	Vorapaksaari ja Kaletra samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja vorapaksaari ravimi omaduste kokkuvõte).
<i>Krambivastased ained</i>		
Fenütoiin	<p>Fenütoiin: tasakaaluoleku plasmakontsentratsioonid vähenevad mõõdukalt, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerivast toimest.</p> <p>Lopinaviir: kontsentratsioonid on vähenenud, tulenevalt fenütoiini CYP3A indutseerivast toimest.</p>	<p>Fenütoiini koosmanustamisel Kaletra'ga tuleb rakendada ettevaatust.</p> <p>Kaletra'ga koosmanustamisel tuleb fenütoiini tasemeid monitoorida.</p> <p>Fenütoiiniga koosmanustamisel, võib vajalik olla Kaletra annuse tõstmine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud. Kaletra ja fenütoiini kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.</p>
Karbamasepiin ja Fenobarbitaal	Karbamasepiin: seerumi kontsentratsioonid võivad tõusta, tulenevalt	Karbamasepiini või fenobarbitaali koosmanustamisel Kaletra'ga tuleb rakendada ettevaatust.

	<p>lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.</p> <p>Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt karbamasepiini ja fenobarbitaali CYP3A indutseerivast toimest.</p>	<p>Kaletra'ga koosmanustamisel tuleb karbamasepiini ja fenobarbitaali tasemeid monitoorida..</p> <p>Koosmanustamisel karbamasepiini või fenobarbitaaliga võib olla vajalik Kaletra annuse tõstmine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud. Kaletra kombinatsiooni karbamasepiini või fenobarbitaaliga ei tohi manustada üks kord ööpäevas.</p>
Lamotrigiin ja Valproaat	<p>Lamotrigiin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Lamotrigiini glükuroniseerimise indutseerimise tõttu.</p> <p>Valproaat: ↓</p>	<p>Kaletra ja valproehappe või valproaadi koosmanustamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida valproaadi toime vähenemise suhtes.</p> <p><u>Lamotrigiini säilitusannusena võtavad patsiendid, kes alustavad või lõpetavad ravi Kaletra'ga:</u> vajalikuks võib osutuda lamotrigiini annuse suurendamine Kaletra võtmise alustamisel ja annuse vähendamine Kaletra võtmise lõpetamisel. Seetõttu tuleb jälgida lamotrigiini plasmataset, eriti enne ja kahe nädala jooksul pärast Kaletra võtmise alustamist või lõpetamist, et teha kindlaks, kas lamotrigiini annuse kohandamine on vajalik.</p> <p><u>Kaletra't võtavad patsiendid, kes alustavad lamotrigiini võtmist:</u> soovitusliku lamotrigiini annuse järk-järgulise suurendamise kohandamine ei ole vajalik.</p>
<i>Antidepressandid ja anksiolüütikumid</i>		
Trasodooni üksikannus (Ritonaviir, 200 mg BID)	<p>Trasodoon: AUC: ↑ 2,4 korda</p> <p>Trasodooni ja ritonaviiri koosmanustamise järgselt täheldati kõrvaltoimeid: iiveldus, pearinglus, hüpotensioon ja minestus.</p>	<p>On teadmata, kas Kaletra kombinatsioon põhjustab sarnast trasodooni ekspositsiooni tõusu. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega ning kaaluda tuleb trasodooni madalama annuse kasutamist.</p>

<i>Seentevastased ravimid</i>		
Ketokonasool ja Itrakonasool	Ketokonasool, itrakonasool: seerumi kontsentratsioonid võivad tõusta tulenevalt CYP3A inhibeerimisest lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Ketokonasooli ja itrakonasooli kõrgete annuste kasutamist (> 200 mg ööpäevas) ei soovitata.
Vorikonasool	Vorikonasool: kontsentratsioonid võivad langeda.	Vorikonasooli ja ritonaviiri madala annuse (100 mg BID), mis sisaldub Kaletra's, kooskasutamist tuleb vältida, v.a juhul kui kasu- riski suhe õigustab vorikonasooli kasutamist.
<i>Podagravastased ravimid</i>		
Kolhitsiini üksikannus (Ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas)	Kolhitsiin: AUC: 3-kordne ↑ C _{max} : 1,8-kordne ↑ Põhjuseks P-gp ja/või CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Kaletra ja kolhitsiini samaaegne manustamine neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel on vastunäidustatud, sest kolhitsiiniga seotud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, nt neuromuskulaarne toksiline toime (sh rabdomüolüüs) võimalus võib suurenedada (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel on soovitatav kolhitsiini annust vähendada või kolhitsiinravi katkestada, kui ravi Kaletra'ga on vajalik. Lugege ka kolhitsiini tooteinfot.
<i>Antihistamiinikumid</i>		
Astemisool Terfenadiin	Seerumi kontsentratsioonid võivad suurenedada, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja astemisooli või terfenadiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk nende toimeainetega seotud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).
<i>Infektsioonivastased ained</i>		
Fusidiinhape	Fusidiinhape: Kontsentratsioonid võivad tõusta, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja fusidiinhappe samaaegne manustamine dermatoloogilisel näidustusel on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk fusidiinhappiga seotud kõrvaltoimete, eeskätt rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui luu-liigese infektsiooni ravi on samaaegne kasutamine mõõdapäasmatu, on tungivalt soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine lihaste kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).

<i>Mükobakterite-vastased ravimid</i>		
<p>Bedakviliin (ühekordne annus)</p> <p>(Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas, korduvad annused)</p>	<p>Bedakviliin: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>Pikaajalisel manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheledada tugevamini väljendunud toimet bedakviliini plasmakontsentratsioonile.</p> <p>CYP3A4 inhibeerimine tõenäoliselt lopinaviiri/ritonaviiri poolt.</p>	<p>Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski tõttu tuleb hoiduda bedakviliini ja Kaletra kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid, tohib bedakviliini koos Kaletra'ga manustada vaid ettevaatusega. Soovitav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.4 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõtte).</p>
<p>Delamaniid (100 mg kaks korda ööpäevas)</p> <p>(Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas)</p>	<p>Delamaniid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (delamaniidi aktiivne metaboliit): AUC: ↑ 30%</p> <p>Pikaajalisel koosmanustamisel lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheledada enam väljendunud toimet DM-6705 ekspositsioonile.</p>	<p>Kui vajalikuks osutub delamaniidi manustamine koos Kaletra'ga, siis DM-6705-ga seotud QTc-intervalli pikenemise ohu tõttu on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.4 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõtte).</p>
<p>Rifabutiin, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutiin (eelravim ja aktiivne 25-O-desatsetüül-metaboliit): AUC: ↑ 5,7 korda C_{max}: ↑ 3,5 korda</p>	<p>Kaletraga koosmanustamisel on rifabutiini soovitatav annus 150 mg kolm korda nädalas kindlaksmääratud päevadel (näiteks Esmaspäev-Kolmapäev- Reede). Seoses rifabutiini ekspositsiooni eeldatava tõusuga tuleb suurendada järelvalvet rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, sh neutropeenia ja uveiidi osas. Annuse edasine vähendamine 150 mg-ni kaks korda nädalas kindlaksmääratud päevadel on soovitatav patsientide korral, kes ei talu annust 150 mg kolm korda nädalas. Tuleb arvestada, et annustamine 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset ekspositsiooni ning see võib põhjustada resistentsuse tekkimise rifamütsiini suhtes ning ravi ebaõnnestumise. Kaletra annuse kohandamine ei ole vajalik.</p>

Rifampitsiin	Lopinaviir: võivad esineda lopinaviiri kontsentratsioonide ulatuslikud langused, tulenevalt rifampitsiini CYP3A indutseerivast toimest.	Kaletra koosmanustamist rifampitsiiniga ei soovitata, sest lopinaviiri tasemete langus võib omakorda oluliselt vähendada lopinaviiri terapeutilist toimet. Kaletra annuse kohandamine tasemeni 400 mg/400 mg (s.o Kaletra 400/100 mg + ritonaviir 300 mg) kaks korda ööpäevas on võimaldanud kompenseerida rifampitsiini CYP 3A4 indutseerivat toimet. Siiski võib sellist annuse kohandamist seostada ALAT/ASAT tõusuga ning seedetrakti häirete sagenemisega. Seetõttu tuleb seda koosmanustamist vältida, v.a juhul kui seda peetakse tingimata vajalikuks. Kui koosmanustamist peetakse vältimatuks, võib manustada Kaletra't annuses 400 mg/400 mg kaks korda ööpäevas koos rifampitsiiniga hoolika ohutuse ja ravimi terapeutilise monitoorimisega. Kaletra annust võib ülestiitrida ainult kui rifampitsiini võtmist on alustatud (vt lõik 4.4).
<i>Antipsühhootikumid</i>		
Lurasidoon	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist.	Kaletra ja lurasidooni samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Pimosiid	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata pimosiidi kontsentratsiooni suurenemist.	Kaletra ja pimosiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada riski tõsiste hematoloogiliste kõrvalekallete või teiste selle toimeaine tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.3).
Kvetiapiin	Lopinaviir/ritonaviiri CYP3A'd inhibeeriva toime tõttu on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide suurenemist.	Kaletra ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada kvetiapiini toksilist toimet.

<i>Bensodiasepiinid</i>		
Midasolaam	Suukaudselt manustatav midasolaam: AUC: ↑ 13 korda Parenteraalselt manustatav midasolaam: AUC: ↑ 4 korda Tuleneb lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra't ei tohi manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3), samas kui parenteraalse midasolaami koosmanustamisel Kaletra'ga tuleb rakendada ettevaatust. Kui Kaletra't manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi üksuses (IRÜ) või sarnastes tingimustes, mis võimaldavad hoolikat kliinilist monitoorimist ja sobivat meditsiinilist toetust respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui midasolaami üksikannus.
<i>Beeta2-adrenoretseptori antagonist (pikatoimeline)</i>		
Salmeterool	Salmeterool: On oodata kontsentratsiooni suurenemist, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Kombinatsiooni toime tagajärjel võib suurenda risk salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenedamine, palpitatsioonid ja siinustahhükardia. Seetõttu ei ole Kaletra't soovitatav manustada koos salmeterooliga (vt lõik 4.4).
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
Felodipiin, nifedipiin, ja nikardipiin	Felodipiin, nifedipiin, nikardipiin: kontsentratsioonid võivad tõusta, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kui neid ravimeid manustatakse koos Kaletra'ga, on soovitatav terapeutiliste toimete ja kõrvaltoimete kliiniline monitoorimine.
<i>Kortikosteroidid</i>		
Deksametasoon	Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad langeda, tulenevalt deksametasooni CYP3A inhibeerivast toimest.	Kui seda ravimit manustatakse koos Kaletra'ga, on vajalik viirusvastase toime tõhususe kliiniline monitoorimine.

<p>Inhaleeritav, süstitav või intranasaalne flutikasoonpropionaat, budesoniid, triamtsinoloon</p>	<p>Flutikasoonpropionaat, 50 µg intranasaalselt 4 korda ööpäevas: plasmakontsentratsioonid ↑ kortisooli tasemed ↓ 86%</p>	<p>Kui flutikasoonpropionaati inhaleeritakse, on oodata tugevamat toimet. Ritonaviiri ja intranasaalselt või inhaleeritavat flutikasoonpropionaati manustatavatel patsientidel on täheldatud kortikosteroidide süsteemseid toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste pärssimist; need võivad samuti tekkida teiste kortikosteroididega, mis metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A kaudu, nt budesoniid ja triamtsinoloon. Seetõttu ei ole Kaletra ja nende glükokortikoidide koosmanustamine soovitatav, v.a juhul kui ravist saadav kasu ületab kortikoidide süsteemsete toimete tekkeriski (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda glükokortikoidi annuse vähendamist koos hoolika paiksete ja süsteemsete toimete monitoorimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veelgi enam, ravi lõpetamisel tuleb glükokortikoidide annuste astmelist vähendamist viia läbi pikema ajavahemiku jooksul.</p>
<p><i>Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid</i></p>		
<p>Avanafiil (ritonaviir 600 mg kaks korda ööpäevas)</p>	<p>Avanafiil: AUC: ↑ 13 korda Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.</p>	<p><u>Avanafiili kasutamine koos Kaletra'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</u></p>
<p>Tadalafiil</p>	<p>Tadalafiil: AUC: ↑ 2 korda Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.</p>	<p><u>Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks:</u> Kaletra manustamine koos sildenafiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kaletra manustamine</p>

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 korda Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	koos tadalafiiliga ei ole soovitatav. <u>Erektsioonihäirete korral:</u> Sildenafil või tadalafiili tuleb määrata Kaletra't võtvatele patsientidele erilise ettevaatusega, koos ulatuslikuma kõrvaltoimete monitoorimisega, sh hüpotensioon, minestus, muutused nägemises ja pikenenud erektsiooniaeg (vt lõik 4.4). Kaletra'ga koosmanustamisel ei tohi sildenafili annused ületada 25 mg 48 tunni jooksul ja tadalafiili annused 10 mg iga 72 tunni jooksul.
Vardenafiil	Vardenafiil: AUC: ↑ 49 korda Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Vardenafiili kasutamine koos Kaletra'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Tungaltera alkaloidid</i>		
Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Seerumi kontsentratsioonid võivad suurenedada tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra ja tungaltera alkaloidide samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada ägedat tungalteramürgistust, kaasa arvatud vasospasm ja isheemia (vt lõik 4.3).
<i>Seedetrakti motiilsust suurendavad ained</i>		
Tsisapriid	Seerumi kontsentratsioonid võivad suurenedada tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra ja tsisapriidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada riski selle toimeaine poolt põhjustatud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).
<i>HCV otsese toimega viirusvastased ained</i>		
Elbasviir/grasopreviir (50/200 mg QD)	Elbasviir: AUC: ↑ 2,71 korda C _{max} : ↑ 1,87 korda C ₂₄ : ↑ 3,58 korda Grasopreviir: AUC: ↑ 11,86 korda C _{max} : ↑ 6,31 korda C ₂₄ : ↑ 20,70 korda (erinevate mehhanismide kombinatsioon, kaasa arvatud CYP3A inhibeerimine) Lopinaviir: ↔	Kaletra ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Glekapreviir/ pibrentasviir	Seerumi kontsentratsioon võib suureneda P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kaletra ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav ALAT tõusu suurenenud tekkeriski tõttu seoses glekapreviiri ekspositsiooni tõusuga.
Ombitasviir/ paritapreviir/ritonaviir + dasabuviir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID	Ombitasviir: ↔ Paritapreviir: AUC: ↑ 2,17 korda C _{max} : ↑ 2,04 korda C _{trough} : ↑ 2,36 korda (CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimine) Dasabuviir: ↔ Lopinaviir: ↔	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud. Lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg manustati QD koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriga, koos dasabuviiriga või ilma. Mõju otsese toimega viirusvastastele ainetele (<i>direct-acting antiviral agents</i> , DAA) ja lopinaviirile oli sarnane sellega, mida täheldati lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg manustamisel BID (vt lõik 4.3).
Ombitasviir/ paritapreviir/ritonaviir (25/150/100 mg QD) Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID	Ombitasviir: ↔ Paritapreviir: AUC: ↑ 6,10 korda C _{max} : ↑ 4,76 korda C _{trough} : ↑ 12,33 korda (CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimine) Lopinaviir: ↔	
Sofosbuviir/velpatasviir/ voksilapreviir	Sofosbuviiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri seerumi kontsentratsioonid võivad suureneda P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B1/3 inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt. Ent ainult voksilapreviiri ekspositsiooni tõus on kliiniliselt oluline.	Kaletra ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
<i>HCV proteaasi inhibiitorid</i>		
Simepreviir 200 mg ööpäevas (ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas)	Simepreviir: AUC: ↑ 7,2 korda C _{max} : ↑ 4,7 korda C _{min} : ↑ 14,4 korda	Kaletra manustamine koos simepreviiriga ei ole soovitatav.

<i>Taimsed ravimid</i>		
Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt liht-naistepuna CYP3A indutseerivast toimest.	Taimseid ravimeid, mis sisaldavad liht-naistepuna, ei tohi kombineerida lopinaviiri ja ritonaviiriga. Kui patsient juba võtab liht-naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada ja võimalusel määrata viiruse kontsentratsioone. Lopinaviiri ja ritonaviiri tasemed võivad liht-naistepuna võtmise lõpetamisel tõusta. Võib olla vajalik Kaletra annuse kohandamine Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädala jooksul pärast liht-naistepunaga ravi lõpetamist (vt lõik 4.3). Seetõttu saab Kaletra võtmist alustada ohutult 2 nädalat pärast liht-naistepuna võtmise lõpetamist.
<i>Immuunsupressandid</i>		
Tsüklosporiin, Siroliimus (rapamütsiin), ja Takroliimus	Tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin), takroliimus: Kontsentratsioonid võivad tõusta tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kuni ajani mil nende preparaatide plasmatasemed stabiliseeruvad, on soovitatav sagedasem terapeutiline kontsentratsiooni monitoorimine.
<i>Lipiidide sisaldust langetavad ained</i>		
Lovastatiin ja Simvastatiin	Lovastatiin, simvastatiin: märkimisväärselt tõusnud plasmakontsentratsioonid, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite suuremad kontsentratsioonid võivad tekitada müopaatiat, sh rabdomüolüüsi, on nende ainete kombineerimine Kaletra'ga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Lipiidisaldust muutvad ained</i>		
Lomitapiid	CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi ekspositsiooni: tugevad inhibiitorid suurendavad ekspositsiooni ligikaudu 27-kordselt. Kuna lopinaviir/ritonaviir inhibeerivad CYP3A-d, on oodata lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist	Kaletra samaaegne kasutamine lomitapiidiga on vastunäidustatud (vt lomitapiidi ravimiteave) (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin	Atorvastatiin: AUC: ↑ 5,9 korda C _{max} : ↑ 4,7 korda Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kaletra ja atorvastatiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamist peetakse tingimata vajalikuks, peaks manustama atorvastatiini madalaimat annust ning ohutust hoolikalt monitoorima (vt lõik 4.4).

Rosuvastatiin, 20 mg QD	Rosuvastatiin: AUC: ↑ 2 korda C _{max} : ↑ 5 korda Kuigi rosuvastatiin metaboliseerub vähesel määral CYP3A4 kaudu, täheldati selle plasmakontsentratsioonide tõusu. Selle toime mehhanism võib tuleneda transportvalkude inhibeerimisest.	Kaletra manustamisel koos rosuvastatiiniga tuleb rakendada ettevaatust ning kaaluda väiksemate annuste manustamist (vt lõik 4.4).
Fluvastatiin või Pravastatiin	Fluvastatiin, pravastatiin: Ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid. Pravastatiin ei metaboliseeru CYP450 kaudu. Fluvastatiin metaboliseerub osaliselt CYP2C9 kaudu.	Kui on näidustatud ravi HMG-CoA inhibiitoriga, on soovitatav fluvastatiini või pravastatiini kasutamine.
<i>Opioidid</i>		
Buprenorfiin, 16 mg QD	Buprenorfiin: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Metadoon	Metadoon: ↓	Soovitatav on metadooni plasmakontsentratsioonide monitoorimine.
<i>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid</i>		
Etüüülöstradiool	Etüüülöstradiool: ↓	Juhul kui Kaletra't manustatakse koos rasestumisvastaste ainetega, mis sisaldavad etüüülöstradiooli (ükskõik millises ravimvormis on kontratseptiiv, nt suukaudne või plaaster), peab kasutama täiendavaid kontratseptiivseid meetodeid.
<i>Suitsetamise lõpetamise abivahendid</i>		
Bupropioon	Bupropioon ja selle aktiivne metaboliit, hüdroksübupropioon: AUC ja C _{max} ↓ ~50% See toime võib tuleneda bupropiooni metabolismi indutseerimisest.	Kui Kaletra koosmanustamist bupropiooniga peetakse vältimatuks, tuleb seda teha hoolika bupropiooni efektiivsuse kliinilise monitoorimisega, ilma soovitatavat annust ületamata, vaatamata täheldatavale indutseerimisele.
<i>Kilpnäärme hormoonasendusravi</i>		
Levotüroksiin	Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis viitavad ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatide võimalikule koostoimele levotüroksiiniga.	Patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, tuleb jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset vähemalt esimesel kuul pärast lopinaviir/ritonaviiriga ravi alustamist ja/või lõpetamist.

<i>Vasodilataatorid</i>		
Bosentaan	<p>Lopinaviir/ritonaviir: CYP3A4 indutseerimise tõttu bosentaani poolt võib väheneda lopinaviir/ritonaviiri kontsentratsioon plasmas.</p> <p>Bosentaan: AUC: 5-kordne ↑ C_{max}: 6-kordne ↑ Algne bosentaani C_{min}: ligikaudu 48-kordne ↑, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt.</p>	<p>Kaletra manustamisel koos bosentaaniga tuleb rakendada ettevaatust.</p> <p>Kaletra samaaegsel manustamisel <u>bosentaaniga</u> tuleb jälgida HIV ravi efektiivsust ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida bosentaani toksilisuse suhtes, eeskätt koos manustamise esimese nädala jooksul.</p>
Riotsiguaat	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suurendada riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis.	Riotsiguaadi ja Kaletra samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja riotsiguaadi ravimi omaduste kokkuvõte).
<i>Teised ravimid</i>		
Tuginedes teadaolevatele ainevahetusprofiilidele, ei ole kliiniliselt olulised koostoimed oodatavad Kaletra ja dapsooni, trimetoprimi/sulfametoksasooli, asitromütsiini või flukonasooli puhul.		

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Otsustades kasutada retroviirusvastaseid aineid HIV infektsiooni raviks rasedatel naistel ning sellest tulenevalt HIV vertikaalse ülekandumise riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta loomkatsete andmeid ning kliinilist kogemust rasedatel, et iseloomustada ravi ohutust lootele.

Lopinaviiri/ritonaviiri toimet raseduse ajal hinnati rohkem kui 3000 naisel, sh rohkem kui 1000-1 esimese trimestri jooksul.

Jaanuaris 1989 asutatud retroviirusvastaste ravimite rasedusregistri (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) alusel läbi viidud turustamisjärgse vaatluse käigus, milles kasutati enam kui 1000 Kaletra't raseduse esimese trimestri jooksul kasutanud naise andmeid, ei täheldatud sünnidefektide suurenenud tekkeriski. Sünnidefektide esinemissagedus pärast ükskõik millisel trimestril toimunud kokkupuudet lopinaviiriga on võrreldav üldpopulatsioonis täheldatud esinemissagedusega. Tavapärasele etioloogiale viitavat sünnidefektide mustrit ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Mainitud andmete alusel on väärarengute tekkerisk inimestel ebatõenäoline. Lopinaviiri võib raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Rottidel teostatud uuringud näitasid, et lopinaviir eritub rinnapiima. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Üldreeglina on soovitatav, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Loomkatsed ei ole näidanud toimet fertiilsusele. Lopinaviiri/ritonaviiri toime kohta inimeste viljakusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole teostatud. Patsiente tuleb informeerida, et Kaletra-ravi ajal on teatatud iivelduse tekkimisest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaletra ohutust on II-IV faasi kliinilistes uuringutes hinnatud rohkem kui 2600-l patsiendil, kellest üle 700-l oli kasutatav annus 800/200 mg (6 kapslit või 4 tabletti) üks kord ööpäevas. Lisaks nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoritele (NRTId) kasutati mõnedes uuringutes Kaletra't koos efavirensi või nevirapiiniga.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes olid kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia. Kõhulahtisuse risk võib olla suurem, kui Kaletra't manustatakse üks kord ööpäevas. Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine võivad ilmnedagi ravi alguses, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia aga ravi lõpus. Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestas enneaegselt ravi 7% II-IV faasi uuringutes osalenud patsientidest.

On oluline märkida, et Kaletra'ga ravitud patsientidel on esinenud pankreatiiti, sealhulgas ka neil, kel kujunes hüpertriglütserideemia. Lisaks sellele esines harvadel juhtudel Kaletra-ravi käigus PR-intervalli pikenemist (vt lõik 4.4).

b. Kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus ja turustamisjärgse kogemuse põhjal teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel ja lastel:

Järgnevatest juhtudest on teavitatud kui kõrvaltoimetest. Sagedus hõlmab kõiki esinenud mõõduka kuni raske raskusastmega kõrvaltoimeid, hoolimata individuaalsetest põhjuse hinnangutest. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Täiskasvanud patsientidel kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt avaldunud kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon
	Sage	Alumiste hingamisteede infektsioon, naha infektsioonid, sh tselluliit, follikuliit ja furunkul
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus, sh urtikaaria ja angioödeem
	Aeg-ajalt	Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Hüpogonadism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Vere glükoositaseme häired, sh suhkurtõbi, hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine
	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, söögiisu suurenemine

Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus
	Aeg-ajalt	Ebatavalised unenäod, libiido langus
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu (sh migreen), neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), pearinglus, unetus
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne sündmus, konvulsioon, düsgeusia, ageusia, treemor
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäire
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus, peapööritus
Südame häired	Aeg-ajalt	Ateroskleroos nagu müokardi infarkt, atrioventrikulaarne blokaad, trikuspidaalklapi puudulikkus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon,
	Aeg-ajalt	Süvaveenitromboos
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus
	Sage	Pankreatiit ¹ , oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, gastroenteriit ja koliit, kõhuvalu (üla- ja alakõhus), kõhupuhitus, düspepsia, hemorroidid, flatulents
	Aeg-ajalt	Mao-soole veritsus, sh mao-soole haavandid, duodeniit, gastriit ja rektaalne veritsus, stomatiit ja suuhaavandid, roojapidamatus, kõhukinnisus, suu kuivus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit, sh ASAT, ALAT ja GGT aktiivsuse tõus
	Aeg-ajalt	Kollatõbi, maksasteatoos, hepatomegalia, kolangiit, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, sh makulopapuloosne lööve, dermatiit/lööve, sh ekseem ja seborroiline dermatiit, öine liighigistamine, kihelus
	Aeg-ajalt	Alopeetsia, kapillariit, vaskuliit
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia, lihas-skeleti valu, sh liigesevalu ja seljavalu, lihaste häired nagu nõrkus ja spasmid
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, osteonekroos
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Vähenenud kreatiniini kliirens, nefriit, hematuuria
	Tadmata	Nefrolitiaas

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Erektsioonihäire, menstruaatsioonihäire, amenorröa, menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, sh asteenia

¹ Vt lõik 4.4: lipiidide taseme tõus ja pankreatiit.

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalselt manustatavat flutikasoonpropionaati saavatel patsientidel on täheldatud Cushingi sündroomi; see peaks ilmnema ka teiste P450 3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide, nt budesoniidi kasutamisel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Seoses proteaasi inhibiitoritega, eriti kombinatsioonis nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitoritega, on teatatud kreatiinfosfokinaasi (KFK) taseme tõusust, müalgia, müosiidist ja harva rabdomüolüüsist.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombinatsioonravi alguses tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike infektsioonide suhtes. Samuti on teatatud autoimmuunhäiretest (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunne hepatiit). Samas on aeg haiguse puhkemiseni varieeruv ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega saanud retroviirusvastast kombinatsioonravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus on teadmata (vt. lõik 4.4).

d. Lapsed

2-aastaste ja vanemate lastel puhul on ohutusprofiil olemuselt sarnane täiskasvanute puhul kehtivaga (vt Tabel lõigus b).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Praeguseks on andmeid Kaletra üleannustamise kohta inimestel vähe.

Koortel täheldatud kliinilised nähud olid: suurenenud süljeeritus, oksendamine ja kõhulahtisus/väljaheite muutused. Hiirtel, rottidel ja koortel täheldatud toksilisussümptomiteks olid aktiivsuse langus, ataksia, kõhnumine, dehüdratsioon ja treemor.

Spetsiifiline antidoot puudub. Kaletra üleannustamise ravi seisneb üldistes toetavates meetmetes, sealhulgas tuleb jälgida elulisi funktsioone ning patsiendi kliinilist seisundit. Vajadusel võib imendumata toimeaine elimineerimiseks kutsuda esile oksendamist või teostada maoloputust. Samuti võib manustada aktiveeritud sütt. Kuna Kaletra seondub suures ulatuses proteiinidega, on tema oluline eritumine dialüüsil vähetõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC kood: J05AR10.

Toimemehhanism

Kaletra viirusvastase toime tagab lopinaviir. Lopinaviir on HIV-1 ja HIV-2 proteaaside inhibiitor. HIV proteaaside inhibeerimise tulemusel takistatakse polüproteiini *gag-pol* lahtilõikamist, mistõttu tekib ebaküps, mitte-infektsioosne viirus.

Toimed elektrokardiogrammile

QTcF intervalli hinnati randomiseeritud, platseebo-kontrollitud ja aktiivses (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) ristuuritingus 39-l tervel täiskasvanul kolmandal uuringupäeval kaheistkümnepäevase jooksul teostatud kümne mõõtmise käigus. Maksimaalsed keskmised (95%-lise ülemise usalduspiiriga) QTcF erinevused olid platseeboga võrreldes 3,6 (6,3) lopinaviir/ritonaviiril 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 13,1 (15,8) terapeutilist annust ületava 800/200 mg kaks korda ööpäevas puhul. Kõrge annuse lopinaviir/ritonaviiri (800/200 mg kaks korda ööpäevas) esilekutsutud QRS intervalli pikenemine 6 millisekundilt 9,5 millisekundile põhjustab QT pikenemist. Need kaks režiimi põhjustasid kolmandal uuringupäeval 1,5 ja 3 korda kõrgemat ravimi ekspositsiooni, kui on täheldatud soovitatud raviskeemi, lopinaviir/ritonaviir üks või kaks korda ööpäevas, järginutel tasakaalukontsentratsiooni tingimustes. Mitte ühelgi uuringus osalenul ei esinenud, võrreldes algtasemega, QTcF intervalli ≥ 60 ms pikenemist, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus lopinaviir/ritonaviiri saanud patsientidel ilmnis kolmandal uuringupäeval PR intervalli mõõdukas pikenemine. Keskmine PR muutus algtasemega võrreldes oli 11,6...24,4 ms 12 tunni jooksul pärast manustamist. Maksimaalne PR intervall oli 286 ms, ning ei täheldatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemist (vt lõik 4.4).

Viirusvastane aktiivsus *in vitro*

Lopinaviiri *in vitro* viirusvastast toimet laboratoorsete HIV tüvede suhtes uuriti ägedalt infitseeritud lümfoblastilise rea rakkudel ning kliiniliste HIV tüvede suhtes perifeerses verest pärit lümfotsüütidel. Lopinaviiri keskmine IC₅₀ viie erineva laboratoorse HIV-1 tüve vastu oli inimese seerumi puudumisel 19 nM. MT4 rakkudes paikneva HIV-1_{IIIb} tüve vastu oli lopinaviiri keskmine IC₅₀ inimese seerumi puudumisel 17 nM ning 50% inimese seerumi juuresolekul 102 nM. Erinevate HIV-1 kliiniliste isolaatide suhtes oli lopinaviiri keskmine IC₅₀ inimese seerumi puudumisel 6,5 nM.

Resistentsus

In vitro resistentsuse valik

In vitro on välja selekteeritud HIV-1 isolaate, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes on vähenenud. HIV-1 on *in vitro* kultiveeritud koos lopinaviiriga ning lopinaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga sellistes kontsentratsioonides, mis jäljendavad Kaletra-ravi ajal esinevat plasmakontsentratsioonisuhete vahemikku. Kultuuridest isoleeritud viiruste geno- ja fenotüüpide analüüsil leiti, et ritonaviiri selliste kontsentratsioonisuhete juures ei mõjuta lopinaviir-resistentsete viirustüvede selekteerumist mõõdetaval määral. Kokkuvõtteks näitas *in vitro* fenotüüpide iseloomustamine ristuva resistentsuse esinemist lopinaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite vahel. Seega korreleerub viiruse tundlikkuse vähenemine lopinaviiri suhtes täielikult tundlikkuse vähenemisega ritonaviiri ja indinaviiri suhtes; täielikku korrelatsiooni ei esine aga lopinaviiri ning amprenaviiri, sakvinaaviiri ja nelfinaviiri tundlikkuse vähenemise osas.

Resistentsuse analüüs patsientidel, kes ei ole varem retroviirusvastast (ARV) ravi saanud

Kliiniliste uuringute käigus, kus analüüsiti piiratud hulka isolaate, ei tuvastatud retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel resistentsuse valikut lopinaviiri suhtes ilma olulise resistentsuseta proteaasi inhibiitori suhtes algtasemel. Vaata pikemalt kliiniliste uuringute detailset kirjeldust.

Resistentsuse analüüs proteaasi inhibiitoriga (PI) ravitud patsientidel

Lopinaviir-resistentsuse valimit patsientide hulgas, kellel eelnev ravi proteaasi inhibiitoriga ei olnud tulemust andnud, iseloomustati, analüüsides pikaajalisi isolaate 19-lt proteaasi inhibiitoritega ravitud patsiendilt kahest II faasi uuringust ja ühest III faasi uuringust, kellel oli kas puudulik viroloogiline supressioon või kellel esines viirusinfektsiooni taasteke pärast esialgset reageerimist Kaletra-ravile ning kellel täheldati täiendavat *in vitro* resistentsust, kui testide väärtusi võrreldi enne ravi ja pärast infektsiooni taasteket (viimast defineeriti kui uue mutatsiooni ilmumist või kahekordset muutust fenotüübi tundlikkuses lopinaviiri suhtes). Täiendav resistentsus tekkis kõige sagedamini patsientidel, kellelt enne ravi isoleeritud viirustel esines mitmeid proteaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone, kuid tundlikkus lopinaviiri suhtes oli enne ravi vähenenud < 40 korda. Kõige sagedamini ilmnemised mutatsioonid V82A, I54V ja M46I. Täheldati ka mutatsioone L33F, I50V ja V32I koos mutatsiooniga I47V/A. 19-ne isolaadi IC₅₀ oli võrreldes enne ravi täheldatuga suurenenud 4,3 korda (6,2-kordsest 43-kordseks, võrreldes metsikut tüüpi viirusega).

Genotüübilised iseärasused korreleeruvad teiste proteaasi inhibiitorite abil välja selekteeritud viiruste fenotüübis ilmneva tundlikkuse nõrgenemisena lopinaviiri suhtes. Uuriti lopinaviiri viirusvastast toimet *in vitro* 112 kliinilisel isolaadil, mis olid võetud patsientidelt, kelle puhul ravi ühe või mitme proteaasi inhibiitoriga oli ebaõnnestunud. Sellest paneelist olid HIV-proteaasis toimunud mutatsioonidest seotud *in vitro* tundlikkuse langusega lopinaviiri suhtes järgmised mutatsioonid: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ja L90M. Lopinaviiri keskmine EC₅₀ erinevate tüvede vastu, millel esines 0...3, 4...5, 6...7 ja 8...10 mutatsiooni ülalmainitud aminohappelistes positsioonides, oli vastavalt 0,8; 2,7; 13,5; ja 44 korda kõrgem kui EC₅₀ HIV algviirustüvede vastu. Kõigil 16 viirusel, millel esines enam kui 20-kordne tundlikkuse muutus, olid toimunud mutatsioonid positsioonides 10, 54, 63 pluss 82 ja/või 84. Lisaks sellele kandsid nad keskmiselt 3 mutatsiooni aminohapete positsioonides 20, 24, 46, 53, 71 ja 90. Lisaks ülalkirjeldatud mutatsioonidele on pärast infektsiooni taasteket Kaletra-ravi saavatelt patsientidelt (keda eelnevalt raviti proteaasi inhibiitoritega) isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli langenud, täheldatud ka mutatsioone V32I ja I47A ja Kaletra-ravi saavatelt patsientidelt isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli langenud, mutatsioone I47A ja L76V.

Järeldused teatud kindlate mutatsioonide või mutatsioonimustrite tähtsuse kohta võivad muutuda täiendavate andmete saamisel ning resistentsustestide tulemuste analüüsimisel on soovitatav alati tutvuda kehtivate resistentsuse tõlgendamise süsteemidega.

Kaletra viirusvastane aktiivsus patsientidel, kellel ravi proteaasi inhibiitoritega ebaõnnestus

In vitro viiruse algse geno- ja fenotüübi alusel hinnati lopinaviir-tundlikkuse vähenemise kliinilise tähenduse välja selgitamiseks 56 patsiendil, kellel varem oli ravi mitme proteaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud, viroloogilist reageerimist Kaletra-ravile. Lopinaviiri EC₅₀ väärtus 56 erineva algse viirustüve suhtes varieerus ulatuslikult võrreldes EC₅₀ väärtusega metsikut tüüpi HIV suhtes – nende omavaheline suhe kõikus vahemikus 0,6...96-korda. 48-nädalase kombineeritud Kaletra-, efavirens- ja nukleosiidse pöördtranskriptaasravi järel täheldati HIV RNA koopiaid ≤ 400 koopia/ml patsientidel järgmiselt: 93% (25/27) patsientidest lopinaviir-tundlikkuse vähenemine algväärtusest < 10 korra, 73% (11/15) 10...40 korda, ja 25% (2/8) > 40 korra. Lisaks sellele täheldati viroloogilist reageerimist 91% (21/23) patsientidel, kelle vähenenud *in vitro* lopinaviir-tundlikkusega viirustüve proteaasis oli 0...5 ülalkirjeldatud mutatsiooni, 71% (15/21), kel oli 6...7 mutatsiooni ning 33% (2/6) 8...10 mutatsiooniga tüve puhul. Kuna need patsiendid ei olnud varem saanud ravi Kaletra ega efavirensiga, võib osa viirusvastasest toimest omistada efavirensile, eriti nende patsientide puhul, kellel oli tegemist lopinaviiri suhtes tugevalt resistentsete viirustüvedega. Uuringus ei olnud kontrollrühma, kus oleks kombinatsioonist puudunud Kaletra.

Ristuv resistentsus

Teiste proteaasi inhibiitorite toime eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidelt isoleeritud viirustesse, millel tekkis täiendav resistentsus lopinaviiri suhtes pärast Kaletra-ravi: Ristuva resistentsuse olemasolu teiste proteaasi inhibiitorite suhtes analüüsiti 18-lt eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsiendilt (kellel viirusinfektsioon tekkis uuesti) isoleeritud viirusel, mille resistentsuse areng ilmnis kolmes Kaletra II faasi uuringus ja ühes Kaletra III faasi uuringus. Nende 18-ne isolaadi puhul oli lopinaviiri keskmine IC₅₀ vastavalt 6,9-kordne (enne ravi) ja 63-kordne (taastekkinud infektsioonide puhul), võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Üldiselt uuesti tekkinud infektsioonide korral isoleeritud viirused kas säilitasid oma esialgse ristuva resistentsuse või arenes neil märkimisväärne ristuv resistentsus indinaviiri, sakvinaviiri ja atasanaviiri suhtes. Täheledata ka amprenaviiri toime tagasihoidlikku nõrgenemist – keskmine IC₅₀ suurenes vastavalt 3,7 (enne ravi) kuni 8 korda (taastekkinud infektsioonide puhul isoleeritud viirustel). Enne ravi isoleeritud viirused säilitasid oma tundlikkuse tipranaviiri suhtes – keskmine IC₅₀ suurenes vastavalt 1,9 korda (enne ravi isoleeritud viirustel) ja 1,8 korda (taastekkinud infektsioonide puhul isoleeritud viirustel), võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Täiendava info saamiseks tipranaviiri kasutamise kohta lopinaviir-resistentsete HIV-1 infektsioonide ravis, sealhulgas eeldatavalt tundlike viiruste genotüüpide kohta, vt Aptivus' e ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kliinilised tulemused

Kaletra toimet (kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste preparaatidega) bioloogilistele markeritele (HIV RNA tasemele plasmas ja CD4+ T-rakkude arvule) on uuritud 48 kuni 360-nädalase kestusega kontrollitud kliinilistes Kaletra-uuringutes.

Kasutamine täiskasvanutel

Patsiendid, kes pole retroviirusvastast ravi varem saanud

Uuring M98-863 oli randomiseeritud, topelt-pime uuring 653-l varasemat retroviirusvastast ravi mitte saanud patsiendil, milles uuritavaks ravimiks oli Kaletra (400/100 mg kaks korda ööpäevas) ja võrdlusravimiks nelfinaviir (750 mg kolm korda ööpäevas) koos stavudiini ja lamivudiiniga. Keskmine CD4+ T-rakkude algtaase oli 259 rakku/mm³ (vahemikus 2...949 rakku/mm³) ja keskmine HIV-1 RNA algtaase plasmas oli 4,9 log₁₀ koopiat/ml (vahemikus 2,6...6,8 log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 1

48. nädala tulemused: uuring M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinaviir (N=327)
HIV RNA < 400 koopiat/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 koopiat/ml*†	67%	52%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaase suhtes (rakku/mm ³)	207	195

* ravikavatsuse alusel teostatud (ITT) analüüsid, kus puuduvate andmetega patsiente käsitletakse viroloogiliste ebaõnnestumistena

† p<0,001

113 nelfinaviiriga ja 74 lopinaviir/ritonaviir-kombinatsiooniga ravitud patsiendi puhul oli HIV RNA tase üle 400 koopiat/ml ravi vältel 48. nädalast 96. nädalani. Resistentsuse uuringuteks õnnestus neist viirus isoleerida ja amplifitseerida 96-l nelfinaviiri saanud patsiendil ja 51-l lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsiendil. Resistentsust nelfinaviiri suhtes, mida määratleti proteaaside D30N või L90M mutatsioonide olemasolu järgi, täheldati 41/96 (43%) patsientidest. Resistentsust lopinaviiri suhtes, mida määratleti kõigi proteaaside primaarsete või aktiivtsentri mutatsioonide olemasolu järgi (vt eespool), täheldati 0/51 (0%) patsientidest. Resistentsuse puudumist lopinaviiri suhtes kinnitasid ka fenotüübi analüüsid.

Uuring M05-730 oli randomiseeritud, avatud, mitmetsentriline uuring 664-l varem retroviirusvastast ravi mitte-saanud patsiendil, milles võrreldi raviskeeme Kaletra 800/200 mg üks kord ööpäevas pluss tenofoviir DF ja emtritsitabiin *versus* Kaletra 400/100 mg kaks korda ööpäevas pluss tenofoviir DF ja emtritsitabiin. Teadaoleva farmakokineetilise koostoime tõttu Kaletra ja tenofoviiri vahel (vt lõik 4.5) ei pruugi selle uuringu andmed olla vahetult ekstrapoleeritavad, kui Kaletra't kasutatakse teistsuguse põhiskeemi järgi. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas Kaletra 800/200 mg üks kord ööpäevas (n = 333) või Kaletra 400/100 mg kaks korda ööpäevas (n = 331). Järgnev stratifikatsioon toimus iga rühma siseselt suhtes 1:1 (tablett *versus* pehmekapsel). 8 nädala jooksul manustati patsientidele kas tableti või pehmekapsli ravimvormi, pärast mida manustati ülejäänud uuringu jooksul kõigile patsientidele tableti ravimvormi üks või kaks korda ööpäevas. Patsientidele manustati 200 mg emtritsitabiini üks kord ööpäevas ja 300 mg tenofoviir DF üks kord ööpäevas (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile). Üks kord ööpäevas annustamise korral demonstreeriti protokoll järgi määratletud mitte-halvemust võrreldes annustamisega kaks korda ööpäevas, kui vastavate (üks kord ööpäevas miinus kaks korda ööpäevas) isikute proportsiooni erinevuse 95% usaldusintervalli alumine piir ei ületanud 48. nädalal -12%. Värvatud patsientide keskmine vanus oli 39 aastat (vahemik: 19 kuni 71); 75% olid kaukaasia rassist ja 78% olid meessoost. Keskmine esialgne CD4+ T-rakkude hulk oli 216 rakku/mm³ (vahemik: 20 kuni 775 rakku/mm³) ja keskmine esialgne vereplasma HIV-1 RNA tase oli 5,0 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 1,7 kuni 7,0 log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 2

Uuritavate viroloogiline vastus 48. ja 96. nädalal.						
	48. nädal			96. nädal		
	Üks kord ööpäevas	Kaks korda ööpäevas	Erinevus [95% CI]	Üks kord ööpäevas	Kaks korda ööpäevas	Erinevus [95% CI]
NC= Ebaõnnestumine	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]
Vaadeldud andmed	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]
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	186	198		238	254	

96 nädala jooksul oli kättesaadavad genotüübilise resistentsusanalüüsi andmed mittetäieliku viroloogilise paranemisega 25-lt patsiendilt, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas ja 26-lt patsiendil, kellele manustati ravimit kaks korda ööpäevas. Üks kord ööpäevas ravimit saanute hulgas ei esinenud ühelgi patsiendil resistentsust lopinaviiri suhtes, ning ravimit kaks korda ööpäevas saanute hulgas esines ühel patsiendil, kel esines märgatav resistentsus proteaasi inhibiitori suhtes algtasemel, täiendavalt resistentsus lopinaviiri suhtes.

Kestvat viroloogilist paranemist on Kaletra puhul (kombineeritult nukleosiidse/nukleotiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega) täheldatud ka ühes väikeseulatuslikus II-faasi uuringus (M97-720) 360-nädalase ravi kestel. Uuringus raviti algselt Kaletra'ga sadat patsienti (sealhulgas sai 51 patsienti 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 49 patsienti kas 200/100 mg kaks korda ööpäevas või 400/200 mg kaks korda ööpäevas). Kõik patsiendid viidi üle avatud uuringule Kaletra annusega 400/100 mg kaks korda ööpäevas 48. ja 72. nädala vahel. Kolmkümmend üheksa patsienti (39%) katkestasid uuringu, sh 16 katkestasid kõrvaltoimete tõttu (16%), millest üks oli seotud surmaga. Uuringu lõpetas kuuskümmend üks patsienti (35 patsienti said soovitatud annust 400/100 mg kaks korda ööpäevas kogu uuringu jooksul).

Tabel 3

360. nädala tulemused: uuring M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 koopiat/ml	61%
HIV RNA < 50 koopiat /ml	59%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	501

360 nädala jooksul ravi saanud 19-l patsiendil 28-st, kelle HIV RNA tase oli suurem kui 400 koopiat/ml, edukalt läbi viidud genotüübi analüüs ei leidnud primaarseid ega aktiivtsentri punktmutatsioone (aminohapped positsioonides 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ja 90) ega ka proteaasi inhibiitori fenotüübilist resistentsust.

Patsiendid, kes on varem retroviirusvastast ravi saanud

Uuring M06-802 oli randomiseeritud, avatud uuring, milles 599 tuvastatava viiruskoormusega isikul võrreldi käsiloleva viirusvastase ravi jooksul lopinaviir/ritonaviir tablettide ohutust, talutavust ja viirusvastast toimet annustatuna üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas. Patsiendid ei olnud varem lopinaviir/ritonaviir-ravi saanud. Nad randomiseeriti 1:1 suhte alusel saama kas lopinaviir/ritonaviir 800/200 mg üks kord ööpäevas (n = 300) või lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas (n = 299). Patsientidele manustati vähemalt kahte uurija poolt valitud nukleosiidset/nukleotiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Hõlmatud populatsiooni kuulus mõõduka PI ravi kogemusega isikuid, kusjuures rohkem kui pooled patsientidest ei olnud varem kunagi PI ravi saanud ja ligikaudu 80% patsientidest esines viirustüvel vähem kui 3 PI mutatsiooni. Hõlmatud patsientide keskmine vanus oli 41 aastat (vahemik: 21 kuni 73); 51% olid europiidest rassist ja 66% meessoost. Keskmine CD4+ T-rakkude algtase oli 254 rakku/mm³ (vahemik: 4 kuni 952 rakku/mm³) ja keskmine HIV-1 RNA algtase oli 4,3 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 1,7 kuni 6,6 log₁₀ koopiat/ml). Ligikaudu 85%-l patsientidest oli viiruskoormus <100 000 koopiat/ml.

Tabel 4

Uuritavate viroloogiline vastus 48. nädalal, uuringus 802			
	Üks kord ööpäevas	Kaks korda ööpäevas	Erinevus [95% CI]
NC= Ebaõnnestumine	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Vaadeldud andmed	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	135	122	

48 nädala jooksul oli kättesaadavad genotüübilise resistentsusanalüüsi andmed mittetäieliku viroloogilise paranemisega 75-lt patsiendilt, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas ja 75-lt patsiendil, kellele manustati ravimit kaks korda ööpäevas. Üks kord ööpäevas ravimit saanute hulgas esines proteaasi inhibiitori primaarseid mutatsioone (koodonid 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) 6/75 (8%) patsiendil; kaks korda ööpäevas ravimit saanute hulgas esines 12/77 (16%) patsiendil.

Kasutamine lastel

Uuring M98-940 oli avatud uuring, milles kasutati Kaletra suukaudset lahust 100 lapsel, kellest 44% ei olnud varem saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega ja kellest 56% oli sellist ravi saanud. Ükski patsientidest ei olnud varem saanud ravi mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega. Patsiendid randomiseeriti kas 230 mg lopinaviir/57,5 mg ritonaviir/m²-rühma või 300 mg lopinaviir/75 mg ritonaviir/m²-rühma. Varasemat ravi mittesaanud patsientidele manustati ka nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Varasemat viirusvastast ravi saanud patsientidele manustati nevirapiini koos kuni kahe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. Nende kahe raviskeemi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetilisi omadusi hinnati 3-nädalase ravi järel kõigil patsientidel. Seejärel jätkati kõigil patsientidel ravi skeemi 300 mg lopinaviir/75 mg ritonaviir/m² alusel. Patsientide keskmine vanus oli 5 aastat (vahemik 6 kuud kuni 12 aastat). 14 patsienti olid nooremad kui 2 aastat ja 6 patsienti nooremad kui 1 aasta. Keskmine CD4+ T-rakkude algfase oli 838 rakku/mm³ ja keskmine HIV-1 RNA algfase 4,7 log₁₀ koopiat/ml.

Tabel 5

48. nädala tulemused: uuring M98-940		
	ARV-ravi mittesaanud patsiendid (N=44)	ARV-ravi saanud patsiendid (N=56)
HIV RNA < 400 koopiat/ml	84%	75%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algfaseme suhtes (rakku/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 on prospektiivne mitmekeskuseline randomiseeritud avatud uuring, milles hinnati kombineeritud retroviirusvastase ravi osana kehakaalu järgi arvestatud lopinaviiri/ritonaviiri 100 mg/25 mg tablettide kaks korda ööpäevas vs üks kord ööpäevas annustamise farmakokineetilist profiili, efektiivsust ja ohutust viroloogiliselt supresseeritud HIV-1 infektsiooniga lastel (n = 173). Lapsed olid sobivad, kui nad olid nooremad kui 18 aastat, nende kehakaal oli ≥ 15 kg, nad said kombineeritud retroviirusvastast ravi, mis sisaldas lopinaviiri/ritonaviiri, HIV-1 ribonukleiinhappe (RNA) näit oli < 50 koopiat/ml vähemalt 24 nädala jooksul ning nad olid võimelised neelama tablette. Kaks korda ööpäevas annustamise efektiivsus ja ohutus (n = 87) lastel, kellele anti lopinaviiri/ritonaviiri 100 mg/25 mg tablette, oli 48. nädalal kooskõlas eelnevate täiskasvanute ja laste uuringute efektiivsus- ja ohutusandmetega, kus lopinaviiri/ritonaviiri kasutati kaks korda ööpäevas. Patsientide protsent, kellel esines 48 järelkontrolli nädala jooksul kinnitatud viiruse hulga suurenemine > 50 koopiat/ml, oli lopinaviiri/ritonaviiri tablette üks kord ööpäevas saanud lastel suurem (12%) kui patsientidel, kes said kaks korda ööpäevas (8%, p = 0,19), peamiselt madalama ravijärgimuse tõttu üks kord ööpäevas saanute rühmas. Efektiivsusandmeid, mis soosivad kaks korda ööpäevas annustamisrežiimi, toetab farmakokineetiliste parameetrite erinevus, mis oluliselt soosib kaks korda ööpäevas annustamisrežiimi (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lopinaviiri ja ritonaviiri farmakokineetikat nende koosmanustamisel on uuritud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-infektsiooniga patsientidel. Olulisi erinevusi nende kahe rühma vahel leitud ei ole. Lopinaviir metaboliseerub olulisel määral CYP3A kaudu. Ritonaviir inhibeerib lopinaviiri metabolismi ning suurendab sel viisil lopinaviiri kontsentratsiooni vereplasmas. Vaadates ristuv-uuringuid, milles Kaletra't manustatakse HIV-infektsiooniga patsientidele annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas, kujunes püsikontsentratsiooni tingimustes lopinaviiri plasmakontsentratsiooni väärtus 15...20 korda kõrgemaks kui ritonaviiri sama näitaja. Ritonaviiri tase vereplasmas oli vähem kui 7% sellest, mis kujunes ritonaviiri annustamisel 600 mg kaks korda ööpäevas. Lopinaviiri viirusvastane EC₅₀ on *in vitro* umbes 10 korda madalam kui ritonaviiril. Seetõttu on Kaletra viirusvastane toime tingitud lopinaviirist.

Imendumine

Kaletra 400/100 mg korduval manustamisel kaks korda ööpäevas, 2 nädala jooksul ilma dietaarsete piiranguteta kujunes lopinaviiri keskmiseks maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks (C_{max}) \pm SD 12,3 \pm 5,4 μ g/ml, mis saabus ligikaudu 4 tundi pärast manustamist. Keskmiselt oli püsiseisundi madalaim kontsentratsioon enne hommikuse annuse manustamist 8,1 \pm 5,7 μ g/ml. Lopinaviiri AUC oli 12 tunnise annustamisintervalli juures 113,2 \pm 60,5 μ g•h/ml. Lopinaviir+ritonaviir kombinatsioonpreparaadi absoluutset biosaadavust inimestel ei ole kindlaks tehtud.

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Kaletra tablettide ühekordsel 400/100 mg annuse manustamisel pärast sööki (kõrge rasvasisaldusega, 872 kcal, sellest 56% rasvast), võrrelduna manustamisega tühja kõhuga ei olnud olulisi erinevusi C_{max} ja AUC_{inf}. Seetõttu võib Kaletra tablette võtta koos söögiga või ilma. Kaletra tablettidel on näidatud ka väiksemaid erinevusi farmakokineetikas sõltuvalt toidust kui Kaletra pehmekapslitel.

Jaotumine

Püsitingimustes on lopinaviir umbes 98...99% ulatuses seondunud vereseerumi valkudega. Lopinaviir seondub nii alfa-1-happelise glükoproteiiniga (AAG) kui albumiiniga, kuid AAG suhtes on tal suurem afiinsus. Püsitingimustes, annustamisskeemi korral 400/100 mg Kaletra't kaks korda ööpäevas, jääb lopinaviiri valkudega seonduvuse määr konstantseks ning selles osas ei ole erinevusi tervetel vabatahtlikel ja HIV infektsiooniga patsientidel.

Biotransformatsioon

In vitro eksperimendid inimese maksarakkude mikrosoomidel on näidanud, et lopinaviir allub ennekõike oksüdatiivsele metabolismile. Lopinaviir metaboliseerub ulatuslikult maksas tsütokroom P450 süsteemis, pea täielikult CYP3A isosüümi kaudu. Ritonaviir on tugev CYP3A inhibiitor, mis inhibeerib lopinaviiri metabolismi ning suurendab seeläbi tema plasmaväärtust. Ühes ¹⁴C-lopinaviiriga inimestel teostatud uuringus leiti, et 89% vereplasmast määratud radioaktiivsusest oli tingitud ühekordse 400/100 mg Kaletra annuse manustamise järgselt lähteravimist. Inimesel on identifitseeritud vähemalt 13 lopinaviiri oksüdatiivset metaboliiti. Olulisemateks viirusvastase toimega metaboliitideks on 4-oksü- ja 4-hüdroksü-metaboliitide epimeeripaarid. Plasma üldradioaktiivsusest langeb neile aga väga väike osa. On leitud, et ritonaviir indutseerib metaboolseid ensüüme, mille tulemusel aktiveerub tema enda metabolism ning tõenäoliselt ka lopinaviiri metabolismi. Lopinaviiri annustamisega seotud kontsentratsioonid alanevad korduva manustamise käigus, stabiliseerudes ligikaudu 10 päeva kuni 2 nädala jooksul.

Eritumine

Pärast 400/100 mg ¹⁴C-lopinaviir/ritonaviiri annuse manustamist on ¹⁴C-lopinaviirist umbes 10,4 \pm 2,3% leitav uriinist ning 82,6 \pm 2,5% roojast. Muutumatu kujul on lopinaviiri uriinist leitud 2,2% ja roojast 19,8% peroraalselt manustatud annusest. Korduva manustamise tingimustes eritub muutumatu kujul uriiniga vähem kui 3% annusest. Lopinaviiri efektiivne (maksimaalsest minimaalseni) poolväärtusaeg on 12 tunnise annustamisintervalli juures 5...6 tundi ning lopinaviiri peroraalne kliirens (CL/F) on 6...7 tundi.

Annustamine üks kord ööpäevas: Üks kord ööpäevas manustatud Kaletra farmakokineetikat on hinnatud HIV-infektsiooniga isikutel, kes ei ole varem retroviirusvastast ravi saanud. 800/200 mg Kaletra't manustati raviskeemi osana üks kord ööpäevas kombinatsioonis koos 200 mg emtritsitabiini ja 300 mg tenofoviiriga. Kaletra 800/200 mg korduval manustamisel üks kord ööpäevas, 2 nädala jooksul ilma dietaarsete piiranguteta (n=16) kujunes lopinaviiri keskmiseks maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks (C_{max}) \pm SD 14,8 \pm 3,5 μ g/ml, mis saabus ligikaudu 6 tundi pärast manustamist. Keskmiselt oli püsiseisundi madalaim kontsentratsioon enne hommikuse annuse manustamist 5,5 \pm 5,4 μ g/ml. Lopinaviiri AUC oli 24 tunnise annustamisintervalli juures keskmiselt 206,5 \pm 89,7 μ g•h/ml.

Võrreldes raviskeemiga kaks korda ööpäevas seostub üks kord ööpäevas annustamine C_{min}/C_{trough} väärtuste vähenemisega ligikaudu 50%.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Alla 2-aastaste laste kohta on farmakokineetilised andmed piiratud. Kaletra 100/25 mg tablettide kaks korda ööpäevas kehakaalu vahemikel põhineva ilma nevirapiiniga annustamise farmakokineetikat on uuritud kokku 53 lapsel. Lopinaviiri püsiseisundi (keskmise ± standardhälve) AUC, C_{max} ja C₁₂ olid vastavalt 112,5 ± 37,1 µg•h/ml, 12,4 ± 3,5 µg/ml ja 5,71 ± 2,99 µg/ml. Kaks korda ööpäevas kehakaalu vahemikel põhineva ilma nevirapiiniga annustamise korral kujunesid lopinaviiri plasmakontsentratsioonid sarnaseks neile, mis esinesid 400/100 mg kaks korda ööpäevas ilma nevirapiiniga annustamise korral.

Sugu, rass ja vanus

Kaletra farmakokineetikat eakatel ei ole uuritud. Täiskasvanud patsientidel ei ole vanusest või soost tingitud farmakokineetilisi erinevusi täheldatud. Rassist tingitud farmakokineetilisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

Ühte avatud farmakokineetilisse uuringusse kaasati 12 HIV-infektsiooniga rasedat, kellel raseduse gestatsioonivanus oli alla 20 nädala ja kes said kombineeritud retroviirusvastast ravi. Uuritavatele manustati algselt lopinaviiri/ritonaviiri annuses 400 mg/100 mg (kaks 200/50 mg tabletti) kaks korda ööpäevas kuni gestatsioonivanuseni 30 nädalat. 30. gestatsiooninädalal suurendati annust 500/125 mg-ni (kaks 200/50 mg tabletti ja üks 100/25 mg tablett) kaks korda ööpäevas, millega jätkati, kuni uuritava oli sünnitusest möödunud 2 nädalat. Lopinaviiri kontsentratsioone plasmas mõõdeti nelja 12-tunnise perioodi jooksul: teisel trimestril (20 kuni 24 gestatsiooninädalat), kolmandal trimestril enne annuse suurendamist (30 gestatsiooninädalat), kolmandal trimestril pärast annuse suurendamist (32 gestatsiooninädalat) ja 8 nädalat pärast sünnitust. Annuse suurendamine ei põhjustanud lopinaviiri kontsentratsiooni olulist suurenemist plasmas.

Teises avatud farmakokineetilises uuringus osales 19 HIV-infektsiooniga rasedat. Neile manustati lopinaviiri/ritonaviiri annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas osana kombineeritud retroviirusvastasest ravist kogu raseduse ajal, alates viljastumiseelsest perioodist. Uuritavatel koguti vereanalüüside seeriad annustamise eelselt ja teatud intervallide järel 12-tunniste perioodide jooksul 2. trimestril, 3. trimestril, sünnituse ajal ja 4...6 nädalat pärast sünnitust (naistel, kes jätkasid ravi ka pärast sünnitust) ning teostati farmakokineetiline analüüs lopinaviiri üld- ja seondumata kontsentratsioonide leidmiseks plasmas.

Farmakokineetilised andmed, mis koguti kaks korda ööpäevas lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg tablette saanud HIV-1 infektsiooniga rasedatelt, on esitatud tabelis 6 (vt lõik 4.2).

Tabel 6

Lopinaviiri keskmised (%CV) farmakokineetilised parameetrid tasakaaluseisundis HIV-infektsiooniga rasedatel naistel			
Farmakokineetiline parameeter	2. trimester n = 17*	3. trimester n = 23	sünnituse järgselt n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{annustamiseelne} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* C _{max} : n = 18			
** C _{annustamiseelne} : n = 16			

Neerupuudulikkus

Kaletra farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud. Kuna lopinaviiri neerukliirens praktiliselt puudub, siis ei ole neerupuudulikkuse puhul ravimi totaalse kliirensi langus tõenäoline.

Maksapuudulikkus

Lopinaviiri tasakaaluseisundi farmakokineetilised parameetrid HIV-infektsiooniga kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olid võrreldavad vastavate parameetritega HIV-infektsiooniga normaalse maksafunktsiooniga patsientidel kroonilise annustamise uuringus, milles manustati lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Täheldati vähest (umbes 30%) lopinaviiri kontsentratsiooni tõusu organismis, mis eeldatavalt ei oma kliinilist tähtsust (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvate annuste manustamisel põhinevates toksilisuse uuringutes närilistel ja koertel leiti, et peamisteks sihtmärkorganiteks on maks, neerud, kilpnäärre, põrn ja tsirkuleerivad vererakud. Maksas tekkisid muutused, mis väljendusid rakuturses koos keskse degeneratsiooniga. Kui eelnimetatud muutusi põhjustanud ekspositsioon ravimile oli võrreldav inimestel kliinilises praktikas esineva ekspositsiooniga või alla selle, ületasid katseloomadel kasutatud annused enam kui 6-kordselt inimestel kasutatavaid kliinilisi annuseid. Hiirtel, kellel ekspositsioon toimeainele ületas inimpraktikas esinevat vähemalt kahekordselt, esines kergelt neerutorukeste degeneratsiooni. Rottidel ja koertel neerukahjustusi ei esinenud. Türoksiinitaseme langus seerumis põhjustas TSH vabanemise tõusu, sellest tulenes rottide kilpnäärme follikulaarrakkude hüpertroofia. Pärast ravimi manustamise lõpetamist need muutused taandusid ning hiirtel ja koertel ei esinenud neid üldse. Rottidel esines Coombs-negatiivset anisotsütoosi ja poikilotsütoosi, kuid hiirtel ja koertel seda ei esinenud. Rottidel esines põrna suurenemine koos histiotsütoosiga, aga teistel katseloomaliikidel seda ei täheldatud. Närilistel esines vereseerumi kolesteroolitaseme tõus, koertel seda ei täheldatud, samal ajal oli ainult hiirtel tõusnud triglütseriidide tase.

In vitro uuringutes kloonitud inimese südame kaaliumkanalitega (HERG) olid need inhibeeritud 30% ulatuses, kusjuures katsetes kasutati lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioone, mis vastavad inimesel soovitatud maksimaalse terapeutilise annuse manustamise järgselt plasmas saadud seitsmekordsele kogu- ja viieteistkümnekordsele vabakontsentratsioonile. Vastupidiselt aga, sarnased lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid ei põhjustanud repolarisatsiooni hilinemist koerte südame Purkinje kiududes. Lopinaviiri/ritonaviiri madalamad kontsentratsioonid ei põhjustanud olulist kaaliumi (HERG) liikumise blokaadi. Rottidel läbiviidud koejaotuvusuuringutes ei leitud toimeaine olulist kardiaalset retensiooni; 72-tunni AUC südames oli ligikaudu 50% plasmas mõõdetavast AUC-st. Seega oodatav lopinaviiri tase südames ei ole oluliselt kõrgem plasmatasemest.

Koertel oli elektrokardiogrammil näha väljendunud U-laineid, PR-intervalli pikenemist ning bradükardiat. Nende nähtude aluseks arvatakse olevat elektrolüütide tasakaalu häired.

Nende prekliiniliste andmete kliiniline tähendus pole teada, samas ei saa välistada preparaadi võimalikke kardiaalseid toimeid inimestel (vt ka lõik 4.4 ja 4.8).

Rottidel täheldati emasloomadele toksilistes annustes embrüo-fetotoksilisi toimeid (tiinuse katkemist, loote eluvõime vähenemist, loote kehamassi langust, skeleti anomaaliade esinemissageduse suurenemist) ning toksilist toimet postnataalsele arengule (järglaste langenud elulemust). Emale ja loote arengule toksiliste annuste puhul oli ekspositsioon lopinaviirile/ritonaviirile väiksem kui inimestel raviks kasutatavate annuste korral.

Pikaajalistes kartsinogeensuuringutes hiirtel täheldati lopinaviiril/ritonaviiril mitte-genotoksilist, mitogeenset maksakasvajate teket soodustavat toimet, kuid ravimi ohutuse seisukohast inimestel loeti see üldjuhul väheoluliseks.

Rottidel teostatud kartsinogeensuuringutes kasvajate teket soodustavat toimet ei täheldatud. *In vitro* ja *in vivo* testide-patareis, millesse kuulusid Ames'i bakteri pöördmutatsiooni test, hiire lümfoomirakkude test, hiire mikronukleuste test ja kromosomaalsete aberratsioonide test inimese lümfotsüütidel lopinaviiril/ritonaviiril mutageenset ja klastogeenset toimet ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Kopovidoon

Sorbitaanlauraat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Naatriumstearüülfumaraat

Polümeerikate:

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid

Talk

Tüüp 3350 makrogoolid (polüetüleenglükool 3350)

Punane raudoksiid E172

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) purgid, mis on suletud propüleenist korkidega.

Purgis on 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/172/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. märts 2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. märts 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Kaletra suukaudne lahus:

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Holland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Saksamaa

Kaletra 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Kaletra 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

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

Kaletra 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel ;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Suukaudne lahus - pappkarp, milles on 300 ml (5 pudelit x 60 ml) suukaudset lahust

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml suukaudne lahus
(*lopinavirum*+*ritonavirum*)

Täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga üle 15 kg.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab: 80 mg lopinaviiri ja 20 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab: alkoholi, suure fruktoosisisaldusega maisisiirupit, propüleenglükooli, glütserooli, polüoksüül 40 hüdrogeniseeritud kastoorõli, kaaliumi (atsesulfaamkaaliumina).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

300 ml (5 pudelit x 60 ml) suukaudset lahust koos viie 5 ml suusüstlaga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

2 ml ületavate koguste manustamiseks.

Annuse ettevalmistamiseks kasutage 5 ml suusüstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/172/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Suukaudne lahus - pappkarp, milles on 120 ml (2 pudelit x 60 ml) suukaudset lahust

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml suukaudne lahus
(*lopinavirum* + *ritonavirum*)

Lastele alates 2 nädala vanusest ja kehakaaluga kuni 15 kg

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab: 80 mg lopinaviiri ja 20 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab: alkoholi, suure fruktoosisisaldusega maisisiirupit, propüleenglükooli, glütserooli, polüoksüül 40 hüdrogeniseeritud kastoorõli, kaaliumi (atsesulfaamkaaliumina).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 ml (2 pudelit x 60 ml) suukaudset lahust koos kahe 2 ml suusüstlaga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Kuni 2 ml koguste manustamiseks.
Annuse ettevalmistamiseks kasutage 2 ml suusüstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/172/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Suukaudne lahus - pudeli silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml suukaudne lahus
(*lopinavirum*+ *ritonavirum*)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 80 mg lopinaviiri ja 20 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab: alkoholi (42 mahu%, vt pakendi infoleht), suure fruktoosisisaldusega maisisiirupit, propüleenglükooli, glütserooli, polüoksüül 40 hüdrogeniseeritud kastoorõli, kaaliumi (atsesulfaamkaaliumina).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 ml suukaudset lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Tähtis - avada.
Veenduge, et teil on annuse manustamiseks õige süstal.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**Hoida külmkapis**

Kasutamisaegne säilitamine: säilitamisel väljaspool külmkappi hoida temperatuuril kuni 25°C ning 42 päeva (6 nädala) möödumisel visata kasutamata jäänud ravim minema. Soovitav on kirjutada pakendile külmutuskapist väljavõtmise kuupäev.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie (logo)

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**200 mg/50 mg tabletid - pappkarp 1 pudeliga****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kaletra 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lopinavirum/ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (lopinaviiri toime farmakokineetiline tugevdaja).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/172/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

200 mg/50 mg tabletid - pappkarp hulgpakendile, milles on 360 (3 pudelit, igas 120) õhukese polümeerikattega tabletti, sh *blue box*

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaletra 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lopinavirum/ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (lopinaviiri toime farmakokineetiline tugevdaja).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgpakend: 360 (3 pudelit, igas 120) õhukese polümeerikattega tabletti
3 kuu pakk

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/172/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**200 mg/50 mg tabletid - pudeli silt****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kaletra 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lopinavirum/ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (lopinaviiri toime farmakokineetiline tugevdaja).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

120-se hulgpakendi välispakend (3 karpi 40 (200 mg/50 mg) õhukese polümeerikattega tabletiga), sh *blue box*.

Karp 120 (200 mg/50 mg) õhukese polümeerikattega tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaletra 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lopinavirum/ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (lopinaviiri toime farmakokineetiline tugevdaja).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgpakend: 120 (3 pakendit, igas 40) õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/172/005 - hulgapakend: 120 (3 pakendit, igas 40) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/01/172/008 - karp, milles on 120 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

KESKMISEL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tablettide 120-tabletilisse hulgipakendisse (3 pakendit, igas 40 tabletti) kuuluv sisemine karp, ilma *blue box*'ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaletra 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lopinavirum/ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (lopinaviiri toime farmakokineetiline tugevdaja).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

40 õhukese polümeerikattega tabletti. Kuulub hulgipakendisse, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/172/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

200 mg/50 mg tabletid - blister 8 õhukese polümeerikattega tabletiga või blister 12 õhukese polümeerikattega tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaletra 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lopinavirum/ritonavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**100 mg/ 25 mg tabletid - karp 1 pudeliga****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kaletra 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lopinavirum/ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lopinaviiri ja 25 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/172/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kaletra 100 mg/25 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**100 mg/25 mg tabletid - pudeli silt****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kaletra 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lopinavirum/ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lopinaviiri ja 25 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/172/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml suukaudne lahus lopinaviir/ritonaviir (*lopinavirum*+ *ritonavirum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kaletra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kaletra võtmist teie või teie lapse poolt
3. Kuidas Kaletra't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kaletra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kaletra ja milleks seda kasutatakse

- Arst on määranud Kaletra teile selleks, et hoida inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni kontrolli all. Kaletra teeb seda, aeglustades infektsiooni levimise kiirust teie kehas.
- Kaletra ei ravi teid HIV infektsioonist või AIDSist terveks.
- Kaletra't kasutatakse lastel alates 14 päeva vanusest, noorukitel ja täiskasvanutel, kes on nakatunud HIV'ga, viirusega, mis põhjustab AIDSi.
- Kaletra sisaldab toimeaineid lopinaviiri ja ritonaviiri. Kaletra on retroviirusvastane ravim. See kuulub ravimirühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks.
- Kaletra määratakse kombinatsioonis teiste viirusvastaste ainetega. Teie arst arutab seda teiega ja määrab teile sobivaimad ravimid.

2. Mida on vaja teada enne Kaletra võtmist teie või teie lapse poolt

Kaletra't ei tohi võtta

- kui olete lopinaviiri, ritonaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on tõsiseid probleeme maksaga.

Kaletra't ei tohi võtta, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest:

- astemisool või terfenadiin (kasutatakse tavaliselt allergianähtude raviks – need ravimid võivad olla saadaval ka käsimüügiravimitena);
- peroraalne (suu kaudu manustatav) midasolaam, triasolaam (kasutatakse ärevuse vähendamiseks ja/või unehäirete korral);
- pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks);
- kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks);
- lurasidoon (kasutatakse depressiooni raviks);
- ranolasiin (kasutatakse kroonilise rindkerevalu [stenokardia] raviks);
- tsisapriid (kasutatakse teatud maokaebuste leevendamiseks);
- ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalude leevendamiseks);
- amiodaroon, dronedaroon (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);
- lovastatiin, simvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- lomitapiid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);

- alfusosiin (kasutatakse meestel suurenenud eesnäärme (eesnäärme healoomulise hüperplaasia) sümptomite raviks);
- fusidiinhape (kasutatakse *Staphylococcus* bakterite poolt põhjustatud nahainfektsioonide, nt impetiigo ja infektsioosse dermatiidi raviks). Pikaajaline luude ja liigeste infektsioonide ravi fusidiinhappega peab toimuma arsti järelevalve all (vt lõik „**Muud ravimid ja Kaletra**”);
- kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks), kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid (vt lõik „**Muud ravimid ja Kaletra**”);
- elbasviir/grasopreviir (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse [HCV] raviks);
- ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiir koos dasabuviiriga või ilma (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse [HCV] raviks);
- neratiniib (kasutatakse rinnavähi raviks);
- avanafiil või vardenafiil (kasutatakse erektsioonihäirete raviks);
- sildenafil, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks. Ereksioonihäirete raviks kasutatavat sildenafili võib võtta arsti järelevalve all (vt lõik „**Muud ravimid ja Kaletra**”);
- tooted, mis sisaldavad liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*).

Lugege ravimite nimekirja allpool lõigus „Muud ravimid ja Kaletra“ informatsiooniks teatud teiste ravimite kohta, mis nõuavad erilist tähelepanu.

Kui te kasutate mõnda loetletud ravimite, küsige oma arstilt nõu, et teha vajalikud muutused kas teie teiste seisundite ravis või teie retroviirusvastases ravis.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kaletra võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Oluline informatsioon

- Kaletra-ravi saavatel patsientidel võivad tekkida HIV infektsiooni või AIDSiga seotud infektsioonid ja teised haigused. Seetõttu on oluline, et te jääksite Kaletra-ravi ajaks oma arsti järelevalve alla.

Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel esineb/on esinenud

- A- ja B-tüüpi **hemofiilia**, kuna Kaletra võib suurendada veritsuse riski.
- **suhkurtõbi**, kuna Kaletra't saavatel patsientidel on teatatud suurenenud veresuhkru tasemest.
- **maksaprobleemid**, kuna varem esinenud maksahaigusega patsientidel, sh krooniline B- või C-hepatiit, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks.

Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel esineb

- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, hingamisraskused ja tõsine jalgade ja käte lihaste nõrkus, kuna need sümptomid võivad osutada suurenenud piimhappe tasemele.
- janu, sage urineerimine, hägune nägemine või kaalukaotus, kuna see võib osutada suurenenud veresuhkru tasemele.
- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kuna triglütseriidide taseme suurt tõusu (rasvad veres) peetakse pankreatiidi riskifaktoriks (kõhunäärme põletik) ja need sümptomid võivad sellele seisundile viidata.
- Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelearenenud HIV infektsioon ja kellel on esinenud oportunistlike infektsioonide, võivad varsti pärast HIV ravi alustamist avalduda varasemate infektsioonide põletikulised nähud ja sümptomid. Usutavasti on nende sümptomite tekke põhjuseks organismi immuunvastuse paranemine, mis võimaldab organismil alustada võitlust infektsioonidega, mis võisid siiani olemas olla, ilma et oleks olnud märgatavaid sümptomeid. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad teil tekkida autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid) pärast seda, kui te alustate HIV infektsiooni raviks ravimite võtmist. Autoimmuunhäired võivad ilmnedu palju kuid pärast ravi

- alustamist. Kui teil tekib mis tahes infektsiooni sümptom või muud sümptomid, nt lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning keha poole liikuv nõrkustunne, südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saaksite vajalikku ravi.
- **liigesjäikus ja -valud** (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskõrvad, kuna mõnedel neid ravimeid võtvatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luumeharustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon (immuunsüsteemi aktiivsuse vähenemine) ja kõrgem kehamassi indeks.
 - **lihaskõhval, -hellus või -nõrkus**, eriti kombinatsioonis loetletud ravimitega. Harvadel juhtudel võivad lihaskõhvalused olla tõsised.
 - Sümptomid nagu peeringlus, joojund tunne, minestus või ebatavaliste südamelöökidete tunnetamine. Kaletra võib põhjustada südamerütmi ja südame elektrilise aktiivsuse muutusi. Need muutused on tuvastatavad EKG (elektrokardiogrammi) abil.

Muud ravimid ja Kaletra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid.

- antibiootikumid (nt rifabutiin, rifampitsiin, klaritromütsiin);
- vähivastased ravimid (nt abematsikliib, afatiniib, apalutamiid, tseritiniib, enkorafeniib, ibrutiniib, venetoklaks, enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib ja nilotiniib, samuti vinkristiin ja vinblastiin);
- antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, vorapaksaar);
- antidepressandid (nt trasodoon, bupropioon);
- epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, lamotrigiin ja valproaat);
- seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool);
- podagravastased ravimid (nt kolhitsiin). Te ei tohi võtta Kaletra't koos kolhitsiiniga, kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid (vt ka lõik „Kaletra't ei tohi võtta” eespool);
- tuberkuloosivastane ravim (bedakviliin, delamaniid);
- viirusvastased ravimid, mida kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooni raviks täiskasvanutel (nt glekapreviir/pibrentasviir, simepreviir ja sofosbuvüür/velpatasviir/voksilapreviir);
- erektsioonihäirete ravimid (nt sildenafil ja tadalafiil);
- fusidiinhape, mida kasutatakse luude ja liigeste infektsioonide pikaajaliseks raviks (nt osteomüeliidi korral);
- südameravimid, sealhulgas:
 - digoksiin;
 - kaltsiumikanali antagonistid (nt felodipiin, nifedipiin, nikardipiin);
 - ravimid, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks (nt bepridiil, süsteemne lidokaiin, kinidiin);
- HIV CCR5 antagonist (nt maravirok);
- HIV-1 integraasi inhibiitor (nt raltegraviir);
- vereliistakute väikese arvu raviks kasutatavad ravimid (nt fostamatiniib);
- levotüroksiin (kasutatakse kilpnäärme probleemide raviks);
- ravimid, mida kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks (nt atorvastatiin, lovastatiin, rosuvastatiin või simvastatiin);
- ravimid, mida kasutatakse astma ja teiste kopsudega seotud probleemide, nt kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks (nt salmeterool);
- ravimid, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks (nt bosentaan, riotsiguaat, sildenafil, tadalafiil);
- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid (nt tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin), takroliimus);
- valuvaigistid (nt fentanüül);
- ravimid, mida kasutatakse suitsetamise mahajätmiseks (sh bupropioon);
- morfiinilaadsed ravimid (nt metadoon);
- suukaudsed rasestumisvastased preparaadid või rasestumisvastane plaaster (vt lõik „Rasestumisvastased vahendid”);

- proteaasi inhibiitorid (nt fosamprenaviir, indinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, tipranaviir);
- rahustid (nt süstitav midasolaam);
- steroidid (nt budesoniid, deksametasoon, flutikasoonpropionaat, etünüülöstradiool, triamtsinooloon);
- ravimid, mis reageerivad alkoholiga (nt disulfiraam).

Lugege ravimite nimekirja eespool lõigus “Kaletra’t ei tohi võtta, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest” informatsiooniks ravimite kohta, mida te ei tohi koos Kaletra’ga kasutada.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Ereksioonihäirete ravimid (avanafiil, vardenafiil, sildenafil, tadalafil)

- **Ärge võtke Kaletra’t**, kui te võtate avanafiili või vardenafiili.
- Te ei tohi võtta Kaletra’t koos sildenafiliga, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks (vt ka lõik „**Kaletra’t ei tohi võtta**” eespool).
- Kui te kasutate samaaegselt Kaletra’t ja sildenafili või tadalafilit, esineb teil oht selliste kõrvaltoimete tekkeks nagu vererõhu langus, minestus, nägemishäired, suguti jäigastumine rohkem kui 4 tunniks. Kui teil püsib ereksioon kauem kui 4 tundi, peate te peenise pöördumatu kahjustuse vältimiseks pöörduma **viivitamatult** arsti poole. Teie arst võib teile neid ilminguid selgitada.

Rasestumisvastased vahendid

- Kui te kasutate suukaudset rasestumisvastast preparaati või rasestumisvastast plaastrit, peate te täiendavalt (või ainult) mõnda teist tüüpi rasestumisvastast meetodit kasutama hakkama (nt kondoom), kuna Kaletra võib nõrgendada suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja rasestumisvastaste plaastrite toimet.

Rasedus ja imetamine

- Kui te plaanite rasestuda, olete või võite olla rase, informeerige sellest **viivitamatult** oma arsti.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- Kui olete rase või imetate, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga, sest ravim sisaldab propüleenglükooli ja alkoholi.
- HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kaletra võimalikku toimet auto juhtimisele ja masinatega töötamisele ei ole spetsiaalselt uuritud. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil esinevad kõrvaltoimed (nt iiveldus), mis mõjutavad teie võimekust tegutseda ohutult. Võtke ühendust oma arstiga.

Kaletra sisaldab 42 mahu% alkoholi. Selles ravimis sisalduv alkoholi kogus võib mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet ning otsustus- ja reaktsioonikiirust.

Oluline teave mõningate Kaletra koostisainete suhtes

Kaletra sisaldab 42 mahu% alkoholi ja 15 massi% mahus propüleenglükooli. 1 ml Kaletra suukaudset lahust sisaldab 356,3 mg alkoholi ja 152,7 mg propüleenglükooli. Alkohol ja propüleenglükool võivad olla kahjulikud maksahaiguse, neeruhaiguse, epilepsia, ajukahjustuse või -haiguse ning alkoholismi

korral, aga ka rasedatele naistele või lastele. Samuti võivad need mõjutada või tugevdada teiste ravimite toimet.

Selle ravimi kasutamisel täiskasvanule soovitatava(te)s annus(t)es on hinnanguline alkoholisisaldus teie organismis umbes 0,002...0,01 g/dl. Sarnane kontsentratsioon saavutatakse, kui täiskasvanu joob 4...22 ml õlut või 1...4 ml veini.

Teised ravimid võivad samuti sisaldada alkoholi ning alkoholi võib sisalduda toidus või jookides. Kombineeritud toime tulemusena võivad suureneda alkoholisisaldus veres ja tugevneda alkoholi kõrvaltoimed.

Kasutatuna vastavalt annustamissoovitustele, sisaldab see ravim ühe annuse kohta kuni 0,8 g fruktoosi. Ravim ei sobi kaasasündinud fruktoositalumatuse korral. Kuna vastsündinuil või imikutel võib fruktoositalumatus olla veel diagnoosimata, ei ole neile soovitatav manustada ravimit enne vastava arstiga konsulteerimist.

Kaletra sisaldab glütserooli, mis võib suurtes annustes kahjulik olla. See võib põhjustada peavalu, maovaevusi ja kõhulahtisust.

Kaletra sisaldab polüoksüül 40 hüdrogeniseeritud kastoorõli. Suurtes annustes võib see aine põhjustada iiveldust, oksendamist, koolikuid ja rasket kõhulahtisust. Kaletra lahust ei tohi sooleummistuse korral kunagi kasutada.

Kaletra sisaldab kaaliumi (atsesulfaamkaaliumina), mis võib olla kahjulik piiratud kaaliumisisaldusega dieedil olevatele patsientidele. Vere kaaliumisisalduse tõus võib põhjustada maovaevusi ja kõhulahtisust.

Kaletra sisaldab naatriumsahhariini, naatriumkloriidi ja naatriumtsitraadi kujul naatriumi, mis võib olla kahjulik piiratud soolavaesel dieedil olevatele patsientidele.

Kaletra sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 ml-i kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Kaletra't võtta

Kaletra't soovatakse kasutada 14 päeva vanuste ja vanemate laste ning täiskasvanute raviks, kes on nakatunud HIV'ga.

Annustamisel lastele rakendage ettevaatust. Vähem kui 40 kg kaaluvate laste puhul peab annus olema väiksem kui 5 ml 2 korda ööpäevas.

Kui teie või teie laps olete võimelised tablette neelama, on Kaletra saadaval ka õhukese polümeerikattega tablettidena, mis sisaldavad 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri, ning õhukese polümeerikattega tablettidena, mis sisaldavad 100 mg lopinaviiri ja 25 mg ritonaviiri.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole kindel, kuidas te peate oma ravimit võtma, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ja millal tuleb Kaletra't võtta?

Lastele alates 14 päeva vanusest ja kehakaaluga kuni 15 kg

- Sobiva annuse määrab arst, arvestades annuse välja lapse kehapiikkuse ja -kaalu alusel.
- On oluline, et kõik Kaletra suukaudse lahuse annused võetaks koos toiduga.

- Kasutage annuse mõõtmiseks kaasasolevat **2 ml** suusüstalt.

Lastele kehakaaluga üle 15 kg

- Sobiva annuse määrab arst lapse pikkuse ja kehakaalu alusel.
- Tähtis on kõik Kaletra suukaudse lahuse annused võtta koos toiduga.
- Kasutage annuse mõõtmiseks kaasasolevat **5 ml** suusüstalt.

Kasutamine täiskasvanutel

- Tavaline annus täiskasvanule on 5 ml suukaudset lahust kaks korda ööpäevas, s.o iga 12 tunni järel, kombinatsioonis teiste HIV-vastaste ravimitega. Teie arst määrab Kaletra annuse, mida te peate võtma.
- Tähtis on kõik Kaletra suukaudse lahuse annused võtta koos toiduga.
- Kasutage annuse mõõtmiseks kaasasolevat **5 ml** suusüstalt.

Kuidas ma saan välja mõõta täpse annuse?

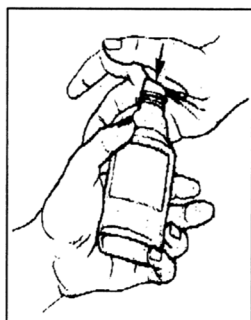
- Kui annus on kuni 2 ml – kasutage annuse ettevalmistamiseks **2 ml** suusüstalt.
- Kui annus jääb 2 ml ja 5 ml vahele – kasutage annuse ettevalmistamiseks **5 ml** suusüstalt.

Küsi apteekrilt, kas teil on õige suurusega süstal. Kui te ei ole kindel, kuidas suusüstalt kasutada, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Nead ütlevad teile, kuidas süstalt õigesti kasutada.

Enne esmakordset suusüstla kasutamist peske kolb ja süstal sooja vee ja nõudepesuvahendiga puhtaks. Loputage puhta veega ja laske õhu käes ära kuivada.

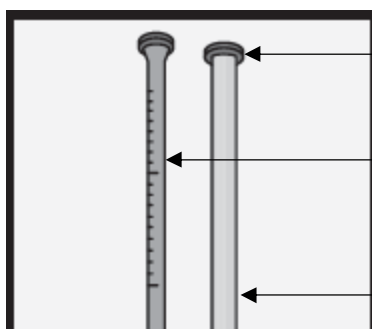
Ärge pudelit loksutage, sest tekkida võivad õhumullid, mis takistavad annuse mõõtmist.

Lastekindla korki avamiseks vajutage sellele peopesaga ja keerake seda kellaosuti liikumisele vastassuunas ehk korgil noolega näidatud suunas. Kui teil tekib pudeli avamisel raskusi, küsi apteekrilt nõu.



2 ml suusüstla kasutamine kuni 2 ml annuste mõõtmiseks

Süstal koosneb kahest põhiosast – kolvist ja silindrist. Juuresoleval pildil on kolb silindrist



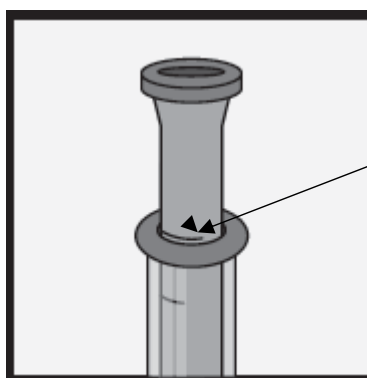
Äärik

Kolb

Silinder

eraldatud, et mõlemad osad oleksid selgelt näha.

1. Suruge kolb silindris lõpuni alla.
2. Asetage süstla ots vedeliku sisse.
3. Tõmmake kolbi tagasi, kuni kolvil on näha õige annus. 'ml' tähis peab olema kohakuti silindri ääriku ülaservaga.
4. Pöörake süstla ots suunaga ülespoole, koputage sellele õrnalt ja õhumullide eemaldamiseks suruge kolbi ülespoole.
5. Pärast õhumullide eemaldamist vaadake annusetähist.
 - Kui 'ml' tähis äärikul on suurem määratud annusest, suruge kolb määratud annuseni.
 - Kui 'ml' tähis äärikul on väiksem määratud annusest, tõmmake lahust juurde kuni määratud annuseni.



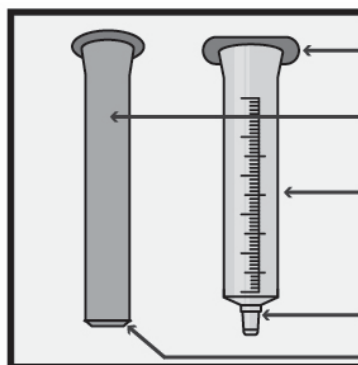
'ml' tähis

6. Viige annustamissüstal lapse suhu suunaga põse poole ja ravimi manustamiseks suruge kolb ettevaatlikult lõpuni alla.

Pärast iga annuse manustamist sulgege pudeli kork.

5 ml suusüstla kasutamine suuremate kui 2 ml annuste mõõtmiseks

Süstal koosneb kahest põhiosast – kolvist ja silindrist. Juuresoleval pildil on kolb silindrist eraldatud, et mõlemad osad oleksid selgelt näha.



Haarats

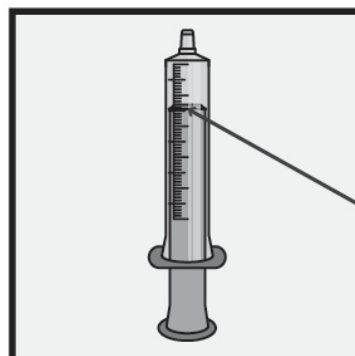
Kolb

Silinder

Süstla ots

Kõrgendatud rõngastihend

1. Suruge kolb silindris lõpuni alla.
2. Asetage süstla ots vedeliku sisse.
3. Tõmmake kolbi tagasi, kuni kõrgendatud rõngastihend on kohakuti õige annuse 'ml' tähisega silindril.
4. Pöörake süstla ots suunaga ülespoole, koputage sellele õrnalt ja õhumullide eemaldamiseks suruge kolbi ülespoole.
5. Pärast õhumullide eemaldamist vaadake annusetähist.
 - Kui 'ml' tähis kõrgendatud rõngastihendil on suurem määratud annusest, suruge kolb määratud annuseni.



'ml' tähis

- Kui 'ml' tähis kõrgendatud rõngastihendil on väiksem määratud annusest, tõmmake lahust juurde kuni määratud annuseni.
6. Viige annustamissüstal lapse suhu suunaga põse poole ja ravimi manustamiseks suruge kolb ettevaatlikult lõpuni alla.

Pärast iga annuse manustamist sulgege pudeli kork.

Iga Kaletra manustamiskorra järgselt eraldage mõõtesüstal ja kolb. Peske süstal ja kolb võimalikult kohe nõudepesuvahendi ja sooja veega korralikult puhtaks; te võite mõõtesüstalt ka leotada nõudepesulahuses kuni 15 minutit. Loputage süstal ja kolb puhta veega. Pange süstal uuesti kokku ja liigutage kolbi edasi-tagasi, et eemalduks liigne vesi. Enne järgmist ravimi manustamist laske süstlal korralikult ära kuivada.

Ärge kasutage Kaletra suukaudse lahusega kaasasolevaid annustamissüstlaid ühegi teise ravimi manustamiseks, mida teie või teie laps võite võtta.

Kui teie või teie laps võtate Kaletra't rohkem, kui ette nähtud

- Kui te avastate, et manustasite Kaletra't rohkem kui ette nähtud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.
- Kui te ei saa oma arsti kätte, pöörduge lähimasse haiglasse.

Kui teie või teie laps unustate Kaletra't võtta

- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud vähem kui 6 tundi, siis võtke vahelejäädud annus nii kiiresti kui võimalik ja seejärel jätkake oma ettenähtud annuste tavapärast võtmist nagu arst on teile määranud.
- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, siis ärge vahelejäädud annust võtke. Võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teie või teie laps lõpetate Kaletra võtmise

- Ärge jätke Kaletra ööpäevast annust võtmata ega muutke seda ilma arstiga kõigepealt konsulteerimata.
- Kaletra't peab alati võtma kaks korda ööpäevas, et aidata hoida kontrolli all teie HIV infektsiooni, vaatamata sellele kui hästi te ennast tunnete.
- Kaletra võtmine vastavalt soovitudele annab teile parimad võimalused lükata edasi ravimresistentsuse kujunemine selle preparaadi suhtes.
- Kui mõni kõrvaltoime takistab teil võtta Kaletra't vastavalt õpetusele, rääkige sellest kohe arstile.
- Hoidke alati käepärast piisaval hulgal Kaletra't, et teil ei tekiks olukorda, kus ravim on otsa lõppenud. Kui lähete reisima või peate minema haiglasse, veenduge, et teil on kaasas piisavalt Kaletra't, millest jätkub järgmise võimaluseni ravimit osta.
- Jätkake ravimi võtmist niikaua, kui arst on soovitanud.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Kaletra põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Raskusi võib esineda Kaletra'st tingitud kõrvaltoimete eristamisel nendest kõrvaltoimetest, mis on tingitud teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, aga samuti HIV-infektsiooni komplikatsioonidena ilmnevatest nähtudest.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiidisisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Seda ravimit võtnud patsiendid on teatanud järgmistest kõrvaltoimetest. Mõne loetletud sümptomi või muu kõrvaltoime tekkimisel teavitage sellest kohe oma arsti. Seisundi püsimisel või halvenemisel otsige meditsiinilist abi.

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- kõhunäärmepõletik;
- oksendamine, suurenenud kõht, valu kõhu ülemises ja alumises piirkonnas, gaasid, seedehäire, söögiisu vähenemine, refluks maost söögitorusse, mis võib põhjustada valu;
 - **Rääkige oma arstile**, kui teil esineb iiveldus, oksendamine või kõhuvalu, kuna need võivad viidata pankreatiidile (kõhunäärmepõletik).
- kõhu, soole ja käärsoole põletik või turse;
- suurenenud kolesteroolisisaldus veres, suurenenud triglütseriidide (teatud rasvade) sisaldus veres, kõrge vererõhk;
- organismi vähenenud suhkru töötlemise võime, sh suhkurtõbi, kaalulangus;
- punaliblede vähesus veres, valgeliblede (võitlevad infektsioonidega) vähesus veres;
- lööve, ekseem, rasuste nahasoomuste kogunemine;
- pearinglus, ärevus, unehäired;
- väsimus, jõu ja energia puudus, peavalu, sh migreen;
- hemorroidid;
- maksapõletik, sh maksaensüümide aktiivsuse tõus;
- allergilised reaktsioonid, sh nõgestõbi ja põletik suus;
- alumiste hingamisteede infektsioon;
- lümfisõlmede suurenemine;
- impotentsus, ebanormaalselt vererohke või pikaajaline menstruatsioon või menstruatsiooni puudumine;
- lihaste häired nagu nõrkus ja spasmid, liiges-, lihas- ja seljavalu;
- perifeerse närvisüsteemi närvide kahjustus;
- õine higistamine, sügelus, lööve koos nahakülmudega, nahainfektsioon, naha või karvanääpsude põletik, vedeliku kogunemine rakkudesse või kudedesse.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- ebanormaalsed unenäod;
- maitsetundlikkuse muutus või kadu;
- juuste väljalangemine;
- atrioventrikulaarne blokaad elektrokardiogrammil (EKG);
- arterite lupjumine, mis võib viia südameinfarkti või insuldini;
- veresoonte ja kapillaaride põletik;
- sapijuhapõletik;
- kontrollimatu värisemine;
- kõhukinnisus;
- süvaveenipõletik, mis on tingitud verehüübist;
- suukuivus;
- võimetus kontrollida sooletegevust;
- maole järgneva peensoole osa põletik, seedetrakti haav või haavand, seedetrakti või pärasoole veritsus;
- vere punaliblede esinemine uriinis;
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi);

- maksa suurenemine, maksa rasvladestused;
- munandite funktsiooni puudumine;
- olemasoleva mitteaktiivse infektsiooniga seotud sümptomite ägenemine (immuunrekonstitutsioon);
- suurenenud isu;
- bilirubiini (punaliblede lagundamisel tekkiv pigment) ebanormaalselt kõrge tase veres;
- seksuaaltungi vähenemine;
- neerupõletik;
- ebapiisavast verevarustusest tingitud luude hävimine;
- haavad või haavandid suus, kõhu ja soole põletik;
- neerupuudulikkus;
- lihaskiudude lagunemine, ning sellele järgnev lihaskiudude osiste (müoglobiini) vabanemine vereringesse;
- heli ühes või mõlemas kõrvas (nt sumin, helin või vilin);
- treemor;
- ühe südameklapi (trikuspiidklapi) ebanormaalne sulgumine;
- vertiigo (peapööritus);
- nägemise häired, silma kahjustus;
- kehakaalu suurenemine.

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- raske või eluohtlik nahalööve ja villid (Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- neerukivid.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kaletra't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Kaletra't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et lahuse värvus on muutunud või see sisaldab osakesi.

Kuidas ja kui kaua tuleb Kaletra't säilitada

- Hoida külmkapis (2°C...8°C).
- Kasutamisaegne säilitamine: Säilitamisel väljaspool külmkappi hoida temperatuuri kuni 25°C ning 42 päeva (6 nädala) möödumisel visata kasutamata jäänud lahus minema. Soovitav on kirjutada pakendile külmutuskapist väljavõtmise kuupäev.
- Hoidke Kaletra't kindlasti pudelis, millesse ta on pakendatud, ja pärast iga annuse manustamist sulgege pudeli kork. Ärge valage ravimit ühessegi teise anumasse.

Kuidas ma peaksin ära viskama kasutamata jäänud Kaletra?

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kaletra sisaldab

Toimeained on lopinaviir ja ritonaviir.

1 ml Kaletra suukaudset lahust sisaldab 80 mg lopinaviiri ja 20 mg ritonaviiri.

Abiained on:

alkohol, suure fruktoosisisaldusega maisisiirup, propüleenglükool, puhastatud vesi, glütserool, povidoon, Magnasweet-110 lõhna- ja maitseaine (monoammooniumglütsürritsinaadi ja glütserooli segu), vanilli lõhna- ja maitseaine (sisaldab p-hüdroksübensoehapet, p-hüdroksübensaldehüüdi, vanilliinhapet, vanilliini, heliotropiini, etüülvanilliini), polüoksüül 40 hüdrogeniseeritud kastoorõli, suhkruvati lõhna- ja maitseaine (sisaldab etüülmaltooli, etüülvanilliini, atsetoiini, dihidrokumariini, propüleenglükooli), atsesulfaamkaalium, naatriumsahhariin, naatriumkloriid, piparmündiõli, naatriumtsitraat, sidrunhape, levomentool.

Kuidas Kaletra välja näeb ja pakendi sisu

Kaletra suukaudne lahus on pakendatud mitmekordseks annustamiseks mõeldud merevaiguvärvi 60 ml pudelisse. Üks ml Kaletra't sisaldab 80 mg lopinaviiri ja 20 mg ritonaviiri.

Saadaval on kaks pakendi suurust:

- 120 ml (2 pudelit x 60 ml). 2 pudeliga pakend sisaldab ka kahte 2 ml süstalt (0,1 ml gradueeringuga).
Kuni 2 ml annuste manustamiseks. Suuremate annuste manustamiseks on saadaval teine pakendi suurus.
- 300 ml (5 pudelit x 60 ml). 5 pudeliga pakend sisaldab ka viit 5 ml süstalt (0,1 ml gradueeringuga)
Suuremate kui 2 ml annuste manustamiseks. Väiksemate annuste manustamiseks on saadaval teine pakendi suurus.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Infoleht on viimati uuendatud:

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kaletra 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid lopinaviir/ritonaviir (*lopinavirum/ritonavirum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kaletra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kaletra võtmist teie või teie lapse poolt
3. Kuidas Kaletra't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kaletra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kaletra ja milleks seda kasutatakse

- Arst on määranud Kaletra teile selleks, et hoida inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni kontrolli all. Kaletra teeb seda, aeglustades infektsiooni levimise kiirust teie kehas.
- Kaletra ei ravi teid HIV infektsioonist või AIDSist terveks.
- Kaletra't kasutatakse üle 2-aastastel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel, kes on nakatunud HIV'ga, viirusega, mis põhjustab AIDSi.
- Kaletra sisaldab toimeaineid lopinaviiri ja ritonaviiri. Kaletra on retroviirusvastane ravim. See kuulub ravimirühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks.
- Kaletra määratakse kombinatsioonis teiste viirusvastaste ainetega. Teie arst arutab seda teiega ja määrab teile sobivaimad ravimid.

2. Mida on vaja teada enne Kaletra võtmist teie või teie lapse poolt

Kaletra't ei tohi võtta

- kui olete lopinaviiri, ritonaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on tõsiseid probleeme maksaga.

Kaletra't ei tohi võtta, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest:

- astemisool või terfenadiin (kasutatakse tavaliselt allergianähtude raviks – need ravimid võivad olla saadaval ka käsimüügiravimitena);
- peroraalne (suu kaudu manustatav) midasolaam, triasolaam (kasutatakse ärevuse vähendamiseks ja/või unehäirete korral);
- pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks);
- kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks);
- lurasidoon (kasutatakse depressiooni raviks);
- ranolasiin (kasutatakse kroonilise rindkerevalu [stenokardia] raviks);
- tsisapriid (kasutatakse teatud maokaebuste leevendamiseks);
- ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalude leevendamiseks);
- amiodaroon, dronedaroon (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);
- lovastatiin, simvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- lomitapiid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);

- alfusosiin (kasutatakse meestel suurenenud eesnäärme (eesnäärme healoomulise hüperplaasia) sümptomite raviks);
- fusidiinhape (kasutatakse *Staphylococcus* bakterite poolt põhjustatud nahainfektsioonide, nt impetiigo ja infektsioosse dermatiidi raviks). Pikaajaline luude ja liigeste infektsioonide ravi fusidiinhappega peab toimuma arsti järelevalve all (vt lõik „**Muud ravimid ja Kaletra**”);
- kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks), kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid (vt lõik „**Muud ravimid ja Kaletra**”);
- elbasviir/grasopreviir (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse [HCV] raviks);
- ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiir koos dasabuviiriga või ilma (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse [HCV] raviks);
- neratiniib (kasutatakse rinnavähi raviks);
- avanafiil või vardenafiil (kasutatakse erektsioonihäirete raviks);
- sildenafil, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks. Ereksioonihäirete raviks kasutatavat sildenafili võib võtta arsti järelevalve all (vt lõik „**Muud ravimid ja Kaletra**”);
- tooted, mis sisaldavad liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*).

Lugege ravimite nimekirja allpool lõigus „Muud ravimid ja Kaletra“ informatsiooniks teatud teiste ravimite kohta, mis nõuavad erilist tähelepanu.

Kui te kasutate mõnda loetletud ravimite, küsige oma arstilt nõu, et teha vajalikud muutused kas teie teiste seisundite ravis või teie retroviirusvastases ravis.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kaletra võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Oluline informatsioon

- Kaletra-ravi saavatel patsientidel võivad tekkida HIV infektsiooni või AIDSiga seotud infektsioonid ja teised haigused. Seetõttu on oluline, et te jääksite Kaletra-ravi ajaks oma arsti järelevalve alla.

Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel esineb/on esinenud

- A- ja B-tüüpi **hemofiilia**, kuna Kaletra võib suurendada veritsuse riski.
- **suhkurtõbi**, kuna Kaletra't saavatel patsientidel on teatatud suurenenud veresuhkru tasemest.
- **maksaprobleemid**, kuna varem esinenud maksahaigusega patsientidel, sh krooniline B- või C-hepatiit, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks.

Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel esineb

- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, hingamisraskused ja tõsine jalgade ja käte lihaste nõrkus, kuna need sümptomid võivad osutada suurenenud piimhappe tasemele.
- janu, sage urineerimine, hägune nägemine või kaalukaotus, kuna see võib osutada suurenenud veresuhkru tasemele.
- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kuna triglütseriidide taseme suurt tõusu (rasvad veres) peetakse pankreatiidi riskifaktoriks (kõhunäärme põletik) ja need sümptomid võivad sellele seisundile viidata.
- Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelearenenud HIV infektsioon ja kellel on esinenud oportunistlike infektsioonide, võivad varsti pärast HIV ravi alustamist avalduda varasemate infektsioonide põletikulised nähud ja sümptomid. Usutavasti on nende sümptomite tekke põhjuseks organismi immuunvastuse paranemine, mis võimaldab organismil alustada võitlust infektsioonidega, mis võisid siiani olemas olla, ilma et oleks olnud märgatavaid sümptomeid. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad teil tekkida autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid) pärast seda, kui te alustate HIV infektsiooni raviks ravimite võtmist. Autoimmuunhäired võivad ilmnedu palju kuid pärast ravi

- alustamist. Kui teil tekib mis tahes infektsiooni sümptom või muud sümptomid, nt lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning keha poole liikuv nõrkustunne, südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saaksite vajalikku ravi.
- **liigesjäikus ja -valud** (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskõhivad, kuna mõnedel neid ravimeid võtvatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luumeharustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon (immuunsüsteemi aktiivsuse vähenemine) ja kõrgem kehamassi indeks.
 - **lihaskõhivad**, -hellus või -nõrkus, eriti kombinatsioonis loetletud ravimitega. Harvadel juhtudel võivad lihaskõhivad olla tõsisemad.
 - Sümptomid nagu peeringlus, joojund tunne, minestus või ebatavaliste südameelõõkide tunnetamine. Kaletra võib põhjustada südamerütmi ja südame elektrilise aktiivsuse muutusi. Need muutused on tuvastatavad EKG (elektrokardiogrammi) abil.

Muud ravimid ja Kaletra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid.

- antibiootikumid (nt rifabutiin, rifampitsiin, klaritromütsiin);
- vähivastased ravimid (nt abematsikliib, afatiniib, apalutamiid, tseritiniib, enkorafeniib, ibrutiniib, venetoklaks, enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib ja nilotiniib, samuti vinkristiin ja vinblastiin);
- antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, vorapaksaar);
- antidepressandid (nt trasodoon, bupropioon);
- epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoin, fenobarbitaal, lamotrigiin ja valproaat);
- seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool);
- podagravastased ravimid (nt kolhitsiin). Te ei tohi võtta Kaletra't koos kolhitsiiniga, kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid (vt ka lõik „Kaletra't ei tohi võtta” eespool);
- tuberkuloosivastane ravim (bedakviliin, delamaniid);
- viirusvastased ravimid, mida kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooni raviks täiskasvanutel (nt glekapreviir/pibrentasviir, simepreviir ja sofosbuvüür/velpatasviir/voksilapreviir);
- erektsioonihäirete ravimid (nt sildenafil ja tadalafiil);
- fusidiinhape, mida kasutatakse luude ja liigeste infektsioonide pikaajaliseks raviks (nt osteomüeliidi korral);
- südameravimid, sealhulgas:
 - digoksiin;
 - kaltsiumikanali antagonistid (nt felodipiin, nifedipiin, nikardipiin);
 - ravimid, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks (nt bepridiil, süsteemne lidokaiin, kinidiin);
- HIV CCR5 antagonist (nt maravirok);
- HIV-1 integraasi inhibiitor (nt raltegraviir);
- vereliistakute väikese arvu raviks kasutatavad ravimid (nt fostamatinii);
- levotüroksiin (kasutatakse kilpnäärme probleemide raviks);
- ravimid, mida kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks (nt atorvastatiin, lovastatiin, rosuvastatiin või simvastatiin);
- ravimid, mida kasutatakse astma ja teiste kopsudega seotud probleemide, nt kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks (nt salmeterool);
- ravimid, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks (nt bosentaan, riotsiguaat, sildenafil, tadalafiil);
- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid (nt tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin), takroliimus);
- valuvaigistid (nt fentanüül);
- ravimid, mida kasutatakse suitsetamise mahajätmiseks (sh bupropioon);
- morfiinilaadsed ravimid (nt metadoon);
- mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId) (sh efavirens, nevirapiin);

- suukaudsed rasestumisvastased preparaadid või rasestumisvastane plaaster (vt lõik „**Rasestumisvastased vahendid**”);
- proteaasi inhibiitorid (nt fosamprenaviir, indinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, tipranaviir);
- rahustid (nt süstitav midasolaam);
- steroidid (nt budesoniid, deksametasoon, flutikasoonpropionaat, etüüülöstradiool, triamtsinoloon).

Lugege ravimite nimekirja eespool lõigus “Kaletra’t ei tohi võtta, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest” informatsiooniks ravimite kohta, mida te ei tohi koos Kaletra’ga kasutada.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Erektsioonihäirete ravimid (avanafiil, vardenafiil, sildenafil, tadalafil)

- **Ärge võtke Kaletra’t**, kui te võtate avanafiili või vardenafiili.
- Te ei tohi võtta Kaletra’t koos sildenafiliga, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks (vt ka lõik „**Kaletra’t ei tohi võtta**” eespool).
- Kui te kasutate samaaegselt Kaletra’t ja sildenafili või tadalafilit, esineb teil oht selliste kõrvaltoimete tekkeks nagu vererõhu langus, minestus, nägemishäired, suguti jäigastumine rohkem kui 4 tunniks. Kui teil püsib erektsioon kauem kui 4 tundi, peate te peenise pöördumatu kahjustuse vältimiseks pöörduma **viivitamatult** arsti poole. Teie arst võib teile neid ilminguid selgitada.

Rasestumisvastased vahendid

- Kui te kasutate suukaudset rasestumisvastast preparaati või rasestumisvastast plaastrit, peate te täiendavalt (või ainult) mõnda teist tüüpi rasestumisvastast meetodit kasutama hakkama (nt kondoom), kuna Kaletra võib nõrgendada suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja rasestumisvastaste plaastrite toimet.

Rasedus ja imetamine

- Kui te plaanite rasestuda, olete või võite olla rase, informeerige sellest **viivitamatult** oma arsti.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kaletra võimalikku toimet auto juhtimisele ja masinatega töötamisele ei ole spetsiaalselt uuritud. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil esinevad kõrvaltoimed (nt iiveldus), mis mõjutavad teie võimekust tegutseda ohutult. Võtke ühendust oma arstiga.

Kaletra sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Kaletra’t võtta

Oluline on Kaletra tablette neelata tervelt, mitte närituna, poolitatuna või purustatuna.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole kindel, kuidas te peate oma ravimit võtma, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ja millal tuleb Kaletra't võtta?

Kasutamine täiskasvanutel

- Tavaline annus täiskasvanutele on 400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas, s.o iga 12 tunni järel, kombineeritult teiste HIV-vastaste ravimitega. Täiskasvanud patsiendid, kes ei ole eelnevalt teisi viirusvastaseid ravimeid võtnud, võivad Kaletra tablette võtta ka üks kord ööpäevas annuses 800 mg/200 mg. Teie arst määrab, mitu tabletti te peate võtma. Täiskasvanud patsiendid, kes on varem võtnud teisi viirusvastaseid ravimeid, võivad võtta Kaletra tablette üks kord ööpäevas annuses 800 mg/200 mg, kui nende arst otsustab, et see on sobiv.
- Kaletra't ei tohi manustada üks kord ööpäevas kombinatsioonis koos efavirensi, nevirapiini, karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiiniga.
- Kaletra tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Kasutamine lastel

- Lastel määrab sobiva annuse (tablettide arvu) arst, arvestades annuse välja lapse kehapiikkuse ja -kaalu alusel.
- Kaletra tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Kaletra on saadaval ka 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablettidena. Patsientidele, kes ei saa võtta tablette, on saadaval Kaletra suukaudne lahus.

Kui te võtate või teie laps võtab Kaletra't rohkem, kui ette nähtud

- Kui te avastate, et manustasite Kaletra't rohkem kui ette nähtud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.
- Kui te ei saa oma arsti kätte, pöörduge lähimasse haiglasse.

Kui te unustate või teie laps unustab Kaletra't võtta

Kui te võtate Kaletra't kaks korda ööpäevas

- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud vähem kui 6 tundi, siis võtke vahelejäänud annus nii kiiresti kui võimalik ja seejärel jätkake oma ettenähtud annuste tavapärasest võtmist nagu arst on teile määranud.
- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, siis ärge vahelejäänud annust võtke. Võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te võtate Kaletra't üks kord ööpäevas

- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud vähem kui 12 tundi, siis võtke vahelejäänud annus nii kiiresti kui võimalik ja seejärel jätkake oma ettenähtud annuste tavapärasest võtmist nagu arst on teile määranud.
- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, siis ärge vahelejäänud annust võtke. Võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate või teie laps lõpetab Kaletra võtmise

- Ärge jätke Kaletra ööpäevast annust võtmata ega muutke seda ilma arstiga kõigepealt konsulteerimata.
- Kaletra't peab alati võtma iga päev, et aidata hoida kontrolli all teie HIV infektsiooni, vaatamata sellele kui hästi te ennast tunnete.
- Kaletra võtmine vastavalt soovitudele annab teile parimad võimalused lükata edasi ravimresistentsuse kujunemine selle preparaadi suhtes.

- Kui mõni kõrvaltoime takistab teil võtta Kaletra't vastavalt õpetusele, rääkige sellest kohe arstile.
- Hoidke alati käepärast piisaval hulgal Kaletra't, et teil ei tekiks olukorda, kus ravim on otsa lõppenud. Kui lähete reisima või peate minema haiglasse, veenduge, et teil on kaasas piisavalt Kaletra't, millest jätkub järgmise võimaluseni ravimit osta.
- Jätkake ravimi võtmist niikaua, kui arst on soovitanud.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Kaletra põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Raskusi võib esineda Kaletra'st tingitud kõrvaltoimete eristamisel nendest kõrvaltoimetest, mis on tingitud teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, aga samuti HIV-infektsiooni komplikatsioonidena ilmnevatest nähtudest.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Seda ravimit võtnud patsiendid on teatanud järgmistest kõrvaltoimetest. Mõne loetletud sümptomi või muu kõrvaltoime tekkimisel teavitage sellest koheselt oma arsti. Seisundi püsimisel või halvenemisel otsige meditsiinilist abi.

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- kõhunäärmepõletik;
- oksendamine, suurenenud kõht, valu kõhu ülemises ja alumises piirkonnas, gaasid, seedehäire, söögiisu vähenemine, refluks maost söögitorusse, mis võib põhjustada valu;
- **Rääkige oma arstile**, kui teil esineb iiveldus, oksendamine või kõhuvalu, kuna need võivad viidata pankreatiidile (kõhunäärmepõletik).
- kõhu, soolte ja käärsoole põletik või turse;
- suurenenud kolesteroolisisaldus veres, suurenenud triglütseriidide (teatud rasvade) sisaldus veres, kõrge vererõhk;
- organismi vähenenud suhkru töötlemise võime, sh suhkurtõbi, kaalulangus;
- punaliblede vähesus veres, valgeliblede (võitlevad infektsioonidega) vähesus veres;
- lööve, ekseem, rasuste nahasoomuste kogunemine;
- pearinglus, ärevus, unehäired;
- väsimus, jõu ja energia puudus, peavalu, sh migreen;
- hemorroidid;
- maksapõletik, sh maksaensüümide aktiivsuse tõus;
- allergilised reaktsioonid, sh nõgestõbi ja põletik suus;
- alumiste hingamisteede infektsioon;
- lümfisõlmede suurenemine;
- impotentsus, ebanormaalselt vererohke või pikaajaline menstruatsioon või menstruatsiooni puudumine;
- lihaste häired nagu nõrkus ja spasmid, liiges-, lihas- ja seljavalu;
- perifeerse närvisüsteemi närvide kahjustus;
- öine higistamine, sügelus, lööve koos nahakülmudega, nahainfektsioon, naha või karvanääpsude põletik, vedeliku kogunemine rakkudesse või kudedesse.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- ebanormaalsed unenäod;
- maitsetundlikkuse muutus või kadu;
- juuste väljalangemine;
- atrioventrikulaarne blokaad kardiogrammis (EKG);
- arterite lupjumine, mis võib viia südameinfarkti või insuldini;
- veresoonte ja kapillaaride põletik;
- sapijuhapõletik;
- kontrollimatu värisemine;
- kõhukinnisus;
- süvaveenipõletik, mis on tingitud verehüübist;
- suukuivus;
- võimetus kontrollida sooletegevust;
- maole järgneva peensoole osa põletik, seedetrakti haav või haavand, seedetrakti või pärasoole veritsus;
- punaliblede esinemine uriinis;
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi);
- maksa suurenemine, maksa rasvladestused;
- munandite funktsiooni puudumine;
- olemasoleva mitteaktiivse infektsiooniga seotud sümptomite ägenemine (immuunrekonstitutsioon);
- suurenenud isu;
- bilirubiini (punaliblede lagundamisel tekkiv pigment) ebanormaalselt kõrge tase veres;
- seksuaaltungi vähenemine;
- neerupõletik;
- ebapiisavast verevarustusest tingitud luude hävimine;
- haavad või haavandid suus, mao- ja soolepõletik;
- neerupuudulikkus;
- lihaskiudude lagunemine, ning sellele järgnev lihaskiudude osiste (müoglobiini) vabanemine vereringesse;
- heli ühes või mõlemas kõrvas (nt sumin, helin või vilin);
- treemor;
- ühe südameklapi (trikuspiidklapi) ebanormaalne sulgumine;
- vertiigo (peapööritus);
- nägemise häired, silma kahjustus;
- kehakaalu suurenemine.

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- raske või eluohtlik nahalööve ja villid (Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- neerukivid.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kaletra't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- Ärge kasutage Kaletra't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et selle värvus on muutunud.

Kuidas ma peaksin ära viskama kasutamata jäänud Kaletra?

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kaletra sisaldab:

Toimeained on lopinaviir ja ritonaviir. Üks Kaletra tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri.

Teised koostisosad on:

Tablett

kopovidoon, sorbitaanlauraat, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumstearüülfumaraat.

Tableti kate

hüpromelloos, titaandioksiid, tüüp 400 makrogoolid (polüetüleenglükool 400), hüdroksüpropüültselluloos, talk, kolloidne veevaba ränidioksiid, tüüp 3350 makrogoolid (polüetüleenglükool 3350), punane raudoksiid E172, polüsorbaat 80.

Kuidas Kaletra välja näeb ja pakendi sisu

Kaletra õhukese polümeerikattega tabletid on punase värvusega ning neil on pimetruukis Abbotti logo ja tähis "AL".

Kaletra õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 120 tabletti (1 plastpudel, milles on 120 tabletti) või hulgipakendites, mis sisaldavad 3 plastpudelit, igaüks 120 tabletti (360 tabletti). Saadaval on ka 120 tabletti sisaldavad blister-hulgipakendid (1 pakend 120 tabletiga või 3 pakendit, igaüks 40 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

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

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Infoleht on viimati uuendatud:Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kaletra 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid lopinaviir/ritonaviir (*lopinavirum/ritonavirum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile ja teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kaletra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kaletra võtmist teie või teie lapse poolt
3. Kuidas Kaletra't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kaletra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kaletra ja milleks seda kasutatakse

- Arst on määranud Kaletra teile selleks, et hoida inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni kontrolli all. Kaletra aeglustab haigustekitaja levikut teie organismis.
- Kaletra ei ravi teid HIV infektsioonist või AIDSist terveks.
- Kaletra't kasutatakse üle 2-aastastel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel, kes on nakatunud AIDSi põhjustava HI-viirusega.
- Kaletra sisaldab toimeaineid lopinaviiri ja ritonaviiri. Kaletra on retroviirusvastane ravim, mis kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks.
- Kaletra't kasutatakse kombineeritult koos teiste viirusvastaste ravimitega. Arst arutab seda teiega ja määrab teile sellised ravimid, mis teile kõige rohkem sobivad.

2. Mida on vaja teada enne Kaletra võtmist teie või teie lapse poolt

Kaletra't ei tohi võtta

- kui olete lopinaviiri, ritonaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on tõsiseid probleeme maksaga.

Kaletra't ei tohi võtta, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest

- astemisool või terfenadiin (kasutatakse tavaliselt allergianähtude raviks – need ravimid võivad olla saadaval ka käsimüügiravimitena);
- peroraalne (suu kaudu manustatav) midasolaam, triasolaam (kasutatakse ärevuse vähendamiseks ja/või unehäirete korral);
- pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks);
- kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks);
- lurasidoon (kasutatakse depressiooni raviks);
- ranolasiin (kasutatakse kroonilise rindkerevalu [stenokardia] raviks);
- tsisapriid (kasutatakse teatud maokaebuste leevendamiseks);
- ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalude leevendamiseks);
- amiodaroon, dronedaroon (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);
- lovastatiin, simvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- lomitapiid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);

- alfusosiin (kasutatakse meestel suurenenud eesnäärme (eesnäärme healoomulise hüperplaasia) sümptomite raviks);
- fusidiinhape (kasutatakse *Staphylococcus* bakterite poolt põhjustatud nahainfektsioonide, nt impetiigo ja infektsioosse dermatiidi raviks). Pikaajaline luude ja liigeste infektsioonide ravi fusidiinhappega peab toimuma arsti järelevalve all (vt lõik „**Muud ravimid ja Kaletra**”);
- kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks), kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid (vt lõik „**Muud ravimid ja Kaletra**”);
- elbasviir/grasopreviir (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse [HCV] raviks);
- ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiir koos dasabuviiriga või ilma (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse [HCV] raviks);
- neratiniib (kasutatakse rinnavähi raviks);
- avanafiil või vardenafiil (kasutatakse erektsioonihäirete raviks);
- sildenafil, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks. Ereksioonihäirete raviks kasutatavat sildenafili võib võtta arsti järelevalve all (vt lõik „**Muud ravimid ja Kaletra**”);
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid.

Lugege ravimite nimekirja allpool lõigus “Muud ravimid ja Kaletra” informatsiooniks teatud teiste ravimite kohta, mis nõuavad erilist tähelepanu.

Kui te kasutate mõnda loetletud ravimite, küsige oma arstilt nõu, et teha vajalikud muutused kas teie teiste seisundite ravis või teie retroviirusvastases ravis.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kaletra võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Oluline informatsioon

- Kaletra-ravi saavatel patsientidel võivad tekkida HIV infektsiooni või AIDSiga seotud infektsioonid ja teised haigused. Seetõttu on oluline, et te jääksite Kaletra-ravi ajaks oma arsti järelevalve alla.

Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel esineb/on esinenud

- A- ja B-tüüpi **hemofiilia**, kuna Kaletra võib suurendada veritsuse riski.
- **suhkurtõbi**, kuna Kaletra't saavatel patsientidel on teatatud suurenenud veresuhkru tasemest.
- **maksaprobleemid**, kuna varem esinenud maksahaigusega patsientidel, sh krooniline B- või C-hepatiit, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks.

Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel esineb

- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, hingamisraskused ja tõsine jalgade ja käte lihaste nõrkus, kuna need sümptomid võivad osutada suurenenud piimhappe tasemele.
- janu, sage urineerimine, hägune nägemine või kaalukaotus, kuna see võib osutada suurenenud veresuhkru tasemele.
- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kuna triglütseriidide taseme suurt tõusu (rasvad veres) peetakse pankreatiidi riskifaktoriks (kõhunäärme põletik) ja need sümptomid võivad sellele seisundile viidata.
- Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelearenenud HIV infektsioon ja kellel on esinenud oportunistlike infektsioonide, võivad varsti pärast HIV ravi alustamist avalduda varasemate infektsioonide põletikulised nähud ja sümptomid. Usutavasti on nende sümptomite tekke põhjuseks organismi immuunvastuse paranemine, mis võimaldab organismil alustada võitlust infektsioonidega, mis võisid siiani olemas olla, ilma et oleks olnud märgatavaid sümptomeid.

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad teil tekkida autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid) pärast seda, kui te alustate HIV infektsiooni raviks ravimite võtmist. Autoimmuunhäired võivad ilmnedagi palju kuid pärast ravi alustamist. Kui teil tekib mis tahes infektsiooni sümptom või muud sümptomid, nt lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning keha poole liikuv nõrkustunne, südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saaksite vajalikku ravi.

- **liigesjäikus ja -valud** (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskõhased, kuna mõnedel neid ravimeid võtvatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon (immuunsüsteemi aktiivsuse vähenemine) ja kõrgem kehamassi indeks.
- **lihaskrambid, -hellus või -nõrkus**, eriti kombinatsioonis loetletud ravimitega. Harvadel juhtudel võivad lihaskrambid olla tõsised.
- Sümptomid nagu peeringlus, joobnud tunne, minestus või ebatavaliste südame löökide tunnetamine. Kaletra võib põhjustada südamerütmi ja südame elektrilise aktiivsuse muutusi. Need muutused on tuvastatavad EKG (elektrokardiogrammi) abil.

Muud ravimid ja Kaletra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatses võtta mis tahes muid ravimeid.

- antibiootikumid (nt rifabutiin, rifampitsiin, klaritromütsiin);
- vähivastased ravimid (nt abematsikliib, afatiniib, apalutamiid, tseritiniib, enkorafeniib, ibrutiniib, venetoklaks, enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib ja nilotiniib, samuti vinkristiin ja vinblastiin);
- antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, vorapaksaar);
- antidepressandid (nt trasodoon, bupropioon);
- epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, lamotrigiin ja valproaat);
- seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool);
- podagravastased ravimid (nt kolhitsiin). Te ei tohi võtta Kaletra't koos kolhitsiiniga, kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid (vt ka lõik „Kaletra't ei tohi võtta” eespool);
- tuberkuloosivastane ravim (bedakviliin, delamaniid);
- viirusvastased ravimid, mida kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooni raviks täiskasvanutel (nt glekapreviir/pibrentasviir, simepreviir ja sofosbuvüür/velpatasviir/voksilapreviir);
- erektsioonihäirete ravimid (nt sildenafil ja tadalafil);
- fusidiinhape, mida kasutatakse luude ja liigeste infektsioonide pikaajaliseks raviks (nt osteomüeliidi korral);
- südameravimid, sh:
 - digoksiin;
 - kaltsiumikanali antagonistid (nt felodipiin, nifedipiin, nikardipiin);
 - ravimid, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks (nt bepridiil, süsteemne lidokaiin, kinidiin);
- HIV CCR5 antagonist (nt maravirok);
- HIV-1 integraasi inhibiitor (nt raltegraviir);
- vereliistakute väikese arvu raviks kasutatavad ravimid (nt fostamatiniib);
- levotüroksiin (kasutatakse kilpnäärme probleemide raviks);
- ravimid, mida kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks (nt atorvastatiin, lovastatiin, rosuvastatiin või simvastatiin);
- ravimid, mida kasutatakse astma ja teiste kopsudega seotud probleemide, nt kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks (nt salmeterool);
- ravimid, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks (nt bosentaan, riotsiguaat, sildenafil, tadalafil);
- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid (nt tsüklosporiin, sirolimus (rapamütsiin), takroliimus);
- valuvaigistid (nt fentanüül);
- ravimid, mida kasutatakse suitsetamise mahajätmiseks (sh bupropioon);

- morfiinilaadsed ravimid (nt metadoon);
- mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId) (sh efavirens, nevirapiin);
- suukaudsed rasestumisvastased preparaadid või rasestumisvastane plaaster (vt lõik „**Rasestumisvastased vahendid**”);
- proteaasi inhibiitorid (nt fosamprenaviir, indinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, tipranaviir);
- rahustid (nt süstitav midasolaam);
- steroidid (nt budesoniid, deksametasoon, flutikasoonpropionaat, etüüülöstradiool, triamtsinoloon).

Lugege ravimite nimekirja eespool lõigus “Kaletra’t ei tohi võtta, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest” informatsiooniks ravimite kohta, mida te ei tohi koos Kaletra’ga kasutada.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Erektsioonihäirete ravimid (avanafiil, vardenafiil, sildenafil, tadalafil)

- **Ärge võtke Kaletra’t**, kui te võtate avanafiili või vardenafiili.
- Te ei tohi võtta Kaletra’t koos sildenafiliga, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks (vt ka lõik **Kaletra’t ei tohi võtta** eespool)
- Kui te kasutate samaaegselt Kaletra’t ja sildenafili või tadalafili, esineb teil oht selliste kõrvaltoimete tekkeks nagu vererõhu langus, minestus, nägemishäired, suguti jäigastumine rohkem kui 4 tunniks. Kui teil püsib erektsioon kauem kui 4 tundi, peate te peenise pöördumatu kahjustuse vältimiseks pöörduma **viivitamatult** arsti poole. Teie arst võib teile neid ilminguid selgitada.

Rasestumisvastased vahendid

- Kui te kasutate suukaudset rasestumisvastast preparaati või rasestumisvastast plaastrit, peate te täiendavalt (või ainult) mõnda teist tüüpi rasestumisvastast meetodit kasutama hakkama (nt kondoom), kuna Kaletra võib nõrgendada suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja rasestumisvastaste plaastrite toimet.

Rasedus ja imetamine

- Kui te plaanite rasestuda, olete või võite olla rase, informeerige sellest **viivitamatult** oma arsti.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.- HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kaletra võimalikku toimet auto juhtimisele ja masinatega töötamisele ei ole spetsiaalselt uuritud. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil esinevad kõrvaltoimed (nt iiveldus), mis mõjutavad teie võimekust tegutseda ohutult. Võtke ühendust oma arstiga.

Kaletra sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Kaletra’t võtta

Oluline on Kaletra tablette neelata tervelt, mitte närituna, poolitatuna või purustatuna.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole kindel, kuidas te peate oma ravimit võtma, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ja millal tuleb Kaletra't võtta?

Kasutamine täiskasvanutel

- Tavaline annus täiskasvanutele on 400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas, s.o iga 12 tunni järel, kombineeritult teiste HIV-vastaste ravimitega. Täiskasvanud patsiendid, kes ei ole eelnevalt teisi viirusvastaseid ravimeid võtnud, võivad Kaletra tablette võtta ka üks kord ööpäevas annuses 800 mg/200 mg. Teie arst määrab, mitu tabletti te peate võtma. Täiskasvanud patsiendid, kes on varem võtnud teisi viirusvastaseid ravimeid, võivad võtta Kaletra tablette üks kord ööpäevas annuses 800 mg/200 mg, kui nende arst otsustab, et see on sobiv.
- Kaletra't ei tohi manustada üks kord ööpäevas kombinatsioonis koos efavirensi, nevirapiini, karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiiniga.
- Kaletra tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Kasutamine 2-aastastel ja vanematel lastel

- Lastel määrab sobiva annuse (tablettide arvu) arst, arvestades annuse välja lapse kehapiikkuse ja -kaalu alusel.
- Kaletra tablette võib võtta koos toiduga või ilma.
- Kaletra on saadaval ka 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tablettidena. Patsientidele, kes ei saa võtta tablette, on saadaval Kaletra suukaudne lahus.

Kui te võtate või teie laps võtab Kaletra't rohkem kui ette nähtud

- Kui te avastate, et manustasite Kaletra't rohkem kui ette nähtud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.
- Kui te ei saa oma arsti kätte, pöörduge lähimasse haiglasse.

Kui te unustate või teie laps unustab Kaletra't võtta

Kui te võtate Kaletra't kaks korda ööpäevas

- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud vähem kui 6 tundi, siis võtke vahelejäänud annus nii kiiresti kui võimalik ja seejärel jätkake oma ettenähtud annuste tavapärasest võtmist nagu arst on teile määranud.
- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, siis ärge vahelejäänud annust võtke. Võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te võtate Kaletra't üks kord ööpäevas

- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud vähem kui 12 tundi, siis võtke vahelejäänud annus nii kiiresti kui võimalik ja seejärel jätkake oma ettenähtud annuste tavapärasest võtmist nagu arst on teile määranud.
- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, siis ärge vahelejäänud annust võtke. Võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate või teie laps lõpetab Kaletra võtmise

- Ärge jätke Kaletra ööpäevast annust võtmata ega muutke seda ilma arstiga kõigepealt konsulteerimata.

- Kaletra't peab alati võtma iga päev, et aidata hoida kontrolli all teie HIV infektsiooni, vaatamata sellele kui hästi te ennast tunnete.
- Kaletra võtmine vastavalt soovitudele annab teile parimad võimalused lükata edasi ravimresistentsuse kujunemine selle preparaadi suhtes.
- Kui mõni kõrvaltoime takistab teil võtta Kaletra't vastavalt õpetusele, rääkige sellest kohe arstile.
- Hoidke alati käepärast piisaval hulgal Kaletra't, et teil ei tekiks olukorda, kus ravim on otsa lõppenud. Kui lähete reisima või peate minema haiglasse, veenduge, et teil on kaasas piisavalt Kaletra't, millest jätkub järgmise võimaluseni ravimit osta.
- Jätkake ravimi võtmist niikaua, kui arst on soovitanud.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Kaletra põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Raskusi võib esineda Kaletra'st tingitud kõrvaltoimete eristamisel nendest kõrvaltoimetest, mis on tingitud teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, aga samuti HIV-infektsiooni komplikatsioonidena ilmnevatest nähtudest.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Seda ravimit võtnud patsiendid on teatanud järgmistest kõrvaltoimetest. Mõne loetletud sümptomi või muu kõrvaltoime tekkimisel teavitage sellest kohe oma arsti. Seisundi püsimisel või halvenemisel otsige meditsiinilist abi.

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- kõhunäärmepõletik;
- oksendamine, suurenenud kõht, valu kõhu ülemises ja alumises piirkonnas, gaasid, seedehäire, söögiisu vähenemine, refluks maost söögitorusse, mis võib põhjustada valu;
- **Rääkige oma arstile**, kui teil esineb iiveldus, oksendamine või kõhuvalu, kuna need võivad viidata pankreatiidile (kõhunäärmepõletik).
- kõhu, soolte ja käärsoolte põletik või turse;
- suurenenud kolesteroolisisaldus veres, suurenenud triglütseriidide (teatud rasvade) sisaldus veres, kõrge vererõhk;
- organismi vähenenud suhkru töötlemise võime, sh suhkurtõbi, kaalulangus;
- punaliblede vähesus veres, valgeliblede (võitlevad infektsioonidega) vähesus veres;
- lööve, ekseem, rasuste nahasoomuste kogunemine;
- pearinglus, ärevus, unehäired;
- väsimus, jõu ja energia puudus, peavalu, sh migreen;
- hemorroidid;
- maksapõletik, sh maksaensüümide aktiivsuse tõus;
- allergilised reaktsioonid, sh nõgestõbi ja põletik suus;
- alumiste hingamisteede infektsioon;
- lümfisõlmede suurenemine;
- impotentsus, ebanormaalselt vererohke või pikaajaline menstruatsioon või menstruatsiooni puudumine;
- lihaste häired nagu nõrkus ja spasmid, liiges-, lihas- ja seljavalu;
- perifeerse närvisüsteemi närvide kahjustus;
- öine higistamine, sügelus, lööve koos nahakülmudega, nahainfektsioon, naha või karvanääpsude põletik, vedeliku kogunemine rakkudesse või kudedesse.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- ebanormaalsed unenäod;
- maitsetundlikkuse muutus või kadu;
- juuste väljalangemine;
- atrioventrikulaarne blokaad kardiogrammis (EKG);
- arterite lupjumine, mis võib viia südameinfarkti või insuldini;
- veresoonte ja kapillaaride põletik;
- sapijuhapõletik;
- kontrollimatu värisemine;
- kõhukinnisus;
- süvaveenipõletik, mis on tingitud verehüübist;
- suukuivus;
- võimetus kontrollida sooletegevust;
- maole järgneva peensoole osa põletik, seedetrakti haav või haavand, seedetrakti või pärasoole veritsus;
- punaliblede esinemine uriinis;
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi);
- maksa suurenemine, maksa rasvladestused;
- munandite funktsiooni puudumine;
- olemasoleva mitteaktiivse infektsiooniga seotud sümptomite ägenemine (immuunrekonstitutsioon);
- suurenenud isu;
- bilirubiini (punaliblede lagundamisel tekkiv pigment) ebanormaalselt kõrge tase veres;
- seksuaaltungi vähenemine;
- neerupõletik;
- ebapiisavast verevarustusest tingitud luude hävimine;
- haavad või haavandid suus, mao- ja soolepõletik;
- neerupuudulikkus;
- lihaskiudude lagunemine, ning sellele järgnev lihaskiudude osiste (müoglobiini) vabanemine vereringesse;
- heli ühes või mõlemas kõrvas (nt sumin, helin või vilin);
- treemor;
- ühe südameklapi (trikuspiidklapi) ebanormaalne sulgumine;
- vertiigo (peapööritus);
- nägemise häired, silma kahjustus;
- kehakaalu suurenemine.

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st:

- raske või eluohtlik nahalööve ja villid (Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- neerukivid.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitamissüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kaletra't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Kaletra't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et selle värvus on muutunud.

Kuidas ma peaksin ära viskama kasutamata jäänud Kaletra?

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kaletra sisaldab

Toimeained on lopinaviir ja ritonaviir.

Üks Kaletra tablett sisaldab 100 mg lopinaviiri ja 25 mg ritonaviiri.

Teised koostisosad on:

Tablett

Kolloidne veevaba ränidioksiid, kopovidoon, naatriumstearüülfumaraat, sorbitaanlauraat.

Tableti kate

Polüvinüülalkohol, talk, titaandioksiid, tüüp 3350 makrooolid, punane raudoksiid E172.

Kuidas Kaletra välja näeb ja pakendi sisu

Kaletra õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad tabletid, millel on pimetrükis Abbotti logo ja tähis "AC".

Kaletra 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval plastpudelites, mis sisaldavad 60 tabletti.

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Infoleht on viimati uuendatud:

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.