

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svakih 1 ml Kaletra oralne otopine sadrži 80 mg lopinavira u kombinaciji s 20 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svakih 1 ml sadrži 356,3 mg alkohola (42,4% *V/V*), 168,6 mg kukuruznog sirupa bogatog fruktozom, 152,7 mg propilenglikola (15,3% *m/V*) (vidjeti dio 4.3), 10,2 mg polioksil 40 hidrogeniranog ricinusovog ulja i 4,1 mg acesulfamkalija (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Otopina je svijetložuta do narančasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kaletra je indicirana za liječenje odraslih, adolescenata i djece u dobi od 14 dana i starije inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV-1), u kombinaciji s ostalim antiretrovirusnim lijekovima.

Izbor lijeka Kaletra za liječenje osoba s HIV-1 infekcijom, koje su prethodno primale inhibitor proteaze, mora se zasnivati na provjeri individualne virusne rezistencije i povijesti liječenja bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Kaletra smiju propisivati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcija.

Doziranje

Odrasli i adolescenti

Preporučena doza lijeka Kaletra je 5 ml oralne otopine (400/100 mg) dvaput na dan uz jelo.

Pedijatrijska populacija u dobi od 14 dana i starija

Oralna otopina preporučena je formulacija za najpreciznije doziranje u djece zasnovano na površini tijela ili tjelesnoj težini. Ako se, međutim, ocijeni da je nužno davati čvrste peroralne farmaceutske oblike djetetu koje teži manje od 40 kg ili s PT-om između 0,5 i 1,4 m² koje može progutati tabletu, mogu se koristiti Kaletra 100 mg/25 mg tablete. Doza Kaletra tableta za odrasle (400/100 mg dvaput na dan) može se koristiti kod djece s 40 kg ili više ili s površinom tijela (PT)* većom od 1,4 m². Kaletra tablete se primjenjuju peroralno i moraju se progutati cijele, ne smiju se žvakati, lomiti ili drobiti. Molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za Kaletra 100 mg/25 mg filmom obložene tablete.

Potrebno je uzeti u obzir ukupnu količinu alkohola i propilenglikola iz svih lijekova koji se daju maloj djeci, uključujući Kaletra oralnu otopinu, kako bi se izbjegla toksičnost uzrokovana tim pomoćnim tvarima (vidjeti dio 4.4).

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 14 dana do 6 mjeseci

Smjernice za doziranje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 tjedna do 6 mjeseci		
Na temelju težine (mg/kg)	Na temelju površine tijela (mg/m²)*	Učestalost
16/4 mg/kg (što odgovara 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m ² (što odgovara 3,75 ml/m ²)	Dvaput na dan s hranom

*Površina tijela može se izračunati sljedećom formulom

$$PT (m^2) = \sqrt{(\text{visina (cm)} \times \text{težina (kg)}) / 3600}$$

Preporučuje se da se Kaletra ne primjenjuje u kombinaciji s efavirenzom ili nevirapinom u bolesnika mlađih od 6 mjeseci.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika starijih od 6 mjeseci i mlađih od 18 godina

Bez istodobne primjene efavirenza ili nevirapina

Sljedeće tablice sadrže smjernice za doziranje Kaletra oralne otopine na temelju tjelesne težine i PT-a.

Smjernice za doziranje na temelju tjelesne težine* u pedijatrijskih bolesnika u dobi od > 6 mjeseci do 18 godina		
Tjelesna težina (kg)	Doziranje oralne otopine dvaput na dan (doza u mg/kg)	Volumen oralne otopine za primjenu dvaput na dan s hranom (80 mg lopinavira/ 20 mg ritonavira po ml)**
7 do < 15 kg 7 do 10 kg > 10 do < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
≥ 15 do 40 kg 15 do 20 kg > 20 do 25 kg > 25 do 30 kg > 30 do 35 kg > 35 do 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Vidjeti preporuke za doziranje u odraslih	

*doziranje na osnovu težine je temeljeno na ograničenim podacima

**volumen (ml) oralne otopine predstavlja prosječnu dozu za određeni raspon težine

Smjernice za doziranje za dozu od 230/57,5 mg/m ² u pedijatrijskih bolesnika u dobi od > 6 mjeseci do < 18 godina	
Površina tijela* (m ²)	Doziranje oralne otopine dvaput na dan (doza u mg)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

*Površina tijela može se izračunati sljedećom formulom

$$PT (m^2) = \sqrt{(visina (cm) \times težina (kg) / 3600)}$$

Istodobna terapija: efavirenz ili nevirapin

Doza od 230/57,5 mg/m² u neke djece možda neće biti dovoljna kada se primjenjuje istodobno s nevirapinom ili efavirenzom. U tih je bolesnika potrebno povećati dozu lijeka Kaletra na 300/75 mg/m². Ne smije se premašiti preporučena doza od 533/133 mg ili 6,5 ml dvaput na dan.

Djeca mlađa od 14 dana i nedonošćad

Kaletra oralna otopina ne smije se davati novorođenčadi koja nije dosegla postmenstrualnu dob (razdoblje od prvog dana posljednje majčine mjesečnice do poroda plus vrijeme nakon poroda) od 42 tjedna i postnatalnu dob od najmanje 14 dana (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika zaraženih HIV-om, s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, uočena je otprilike 30% veća izloženost lopinaviru, ali ne očekuje se da bi to bilo klinički značajno (vidjeti dio 5.2). Nema podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Kaletra se tim bolesnicima ne smije davati (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom da je bubrežni klirens lopinavira i ritonavira zanemariv, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega se ne očekuju povišene koncentracije u plazmi. Lopinavir i ritonavir se velikim dijelom vežu za proteine te je malo vjerojatno da će se u značajnoj mjeri ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Način primjene

Kaletra se primjenjuje peroralno i mora se uvijek uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2). Lijek treba primjenjivati graduiranom štrcaljkom za peroralnu primjenu volumena 2 ml ili 5 ml koja najbolje odgovara propisanom volumenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška jetrena insuficijencija.

Kaletra sadrži lopinavir i ritonavir, koji su oba inhibitori P450 izoforme CYP3A. Kaletra se ne smije davati istodobno s lijekovima čiji je klirens vrlo ovisan o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima. Ti lijekovi uključuju:

Skupina lijekova	Lijek unutar skupine	Obrazloženje
Povišenje razina istodobno uzimanih lijekova		
Alfa ₁ -adrenoreceptor antagonisti	Alfuzosin	Povišena koncentracija alfuzosina u plazmi koja može dovesti do teške hipotenzije. Istodobna primjena s alfuzosinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
Antianginici	Ranolazin	Povišena koncentracija ranolazina u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
Antiaritmici	Amiodaron, dronedaron	Povišena koncentracija amiodarona i dronedarona u plazmi. Time je povišen rizik od aritmija ili ostalih ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.5).
Antibiotici	Fusidatna kiselina	Povišena koncentracija fusidatne kiseline u plazmi. Istodobna primjena s fusidatnom kiselinom je kontraindicirana kod dermatoloških infekcija (vidjeti dio 4.5).
Protutumorski lijekovi	Neratinib	Povišena koncentracija neratiniba u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Venetoklaks	Povišena koncentracija venetoklaksa u plazmi. Povišen rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi za giht	Kolhicin	Povišena koncentracija kolhicina u plazmi. Moguće ozbiljne i/ili po život opasne reakcije u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Antihistaminici	Astemizol, terfenadin	Povišena koncentracija astemizola i terfenadina u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih ovim tvarima (vidjeti dio 4.5).
Antipsihotici/ neuroleptici	Lurasidon	Povišena koncentracija lurasidona u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Pimozid	Povišena koncentracija pimozida u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih hematoloških poremećaja i ostalih ozbiljnih nuspojava uzrokovanih ovom tvari (vidjeti dio 4.5).
	Kvetiapin	Povišena koncentracija kvetiapina u plazmi, što može dovesti do kome. Istodobna primjena s kvetiapiinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).

Ergot alkaloidi	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povišena koncentracija derivata ergota u plazmi koja vodi do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet	Cisaprid	Povišena koncentracija cisaprida u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih ovom tvari (vidjeti dio 4.5).
Direktno djelujući antiviroci za liječenje virusa hepatitisa C	Elbasvir/grazoprevir	Povišen rizik od porasta vrijednosti alanin transaminaze (ALT) (vidjeti dio 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega	Povišena koncentracija paritaprevira u plazmi; time je povišen rizik od porasta vrijednosti alanin transaminaze (ALT) (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi koji modificiraju lipide		
Inhibitori HMG Co-A reduktaze	Lovastatin, simvastatin	Povišena koncentracija lovostatina i simvastatina u plazmi; time je povišen rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.5).
Inhibitor mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (engl. <i>microsomal triglyceride transfer protein, MTP</i>)	Lomitapid	Povišene koncentracije lomitapida u plazmi (vidjeti dio 4.5).
Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)	Avanafil	Povišena koncentracija avanafila u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran kada se koristi samo za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH). Povišena koncentracija sildenafilu u plazmi. Time je povećana mogućnost pojava štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (koje uključuju hipotenziju i sinkopu). Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 za istodobnu primjenu sildenafilu kod bolesnika s erektilnom disfunkcijom.
	Vardenafil	Povišena koncentracija vardenafila u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Sedativi/hipnotici	Oralni midazolam, triazolam	Povišena koncentracija oralnog midazolama i triazolama u plazmi. Time je povišen rizik od ekstremne sedacije i respiratorne depresije uzrokovane ovim tvarima. Za oprez pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5.

Smanjenje razina lijeka lopinavir/ritonavir

Biljni lijekovi	Gospina trava	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>) ne smiju se uzimati za vrijeme primjene lopinavira i ritonavira zbog rizika od smanjenja koncentracije lopinavira i ritonavira u plazmi, a time i slabljenja njihovih kliničkih učinaka (vidjeti dio 4.5).
-----------------	---------------	---

Kaletra oralna otopina kontraindicirana je u djece mlađe od 14 dana, trudnica, bolesnika sa zatajenjem jetre ili bubrega i bolesnika liječenih disulfiramom ili metronidazolom, zbog mogućeg rizika od toksičnosti pomoćne tvari propilenglikola (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s pratećim bolestima

Oštećenje jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kaletra u bolesnika sa znatnim podležećim poremećajima funkcije jetre nisu ustanovljene. Kaletra je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C, koji primaju kombiniranu terapiju antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su povećanom riziku od teških i za život opasnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, valja pogledati odgovarajuće upute o uporabi tih lijekova.

U bolesnika s već postojećom disfunkcijom jetre, uključivši kronični hepatitis, učestaliji su poremećaji jetrene funkcije za vrijeme kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima, te bolesnike treba pratiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Jave li se u tih bolesnika znaci pogoršanja bolesti jetre, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije.

Povišene transaminaze s ili bez povišenih razina bilirubina su zabilježene kod pojedinaca zaraženih samo HIV-om 1 i kod onih liječenih profilaktički nakon izloženosti već od 7 dana nakon započinjanja lopinavira/ritonavira zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. U nekim slučajevima disfunkcija jetre je bila ozbiljna.

Odgovarajuće laboratorijsko testiranje mora biti provedeno prije započinjanja liječenja lopinavirom/ritonavirovom te je tijekom liječenja potrebno pomno praćenje.

Oštećenje bubrega

Budući da je izlučivanje lopinavira i ritonavira kroz bubrege zanemarivo, u bolesnika s oštećenjem bubrega ne očekuje se povišenje koncentracije lijeka u plazmi. Budući da se lopinavir i ritonavir značajno vezuju na proteine, malo je vjerojatno da bi se znatnije mogli ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Hemofilija

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaze zabilježeno je pojačano krvarenje, uključujući spontano stvaranje kožnih hematoma i hemartroze. Neki bolesnici su dodatno primali faktor VIII. U više od polovice zabilježenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno započeto ako je došlo do prekida. Posumnjalo se na uzročno-posljedičnu vezu, premda mehanizam djelovanja nije rasvijetljen. Stoga se bolesnike s hemofilijom mora obavijestiti da postoji mogućnost pojačanog krvarenja.

Pankreatitis

U bolesnika liječenih lijekom Kaletra, uključujući i one koji su oboljeli od hipertrigliceridemije, zabilježena je pojava pankreatitisa. U većini slučajeva ti su bolesnici već bolovali od pankreatitisa i/ili su istodobno primali druge lijekove koji mogu prouzročiti pankreatitis. Izrazito povišena razina

triglicerida čimbenik je rizika od pankreatitisa. U bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću može postojati rizik od povišene razine triglicerida i od pankreatitisa.

Mogućnost pankreatitisa mora se uzeti u obzir ako se pojave klinički simptomi (mučnina, povraćanje ili bolovi u trbuhu), odnosno zapaze promjene laboratorijskih pretraga (npr. povišenje serumskih razina lipaze ili amilaze) koje ukazuju na pankreatitis. Bolesnike s takvim znakovima i simptomima mora se pregledati, a liječenje lijekom Kaletra obustaviti ako se potvrdi dijagnoza pankreatitisa (vidjeti dio 4.8).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika zaraženih HIV-om i s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombinirane terapije antivirusnim lijekovima (CART, engl. *combination antiretroviral therapy*), može nastupiti upalna reakcija na asimptomatski ili rezidualni oportunistički patogen i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršati simptome. U tipičnom su slučaju takve reakcije uočene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja CART-a. Mjerodavni su primjeri retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i upala pluća prouzročena s *Pneumocystis jirovecii*. Mora se evaluirati svaki simptom upale i po potrebi uvesti terapiju.

Prijavljena je pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) u slučajevima imunološke rekonstitucije. Međutim, zabilježeno vrijeme do njihove pojave je vrlo varijabilno, a mogu se pojaviti i mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija ove bolesti multifaktorijalna (uključujući upotrebu kortikosteroida, korištenje alkohola, jaku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase) zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika koji imaju uznapredovalu HIV bolest i/ili su bili dugoročno izloženi kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Bolesnike se mora savjetovati da potraže liječnički savjet ukoliko osjete bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće u kretanju.

Produljenje PR intervala

Pokazalo se da lopinavir/ritonavir uzrokuje umjerenu asimptomatsku prolongaciju PR intervala u nekih zdravih odraslih osoba. U bolesnika koji su uzimali lopinavir/ritonavir zabilježeni su rijetki slučajevi AV bloka drugog i trećeg stupnja u bolesnika s podležećom strukturalnom bolesti srca i prethodno prisutnim poremećajem sustava provođenja impulsa u srcu ili u bolesnika koji su uzimali lijekove za koje je poznato da izazivaju prolongaciju PR intervala (poput verapamila ili atazanavira). Lijek Kaletra se mora primjenjivati oprezno u tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza o povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi dane su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Interakcije s lijekovima

Kaletra sadrži lopinavir i ritonavir, a oba su inhibitori P450 izoforme CYP3A. Kaletra će vjerojatno povišiti plazmatske koncentracije lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A. Zbog povišenih koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova može se pojačati ili produžiti njihov terapijski učinak te pojačati nuspojave i produžiti njihovo trajanje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Snažni inhibitori CYP3A4 poput inhibitora proteaza mogu povišiti izloženost bedakilinu što može potencijalno dovesti do povećanog rizika od nuspojava uzrokovanih bedakilinom. Stoga se mora izbjegavati kombinacija bedakilina i lopinavira/ritonavira. Međutim, ukoliko korist nadmašuje rizik, prilikom istodobne primjene bedakilina s lopinavirom/ritonaviirom potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.5 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).

Istodobna primjena delamanida sa snažnim inhibitorom CYP3A (poput lopinavira/ritonavira) može povisiti izloženost metabolitu delamanida, koji je povezan s produljenjem QTc intervala. Stoga, ukoliko se istodobna primjena delamanida i lopinavira/ritonavira smatra nužnom, preporučuje se vrlo učestalo praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.5 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).

U bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A poput ritonavira zabilježene su po život opasne i fatalne interakcije lijekova. Istodobna primjena s kolhicinom je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kombinacija lijeka Kaletra sa:

- tadalafilom, indiciranim za liječenje plućne arterijske hipertenzije, se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- riocigvatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- vorapaksarom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- fusidatnom kiselinom kod osteoartikularne infekcije se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- salmeterolom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- rivaroksabanom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka Kaletra s atorvastatinom se ne preporučuje. Ako se utvrdi da je primjena atorvastatina nužna, mora se primijeniti najniža moguća doza uz pažljivo nadziranje sigurnosti. Oprez je također nužan te se mora razmotriti smanjenje doze ako se Kaletra daje istodobno s rosuvastatinom. Ako je indicirano davanje inhibitora reduktaze HMG-CoA, preporučuju se pravastatin ili fluvastatin (vidjeti dio 4.5).

PDE5 inhibitori

Potreban je poseban oprez prilikom propisivanja sildenafilila ili tadalafila za liječenje erektilne disfunkcije kod bolesnika koji uzimaju lijek Kaletra. Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Kaletra s ovim lijekovima znatno povećati njihove koncentracije, što može rezultirati pratećim štetnim događajima kao što su hipotenzija, sinkopa, promjene vida i produžena erekcija (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena avanafila ili vardenafila s lopinavirom/ritonavikom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena sildenafilila propisanog zbog liječenja plućne arterijske hipertenzije zajedno s lijekom Kaletra je također kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Nužan je osobit oprez kada se propisuju Kaletra i lijekovi za koje se zna da produžuju QT-interval kao što su: klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Štoviše, Kaletra može povisiti koncentracije tih istodobno primijenjenih lijekova, zbog čega se može povećati i učestalost srčanih nuspojava povezanih s tim lijekovima. Prijavljena je pojava srčanih nuspojava pri davanju lijeka Kaletra u pretkliničkim ispitivanjima; stoga se moguće srčane nuspojave lijeka Kaletra zasad ne mogu isključiti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Ne preporučuje se istovremeno davanje lijeka Kaletra s rifampicinom. Rifampicin u kombinaciji s lijekom Kaletra može značajno sniziti koncentracije lopinavira i tako znatno smanjiti njegov terapijski učinak. Zadovoljavajuća izloženost lopinaviru/ritonaviru može se postići uzimanjem većih doza lijeka Kaletra, no to je povezano s povećanim rizikom od jetrene i gastrointestinalne toksičnosti. Zbog toga se istodobna primjena lopinavira/ritonavira i rifampicina mora izbjegavati ukoliko nije neophodna (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i flutikazona ni drugih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem CYP3A4, kao što su budezonid i triamcinolon, osim ako očekivana korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

Ostalo

Bolesnike koji uzimaju oralnu otopinu, napose one s oštećenjem funkcije bubrega ili smanjenom sposobnošću metaboliziranja propilenglikola (npr. bolesnici azijskog podrijetla), potrebno je nadzirati

zbog mogućih nuspojava povezanih s toksičnošću propilenglikola (npr. napadaji, stupor, tahikardija, hiperosmolarnost, mliječna acidoza, bubrežna toksičnost, hemoliza) (vidjeti dio 4.3).

Kaletra nije lijek za infekciju HIV-om ili AIDS. Osobe koje uzimaju lijek Kaletra svejedno mogu razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću i AIDS-om.

Osim propilenglikola, kao što je gore navedeno, Kaletra oralna otopina sadrži i alkohol (42% *V/V*), koji je potencijalno štetan za osobe s bolestima jetre, alkoholizmom, epilepsijom, ozljedama i bolestima mozga, kao i za trudnice i djecu. Alkohol može modificirati ili pojačati učinak drugih lijekova. Kaletra oralna otopina sadrži do 0,8 g fruktoze po dozi, ako se uzima u preporučenim dozama. To može biti neprikladno u slučajevima nasljedne netolerancije fruktoze. Kaletra oralna otopina sadrži do 0,3 g glicerola po dozi. Samo pri velikim, nehotice uzetim dozama može prouzročiti glavobolju i gastrointestinalne smetnje. Nadalje, polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje i kalij, također prisutni u Kaletra oralnoj otopini, mogu samo pri velikim, nehotice uzetim dozama izazvati gastrointestinalne smetnje. Bolesnici koji su na dijjeti s niskim unosom kalija moraju biti na oprezu.

Poseban rizik od toksičnosti s obzirom na količinu alkohola i propilenglikola u Kaletra oralnoj otopini

Zdravstveni radnici moraju biti svjesni da je Kaletra oralna otopina visoko koncentrirana i da sadrži 42,4% alkohola (*V/V*) i 15,3% propilenglikola (*m/V*). Svakih 1 ml Kaletra oralne otopine sadrži 356,3 mg alkohola i 152,7 mg propilenglikola.

Posebna pozornost se mora pridati točnom izračunu doze lijeka Kaletra, propisivanju redosljeda liječenja, davanju informacija i uputama za doziranje kako bi se smanjio rizik od pogrešaka pri liječenju i predoziranja. To je posebno važno kod dojenčadi i male djece.

Moraju se uzeti u obzir ukupne količine alkohola i propilenglikola svih lijekova koji će se dati maloj djeci kako bi se izbjegla toksičnost ovih pomoćnih tvari. Djecu se mora pomno pratiti radi toksičnosti povezane s primjenom Kaletra oralne otopine uključujući: hiperosmolarnost, s ili bez laktičke acidoze, renalnu toksičnost, depresiju središnjeg živčanog sustava (CNS) (uključujući stupor, komu i apneju), napadaje, hipotoniju, srčane aritmije i promjene na EKG-u te hemolizu. Tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet zabilježeni su po život opasni slučajevi srčane toksičnosti (uključujući potpuni atrioventrikularni (AV) blok, bradikardiju i kardiomiopatiju), laktičke acidoze, akutnog zatajenja bubrega, depresije središnjeg živčanog sustava i komplikacija dišnog sustava sa smrtnim ishodom, uglavnom kod prijevremeno rođene djece koja su primala Kaletra oralnu otopinu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.9).

Temeljem nalaza iz jednog pedijatrijskog ispitivanja (opažene izloženosti bile su približno 35% niža vrijednost AUC_{12} i 75% niži C_{min} nego u odraslih), u male djece u dobi od 14 dana do 3 mjeseca izloženost bi mogla biti manja od optimalne, uz moguću rizik od nedovoljne supresije virusa i razvoja rezistencije (vidjeti dio 5.2).

Budući da Kaletra oralna otopina sadrži alkohol, ne preporučuje se za primjenu putem poliuretanskih sondi za hranjenje zbog moguće inkompatibilnosti.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kaletra sadrži lopinavir i ritonavir koji su oba inhibitori P450 izoforme CYP3A *in vitro*. Istodobna primjena lijeka Kaletra i lijekova koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A može izazvati povišenje njihovih koncentracija u plazmi te tako pojačati ili produžiti njihovo djelovanje i nuspojave. Kaletra pri klinički značajnim koncentracijama ne inhibira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ni CYP1A2 (vidjeti dio 4.3).

Utvrđeno je da Kaletra *in vivo* inducira vlastiti metabolizam i povećava biotransformaciju nekih lijekova koji se metaboliziraju putem enzima citokroma P450 (uključujući CYP2C9 i CYP2C19) i putem glukuronidacije. To može dovesti do sniženih koncentracija u plazmi i mogućeg smanjenja učinkovitosti lijekova koji se uzimaju istodobno s lijekom Kaletra.

Lijekovi koji su kontraindicirani zbog očekivanog stupnja interakcije i mogućnosti izazivanja ozbiljnih nuspojava navedeni su u dijelu 4.3.

Poznate i teoretski moguće interakcije s odabranim antiretroviroticima i lijekovima koji nisu antiretrovirolici navedene su u tablici niže. Ovaj popis interakcija nije sveobuhvatan i ne uključuje sve moguće interakcije. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava pojedinog lijeka.

Tablica interakcija

U tablici su navedene interakcije između lijeka Kaletra i istodobno primijenjenih lijekova (povišenje je označeno strelicom „↑“, sniženje strelicom „↓“, bez promjene strelicom „↔“, doziranje jedanput na dan oznakom „QD“, dvaput na dan oznakom „BID“, a triput na dan oznakom „TID“).

Ako nije navedeno drugačije, u ispitivanjima čiji su rezultati potanko prikazani u nastavku, davala se preporučena doza lopinavira/ritonavira (tj. 400/100 mg dvaput na dan).

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C _{max} , C _{min} Mehanizam interakcije	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra
Antiretrovirolici		
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI; engl. nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: koncentracije mogu biti smanjene zbog pojačane glukuronidacije izazvane lopinavirom/ritonavikom.	Klinički značaj smanjenih koncentracija abakavira i zidovudina nije poznat.
Tenofovirdizoproksil-fumarat (DF), 300 mg QD (što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze. Veće koncentracije tenofovira mogu pojačati štetne događaje vezane uz tenofovir, uključujući poremećaje bubrega.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI; engl. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Kada se daje istodobno s efavirenzom, dozu lijeka Kaletra u tabletama treba povećati na 500/125 mg dvaput na dan.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (u odnosu na 400/100 mg BID primijenjen sam)	
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19%	Kada se daje istodobno s nevirapinom, doza lijeka Kaletra u

	C_{min} : ↓ 51%	tabletama mora se povećati na 500/125 mg dvaput na dan.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C_{min} : ↓ 45% C_{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 20% C_{max} : ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C_{min} : ↑ 74% C_{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 11% C_{max} : ↔ (inhibicija CYP3A enzima)	Istodobna primjena lijeka Kaletra s rilpivirinom uzrokuje povišenje koncentracije rilpivirina u plazmi, ali nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>HIV CCR5 antagonisti</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C_{max} : ↑ 97% Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom.	Dozu maraviroka treba smanjiti na 150 mg dvaput na dan prilikom istodobne primjene s lijekom Kaletra 400/100 mg dvaput na dan.
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{12} : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Istodobna primjena s drugim inhibitorima HIV proteaza (PI; engl. protease inhibitor)</i> Prema postojećim smjernicama za liječenje, dvojno liječenje inhibitorima proteaza općenito se ne preporučuje.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) ili Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Koncentracije amprenavira značajno su smanjene.	Istodobna primjena većih doza fosamprenavira (1400 mg BID) i lijeka Kaletra (533/133 mg BID) kod bolesnika koji su već primali inhibitore proteaza, rezultirala je povećanjem učestalosti gastrointestinalnih štetnih događaja i povišenjem vrijednosti triglicerida dok se virološka djelotvornost pritom nije povećala, u usporedbi sa standardnim dozama fosamprenavira/ritonavira. Istodobna primjena tih lijekova se ne preporučuje.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min} : ↑ 3,5 puta C_{max} : ↓	Odgovarajuće doze, s obzirom na djelotvornost i sigurnost, za tu kombinaciju nisu utvrđene.

	(u odnosu na indinavir 800 mg TID sam) Lopinavir: ↔ (u odnosu na prethodne usporedbe)	
Sakvinavir 1000 mg BID	Sakvinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Istodobna primjena tih dvaju lijekova se ne preporučuje.
<i>Lijekovi koji smanjuju kiselost želučanog soka</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazole: ↔ Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Ranitidin (150 mg jednokratna doza)	Ranitidin: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Alfa₁-adrenoreceptor antagonisti</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracije alfuzosina.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i alfuzosina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer može doći do povećanja toksičnosti povezane s alfuzosinom, uključujući hipotenziju.
<i>Analgetici</i>		
Fentanil	Fentanil: Povećan rizik od nuspojava (depresija disanja, sedacija) uslijed viših koncentracija u plazmi, nastalih zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.	Preporučuje se pažljivo praćenje nuspojava (prvenstveno depresije disanja ali i sedacije) u slučajevima kad se fentanil daje zajedno s lijekom Kaletra.
<i>Antianginici</i>		
Ranolazin	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija ranolazina.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antiaritmici</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i amiodarona ili dronedarona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer može doći do povišenog rizika od aritmija ili ostalih ozbiljnih nuspojava.
Digoksin	Digoksin: Koncentracije u plazmi mogu biti povećane zbog inhibicije P-glikoproteina lopinavirom/ritonavikom. Povećana razina digoksina može se s vremenom smanjiti kako se razvija indukcija P-gp-a.	Pri istodobnoj primjeni lijeka Kaletra i digoksina nužan je oprez, a preporučuje se i terapijsko praćenje koncentracija digoksina, ukoliko je moguće. Osobito je nužan oprez pri propisivanju lijeka Kaletra bolesnicima koji već uzimaju digoksin jer se očekuje da će se značajno povećati razine digoksina zbog akutnog inhibicijskog učinka ritonavira na P-gp. Pri uvođenju digoksina

		bolesnicima koji već uzimaju lijek Kaletra, koncentracije digoksina vjerojatno će porasti manje nego što se očekuje.
Bepridil, sistemski lidokain i kinidin	Bepridil, sistemski lidokain i kinidin: Pri istodobnoj primjeni s lopinavirom/ritonavikom koncentracije mogu biti povećane.	Nužan je oprez, a preporučuje se i terapijsko praćenje koncentracije lijekova, ukoliko je moguće.
<i>Antibiotici</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: Očekuje se umjereno povećanje AUC zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Smanjenje doze klaritromicina mora se razmotriti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nužan je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina i lijeka Kaletra.
<i>Protutumorski lijekovi i inhibitori kinaze</i>		
Abemaciclib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu abemacicliba i lijeka Kaletra. Ocijeni li se da je ta istodobna primjena neizbježna, potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za abemaciclib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s abemaciclibom.
Apalutamid	Apalutamid je umjeren do snažan induktor CYP3A4 što može dovesti do smanjene izloženosti lopinaviru/ritonaviru. Serumske koncentracije apalutamida mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Smanjena izloženost lijeku Kaletra može rezultirati potencijalnim gubitkom virološkog odgovora. Dodatno, istodobna primjena apalutamida i lijeka Kaletra može dovesti do ozbiljnih štetnih događaja uključujući napadaj zbog povišenih razina apalutamida. Istodobna primjena lijeka Kaletra s apalutamidom se ne preporučuje.
Afatinib (Ritonavir 200 mg dvaput na dan)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Opseg povećanja ovisi o vremenu primjene ritonavira. Zbog inhibicije proteina rezistencije raka dojke (engl. <i>breast cancer resistant protein</i> , BCRP/ABCG2) i akutne inhibicije P-gp-a lopinavirom/ritonavikom.	Potrebno je oprez kada se afatinib primjenjuje zajedno s lijekom Kaletra. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za afatinib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s afatinibom.
Ceritinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog	Potrebno je oprez kada se ceritinib primjenjuje zajedno s lijekom Kaletra. Vidjeti sažetak opisa

	učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A i P-gp.	svojtava lijeka za ceritinib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s ceritinibom.
Većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, vinkristin, vinblastin	Većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, također vinkristin i vinblastin: Rizik povećanja štetnih događaja zbog povišenih koncentracija u serumu zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.	Potrebno je pažljivo praćenje podnošljivosti tih protutumorskih lijekova.
Enkorafenib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena enkorafeniba s lijekom Kaletra može povećati izloženost enkorafenibu što može povećati rizik od toksičnosti, uključujući rizik od ozbiljnih štetnih događaja kao što je produljenje QT intervala. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu enkorafeniba i lijeka Kaletra. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i lijek Kaletra se mora koristiti, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog sigurnosti.
Fostamatinib	Povećanje izloženosti metabolitu fostamatiniba R406.	Istodobna primjena fostamatiniba s lijekom Kaletra može povećati izloženost metabolitu fostamatiniba R406, što može dovesti do štetnih događaja ovisnih o dozi, kao što su hepatotoksičnost, neutropenija, hipertenzija ili proljev. U slučaju da se ti događaji pojave, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fostamatinib za preporuke vezane uz smanjenje doze.
Ibrutinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena ibrutiniba i lijeka Kaletra može povećati izloženost ibrutinibu što može povećati rizik od toksičnosti uključujući rizik od sindroma tumorske lize. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibrutiniba i lijeka Kaletre. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i lijek Kaletra se mora koristiti, dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg i pomno pratiti bolesnika radi toksičnosti.
Neratinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.	Istodobna primjena neratiniba i lijeka Kaletra je kontraindicirana zbog ozbiljnih i/ili po život opasnih mogućih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.3).
Venetoklaks	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom.	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A, što

		<p>može povećati rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.3 i sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks).</p> <p>U bolesnika koji su završili razdoblje povećavanja doze i koji primaju stabilnu dnevnu dozu venetoklaksa, dozu venetoklaksa treba smanjiti za najmanje 75% pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A (za upute za doziranje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova povezanih s toksičnošću venetoklaksa.</p>
<i>Antikoagulansi</i>		
Varfarin	<p>Varfarin: Pri istodobnoj primjeni s lopinavirom/ritonavikom moguće je utjecaj na koncentracije varfarina zbog indukcije CYP2C9.</p>	Preporučuje se praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR).
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg dvaput na dan)	<p>Rivaroksaban: AUC: ↑ 153% C_{max}: ↑ 55% Zbog inhibicije CYP3A i Pgp-a lopinavirom/ritonavikom.</p>	Istodobna primjena rivaroksabana i lijeka Kaletra može povećati izloženost rivaroksabanu što može povećati rizik od krvarenja. Ne preporučuje se primjena rivaroksabana kod bolesnika koji se istodobno liječe lijekom Kaletra (vidjeti dio 4.4).
Vorapaksar	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena vorapaksara i lijeka Kaletra se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za vorapaksar).
<i>Antikonvulzivi</i>		
Fenitoin	<p>Fenitoin: Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže umjereno su se smanjile zbog induksijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP2C9 i CYP2C19.</p> <p>Lopinavir: Koncentracije su smanjene zbog induksijskog učinka fenitoina na CYP3A.</p>	<p>Pri istodobnoj primjeni fenitoina i lijeka Kaletra nužan je oprez.</p> <p>Razine fenitoina moraju se pratiti pri njegovoj istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra.</p> <p>Pri istodobnoj primjeni s fenitoinom treba razmotriti povećanje doze lijeka Kaletra. Prilagođavanje doze nije ispitano u kliničkoj praksi.</p>
Karbamazepin i fenobarbital	<p>Karbamazepin: Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.</p> <p>Lopinavir:</p>	<p>Pri primjeni karbamazepina ili fenobarbitala istodobno s lijekom Kaletra nužan je oprez.</p> <p>Koncentracije karbamazepina i fenobarbitala se moraju pratiti pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra.</p>

	Koncentracije mogu biti smanjene zbog indukcijskog učinka karbamazepina i fenobarbitala na CYP3A.	Pri istodobnoj primjeni s karbamazepinom ili fenobarbitalom treba razmotriti povećanje doze lijeka Kaletra. Prilagođavanje doze nije ispitano u kliničkoj praksi.
Lamotrigin i valproat	Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 56% Zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina Valproat: ↓	Bolesnike treba pomno pratiti zbog smanjenja učinka VPA kada se istodobno primjenjuju Kaletra i valproična kiselina ili valproat. <u>Bolesnici koji počinju ili prestaju uzimati lijek Kaletra dok istodobno uzimaju dozu održavanja lamotrigina:</u> Dozu lamotrigina će možda trebati povećati ako se dodaje Kaletra, ili smanjiti ako se Kaletra prestaje uzimati; stoga treba provesti praćenje lamotrigina u plazmi, pogotovo prije i tijekom 2 tjedna nakon započinjanja ili prestanka uzimanja lijeka Kaletra, kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina. <u>Bolesnici koji trenutno uzimaju lijek Kaletra i započinju uzimanje lamotrigina:</u> Vjerojatno neće biti potrebna prilagodba preporučenog povećanja doze lamotrigina.
<i>Antidepresivi i anksiolitici</i>		
Trazodon u jednokratnoj dozi (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4 puta Pri istodobnoj primjeni trazodona i ritonavira zabilježene su sljedeće nuspojave: mučnina, omaglica, hipotenzija i sinkopa.	Nije poznato uzrokuje li Kaletra sličan porast izloženosti trazodonu. Ta kombinacija se mora primjenjivati s oprezom i razmotriti primjena manje doze trazodona.
<i>Antimikotici</i>		
Ketokonazol i itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Ne preporučuju se velike doze ketokonazola ni itrakonazola (> 200 mg/dan).
Vorikonazol	Vorikonazol: Njegove koncentracije mogu biti smanjene.	Mora se izbjegavati istodobna primjena vorikonazola i ritonavira u niskoj dozi (100 mg BID) kakvu sadrži Kaletra, osim ako ocjena omjera koristi/rizika za bolesnika ne opravdava primjenu vorikonazola.

<i>Lijekovi protiv gihta</i>		
Kolhicin u jednokratnoj dozi (Ritonavir, 200 mg BID)	Kolhicin: AUC: ↑ 3 puta C _{max} : ↑ 1,8 puta Zbog inhibicijskog učinka ritonavira na P-gp i/ili CYP3A4.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i kolhicina je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre jer može doći do povećanja ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija povezanih s kolhicinom poput neuromuskularne toksičnosti (uključujući rabdomiolizu) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ukoliko je potrebno liječenje lijekom Kaletra kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre, preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili prekid liječenja kolhicinom. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kolhicin.
<i>Antihistaminici</i>		
Astemizol Terfenadin	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra s astemizolom i terfenadinom je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekovima (vidjeti dio 4.3).
<i>Antiinfektivi</i>		
Fusidatna kiselina	Fusidatna kiselina: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra s fusidatnom kiselinom je kontraindicirana kod dermatoloških indikacija zbog povećanog rizika od štetnih događaja povezanih s fusidatnom kiselinom, osobito rabdomiolize (vidjeti dio 4.3). Kada se koristi za osteoartikularne infekcije pri čemu je istodobna primjena neizbježna, snažno je preporučeno pomno kliničko praćenje štetnih događaja povezanih s mišićnim sustavom (vidjeti dio 4.4).
<i>Antimikobakterici</i>		
Bedakilin (pojedinačna doza) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, višestruke doze)	Bedakilin: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Mogući je izraženiji učinak na izloženost bedakilinu u plazmi tijekom produljene istodobne primjene s lopinavirom/ritonavirom. Moguća je inhibicija CYP3A4 zbog učinka lopinavira/ritonavira.	Zbog rizika od štetnih događaja povezanih s bedakilinom, kombinacija bedakilina i lijeka Kaletra se mora izbjegavati. Ukoliko korist nadmašuje rizik, bedakilin se istodobno s lijekom Kaletra mora primjenjivati s oprezom. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.4 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).
Delamanid (100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22%	Zbog rizika od produljenja QTc intervala povezanog s DM-6705, ukoliko se istodobna primjena delamanida i lijeka Kaletra smatra

(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	DM-6705 (aktivni metabolit delamanida): AUC: ↑ 30% Mogući je izraženiji učinak na izloženost DM-6705 tijekom produljene istodobne primjene s lopinavirom/ritonaviirom.	nužnom, preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (matični lijek i djelatni 25-O-dezacetilni metabolit): AUC: ↑ 5,7 puta C _{max} : ↑ 3,5 puta	Kada se daje zajedno s lijekom Kaletra preporučena doza rifabutina je 150 mg 3 puta tjedno u određene dane (npr. ponedjeljak-srijeda-petak). Upozorava se na pojačano praćenje nuspojava povezanih s rifabutinom uključujući neutropeniju i uveitis zbog očekivanog povećanja izloženosti rifabutinu. Daljnje smanjenje doze rifabutina na 150 mg dvaput tjedno u određene dane se preporučuje kod bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg 3 puta tjedno. Mora se imati na umu da doza od 150 mg dvaput na tjedan možda neće omogućiti optimalnu izloženost rifabutinu što može dovesti do rezistencije na rifampicin i neuspjeha terapije. Prilagodba doze lijeka Kaletra nije potrebna.
Rifampicin	Lopinavir: Moguće je jako smanjenje koncentracija lopinavira zbog indukcijskog učinka rifampicina na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra s rifampicinom se ne preporučuje jer smanjenje koncentracije lopinavira može značajno smanjiti terapijski učinak lopinavira. Prilagođavanjem doze lijeka Kaletra na 400 mg/400 mg (tj. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvaput na dan kompenziran je indukcijski učinak rifampicina na CYP 3A4. No to prilagođavanje doze može biti povezano s porastom razina ALT/AST i s porastom gastrointestinalnih poremećaja. Stoga se istodobna primjena tih lijekova treba izbjegavati, osim ako se ona ne ocijeni doista nužnom. Ocijeni li se da je ta kombinacija neizbježna, povećana se doza lijeka Kaletra od 400 mg/400 mg dvaput na dan smije davati istodobno s rifampicinom uz pažljiv nadzor neškodljivosti i terapijskog djelovanja lijeka tijekom liječenja. Doza lijeka Kaletra smije se povećavati tek nakon uvođenja rifampicina (vidjeti dio 4.4).
<i>Antipsihotici</i>		

Lurasidon	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija lurasidona.	Istodobna primjena s lurasidonom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Pimozid	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija pimozida.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i pimozida je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih hematoloških abnormalnosti ili drugih ozbiljnih nuspojava tog lijeka (vidjeti dio 4.3).
Kvetiapin	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom mogu se očekivati povećane koncentracije kvetiapina.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s kvetiapienom.
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam	Oralni midazolam: AUC: ↑ 13 puta Parenteralni midazolam: AUC: ↑ 4 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kaletra se ne smije davati istodobno s oralnim midazolamom (vidjeti dio 4.3), a pri istodobnoj primjeni s parenteralnim midazolamom nužan je oprez. Daje li se Kaletra istodobno s parenteralnim midazolamom, to se mora činiti u jedinici za intenzivno liječenje (JIL) ili u sličnim uvjetima, u kojima je osigurano pomno kliničko praćenje i primjereno medicinsko zbrinjavanje u slučaju depresije dišnog sustava i/ili produžene sedacije. Mora se razmotriti prilagođavanje doze midazolama, osobito ako se daje više od jedne doze midazolama.
<i>Agonisti beta₂-adrenoreceptora (dugodjelujući)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Očekuje se povećanje koncentracija zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kombinacija može rezultirati u povećanom riziku od kardiovaskularnih nuspojava povezanih sa salmeterolom, uključujući QT prolongaciju, palpitacije i sinusnu tahikardiju. Stoga nije preporučena istodobna primjena lijeka Kaletra i salmeterola (vidjeti dio 4.4).
<i>Blokatori kalcijevih kanala</i>		
Felodipin, nifedipin i nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Pri primjeni ovih lijekova istodobno s lijekom Kaletra preporučuje se kliničko praćenje liječenja i nuspojava.
<i>Kortikosteroidi</i>		
Deksametazon	Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog induksijskog učinka deksametazona na CYP3A.	Kada se ti lijekovi daju istodobno s lijekom Kaletra preporučuje se kliničko praćenje protuvirusne djelotvornosti.

<p>Inhalacijski, injekcijski ili intranazalni flutikazonpropionat, budesonid, triamcinolon</p>	<p>Flutikazonpropionat, 50 µg intranazalno četiri puta na dan: Plazmatske koncentracije ↑ Razine kortizola ↓ 86%</p>	<p>Jači se učinci mogu očekivati kada se flutikazonpropionat inhalira. Sistemski učinci kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju adrenalne funkcije, prijavljeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalacijski ili intranazalno primijenjen flutikazonpropionat; ti su učinci mogući i pri primjeni drugih kortikosteroida koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr. pri primjeni budesonida i triamcinolona. Slijedom toga, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i tih glukokortikoida, osim ako očekivana korist od liječenja ne nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Mora se razmotriti smanjenje doze glukokortikoida i pažljivo pratiti lokalne i sistemske učinke, ili prijeći na primjenu glukokortikoida koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr. beklometazon). Štoviše, u slučaju obustave glukokortikoida možda će dozu trebati progresivno smanjivati tijekom dužeg vremenskog razdoblja.</p>
<p><i>Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg BID)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13 puta Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom.</p>	<p>Primjena avanafila s lijekom Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>
<p>Tadalafil</p>	<p>Tadalafil: AUC: ↑ 2 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.</p>	<p><u>Za liječenje plućne arterijske hipertenzije:</u> Istodobna primjena lijeka Kaletra i sildenafilila je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena lijeka Kaletra i tadalafila nije preporučena.</p>
<p>Sildenafil</p>	<p>Sildenafil: AUC: ↑ 11 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.</p>	<p><u>Za erektilnu disfunkciju:</u> Pri propisivanju sildenafilila ili tadalafila bolesnicima koji primaju lijek Kaletra nužni su poseban oprez i pozornije praćenje štetnih događaja koji uključuju hipotenziju, sinkopu, promjene vida i produženu erekciju (vidjeti dio 4.4). Pri istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra, doze sildenafilila ne smiju biti veće od 25 mg u 48 sati, a doze tadalafila ne smiju biti veće od 10 mg svaka 72 sata.</p>

Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.	Istodobna primjena vardenafila i lijeka Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Ergot alkaloidi</i>		
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i ergot alkaloida je kontraindicirana jer može dovesti do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju (vidjeti dio 4.3).
<i>Lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet</i>		
Cisaprid	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i cisaprida je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekom (vidjeti dio 4.3).
<i>Direktno djelujući antivirolici za HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71 puta C _{max} : ↑ 1,87 puta C ₂₄ : ↑ 3,58 puta Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 puta C _{max} : ↑ 6,31 puta C ₂₄ : ↑ 20,70 puta (kombinacije mehanizama, uključujući inhibiciju CYP3A) Lopinavir: ↔	Istodobna primjena elbasvira/grazoprevira i lijeka Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na P-glikoprotein, BCRP i OATP1B (polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. <i>organic anion transporting polypeptide</i>)).	Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i lijeka Kaletra se ne preporučuje zbog povećanog rizika od porasta razine ALT-a koji je povezan s povećanom izloženošću glekapreviru.

<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 puta C_{max}: ↑ 2,04 puta C_{najniži}: ↑ 2,36 puta</p> <p>(inhibicija CYP3A/efluksnih prijenosnika)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Istodobna primjena je kontraindicirana.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD primjenjivao se s ombitasvirom/ paritaprevirom/ritonaviirom u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega. Učinak na direktno djelujuće antivirote i lopinavir bio je sličan onom opaženom kod primjene lopinavira/ritonavira 400/100 mg BID (vidjeti dio 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 puta C_{max}: ↑ 4,76 puta C_{najniži}: ↑ 12,33 puta</p> <p>(inhibicija CYP3A/efluksnih prijenosnika)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir</p>	<p>Serumske koncentracije sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na P-glikoprotein, BCRP i OATP1B1/3. Međutim, samo se povećanje izloženosti voksilapreviru smatra klinički značajnim.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i sofosbuvira/velpatasvira/voksilapre vira.</p>
<i>Inhibitori HCV proteaze</i>		
<p>Simeprevir 200 mg dnevno (ritonavir 100 mg BID)</p>	<p>Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 puta C_{max}: ↑ 4,7 puta C_{min}: ↑ 14,4 puta</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i simeprevira.</p>
<i>Biljni pripravci</i>		
<p>Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog inducijskog učinka gospine trave na CYP3A.</p>	<p>Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju se kombinirati s lopinavirom ni ritonaviirom. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba ju obustaviti i ako je moguće provjeriti razinu virusa. Pri obustavi gospine trave mogu se povisiti razine lopinavira i ritonavira. Možda će trebati prilagoditi dozu lijeka Kaletra. Inducirajući učinak traje najmanje dva tjedna nakon obustave liječenja gospinom travom (vidjeti dio 4.3). Stoga primjenu lijeka Kaletra, da bi bila sigurna, treba početi dva tjedna nakon obustave gospine trave.</p>

<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) i takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Preporučuju se češće kontrole terapijskih koncentracija, sve dok se koncentracije tih pripravaka u plazmi ne stabiliziraju.
<i>Lijekovi za snižavanje lipida</i>		
Lovastatin i simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Značajno povećane koncentracije u plazmi zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Budući da povećane koncentracije inhibitora reduktaze HMG-CoA mogu prouzročiti miopatiju, uključujući rabdomiolizu, kombinacija tih lijekova s lijekom Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Lijekovi koji modificiraju lipide</i>		
Lomitapid	Inhibitori CYP3A4 povećavaju izloženost lomitapidu, s tim da snažni inhibitori povećavaju izloženost približno 27 puta. Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirom, očekuje se povećanje koncentracija lomitapida.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lomitapid) (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 puta C _{max} : ↑ 4,7 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kombinacija lijeka Kaletra s atorvastatinom se ne preporučuje. Ako se primjena atorvastatina ocijeni doista nužnom, treba ga davati u najmanjoj mogućoj dozi i uz pažljivo praćenje neškodljivosti (vidjeti dio 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 puta C _{max} : ↑ 5 puta Iako se rosuvastatin slabo metabolizira putem CYP3A4, uočeno je povećanje njegovih koncentracija u plazmi. Mehanizam te interakcije mogla bi objasniti inhibicija transportnih proteina.	Kada se Kaletra daje istodobno s rosuvastatinom nužan je oprez i mora se razmotriti smanjenje doza (vidjeti dio 4.4).
Fluvastatin i pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ne očekuje se klinički značajna interakcija. Pravastatin se ne metabolizira putem CYP450. Fluvastatin se djelomice metabolizira putem CYP2C9.	Ako je indicirana primjena inhibitora reduktaze HMG-CoA, preporučuju se fluvastatin i pravastatin.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Metadon	Metadon: ↓	Preporučuje se praćenje plazmatskih koncentracija metadona.

<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	U slučaju istodobne primjene lijeka Kaletra s kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol (bez obzira na formulaciju kontraceptiva, npr. je li primjena peroralna ili u flasteru), moraju se koristiti dodatne metode kontracepcije.
<i>Prpravci za odvikavanje od pušenja</i>		
Bupropion	Bupropion i njegov djelatni metabolit hidroksibupropion: AUC i C _{max} ↓ ~50% Taj bi učinak mogao biti posljedica indukcije metabolizma bupropiona.	Ako se istodobna primjena lijeka Kaletra s bupropionom ocijeni neizbježnom, lijekove treba davati uz pomno kliničko praćenje djelotvornosti bupropiona, pazeći da se unatoč opaženoj indukciji ne prekorače preporučene doze.
<i>Nadomjesna terapija tireoidnog hormona</i>		
Levotiroksin	Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na moguću interakciju lijekova koji sadrže ritonavir i levotiroksina.	U bolesnika liječenih levotiroksinom potrebno je pratiti tireostimulirajući hormon (TSH) barem prvi mjesec nakon početka i/ili kraja liječenja lopinavirom/ritonavikom.
<i>Vazodilatatori</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Mogu se smanjiti plazmatske koncentracije lopinavira/ritonavira zbog indukcije CYP3A4 bosentanom. Bosentan: AUC: ↑ 5 puta C _{max} : ↑ 6 puta Početno, bosentan C _{min} : ↑ za otprilike 48 puta Zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.	Oprez je nužan kada se Kaletra primjenjuje s bosentanom. Pri istodobnoj primjeni lijeka Kaletra s bosentanom, mora se pratiti djelotvornost liječenja HIV-a te pomno pratiti bolesnike zbog toksičnosti bosentana, osobito tijekom prvog tjedna istodobne primjene.
Riocigvat	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A i P-gp.	Istodobna primjena riocigvata i lijeka Kaletra se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat).
<i>Ostali lijekovi</i>		
Na temelju saznanja o metaboličkim profilima, ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijeka Kaletra i dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ili flukonazola.		

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kao opće pravilo, pri donošenju odluke o uporabi antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije kod trudnih žena i posljedično smanjenje rizika vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, moraju se uzeti u obzir podaci dobiveni kod životinja kao i klinička iskustva kod trudnica kako bi se utvrdila sigurnost za fetus.

Lopinavir/ritonavir je ispitivan u više od 3000 žena tijekom trudnoće, uključujući više od njih 1000 tijekom prvog tromjesečja.

U praćenju nakon stavljanja lijeka u promet kroz Registar trudnoća izloženih antiretroviralnim lijekovima „Antiretroviral Pregnancy Registry” utemeljen u siječnju 1989. nije zabilježen povećan rizik od kongenitalnih oštećenja kod više od 1000 žena koje su bile izložene lijeku Kaletra tijekom prvog tromjesečja. Prevalencija kongenitalnih oštećenja nakon izloženosti lopinaviru u bilo kojem tromjesečju je usporediva s prevalencijom zabilježenom kod opće populacije. Nije zabilježen uzorak kongenitalnih oštećenja koji bi upućivao na zajedničku etiologiju. Ispitivanja u životinja pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Na osnovu spomenutih podataka, rizik malformacija kod čovjeka nije vjerojatan. Lopinavir se može uzimati tijekom trudnoće ukoliko je klinički potrebno.

Dojenje

Ispitivanja u štakora pokazala su da se lopinavir izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko u ljudi. Kao opće pravilo, ženama koje žive s HIV-om se ne preporučuje dojenje njihove djece kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da nema učinka na plodnost. Ne postoje podaci o učinku lopinavira/ritonavira na plodnost kod ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici moraju biti informirani da je zabilježena mučnina tijekom liječenja lijekom Kaletra (vidjeti dio 4.8).

Kaletra oralna otopina sadrži otprilike 42% *V/V* alkohola.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Kaletra je ispitana u kliničkim ispitivanjima faze II-IV na preko 2600 bolesnika, od kojih je preko 700 primilo dozu od 800/200 mg (6 kapsula ili 4 tablete) jednom dnevno. Zajedno s nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze, u nekim se ispitivanjima Kaletra davala u kombinaciji s efavirenzom ili nevirapinom.

Najčešće nuspojave pri uzimanju lijeka Kaletra u kliničkim ispitivanjima bile su proljev, mučnina, povraćanje, hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija. Proljev, mučnina i povraćanje mogu se pojaviti na početku liječenja dok se hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija mogu javiti kasnije. Zbog nuspojava koje su se javile tijekom liječenja 7% ispitanika prijevremeno je prekinulo sudjelovanje u ispitivanjima faze II-IV.

Važno je napomenuti da je u bolesnika koji su uzimali lijek Kaletra bilo i prijava pankreatitisa, uključivši i one u kojih je nastupila hipertrigliceridemija. Bilo je, nadalje, i rijetkih prijava produženog PR-intervalu pri uzimanju lijeka Kaletra (vidjeti dio 4.4).

b. Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika:

Niže navedeni događaji su zabilježeni kao nuspojave. Kategorija učestalosti uključuje sve zabilježene događaje, po težini umjerene do teške, neovisno o individualnoj procjeni povezanosti. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave uočene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju u odraslih bolesnika		
Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Infekcije gornjeg dišnog sustava
	Često	Infekcije donjeg dišnog sustava, infekcije kože uključujući celulitis, folikulitis i furunkulozu
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija, leukopenija, neutropenija, limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost uključujući urtikariju i angioedem
	Manje često	Upalni sindrom imunološke rekonstitucije
Endokrini poremećaji	Manje često	Hipogonadizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Poremećaj glukoze u krvi, uključujući diabetes mellitus, hipertrigliceridemiju, hiperkolesterolemiju, smanjenje tjelesne težine, smanjenje apetita
	Manje često	Povećanje tjelesne težine, povećanje apetita
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost
	Manje često	Neuobičajeni snovi, smanjeni libido
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja (uključujući migrenu), neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), omaglica, nesаница
	Manje često	Cerebrovaskularni incident, konvulzije, disgeuzija, ageuzija, tremor
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaj vida
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	Manje često	Ateroskleroza kao što je infarkt miokarda ¹ , atrioventrikularni blok, insuficijencija trikuspidalne valvule
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija
	Manje često	Duboka venska tromboza
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljevanje, mučnina
	Često	Pankreatitis ¹ , povraćanje, gastroezofagealna refluksna bolest, gastroenteritis i kolitis, bol u abdomenu (gornji i donji dio), distenzija abdomena, dispepsija, hemoroidi, flatulencija
	Manje često	Gastrointestinalno krvarenje, uključujući gastrointestinalni vried, duodenitis, gastritis i rektalno krvarenje, stomatitis, ulceracije usne šupljine, inkontinencija fecesa, konstipacija, suha usta
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatitis, uključujući povišenje AST-a, ALT-a i GGT-a

	Manje često	Žutica, steatoza jetre, hepatomegalija, kolangitis, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, uključujući makulopapularni osip, dermatitis/osip uključujući ekcem i seboroični dermatitis, noćno znojenje, svrbež
	Manje često	Alopecija, kapilaritis, vaskulitis
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, <i>erythema multiforme</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mialgija, bol u mišićno-koštanom sustavu uključujući artralgiu i bol u leđima, poremećaj mišića kao što su slabost i grčevi
	Manje često	Rabdomioliza, osteonekroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Smanjenje klirensa kreatinina, nefritis, hematurija
	Nepoznato	Nefrolitijaza
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Eretilna disfunkcija, poremećaj menstrualnog ciklusa – amenoreja, menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor uključujući asteniju

¹ Vidjeti dio 4.4: pankreatitis i lipidi

c. Opis izabranih nuspojava

Cushingov sindrom je zabilježen kod bolesnika kojima je tijekom uzimanja ritonavira davan flutikazonpropionat inhalacijski ili intranazalno; to se također može dogoditi i s ostalim kortikosteroidima, koji se metaboliziraju preko P450 3A npr. budezonid (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišenje kreatin fosfokinaze (CPK), mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza zabilježeni su tijekom primjene inhibitora proteaze, pogotovo u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u trenutku započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježena je pojava autoimunih poremećaja (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis), međutim, zabilježeno vrijeme do njihove pojave je vrlo varijabilno, a mogu se pojaviti i mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod bolesnika s poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolesti ili kod dugotrajnog uzimanja kombinirane antiretroviralne terapije (CART). Učestalost ovih slučajeva nije poznata (vidjeti dio 4.4).

d. Pedijatrijska populacija

Kod djece u dobi od 14 dana i starije, sigurnosni profil lijeka sličan je kao i kod odraslih bolesnika (vidjeti tablicu u dijelu b).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Zasad su iskustva o akutnom predoziranju lijekom Kaletra u čovjeka ograničena.

Zabilježeni su slučajevi predoziranja Kaletra oralnom otopinom (uključujući smrtni ishod). Prijavljeni su sljedeći događaji povezani s nenamjernim predoziranjem kod prijevremeno rođene djece: potpuni atrioventrikularni blok, kardiomiopatija, laktička acidoza i akutno zatajenje bubrega.

Klinički znakovi predoziranja zabilježeni u pasa obuhvaćaju pojačanu salivaciju, povraćanje i proljev/abnormalnu stolicu. Znakovi otrovanja kod miševa, štakora ili pasa obuhvaćaju smanjenu aktivnost, ataksiju, mršavljenje, dehidraciju i tremor.

Nema specifičnog antidota za predoziranje lijekom Kaletra. Liječenje predoziranja lijekom Kaletra treba se sastojati od općih suportivnih mjera, uključivši praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika. Bude li indicirano, eliminacija neapsorbirane djelatne tvari može se postići povraćanjem ili ispiranjem želuca. Može se dati i aktivni ugljen, kao pomoć pri uklanjanju neapsorbirane djelatne tvari. Budući da je veći dio lijeka Kaletra vezan za proteine, dijaliza vjerojatno ne bi znatnije pomogla u uklanjanju djelatne tvari.

Međutim, dijalizom se mogu ukloniti alkohol i propilenglikol u slučaju predoziranja Kaletra oralnom otopinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, kombinirani antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, ATK oznaka: J05AR10

Mehanizam djelovanja

Za antivirusnu aktivnost lijeka Kaletra odgovoran je lopinavir. Lopinavir je inhibitor HIV 1 i HIV 2 proteaza. Inhibicijom HIV-proteaze sprječava se cijepanje poliproteina *gag-pol*, zbog čega se stvaraju nezreli, neinfektivni virusi.

Utjecaji na elektrokardiogram

QTcF interval procijenjen je u randomiziranom, placebom i aktivnim lijekom (moksifloksacin 400 mg jednom dnevno) kontroliranom ukriženom ispitivanju u 39 zdravih osoba, s 10 mjerenja kroz 12 sati tijekom trećeg dana ispitivanja. Najveće srednje vrijednosti razlika QTcF-a (gornja granica intervala pouzdanosti od 95%) u odnosu na placebo bile su 3,6 (6,3) u bolesnika koji su uzimali 400/100 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno i 13,1 (15,8) u bolesnika koji su uzimali suprat terapijsku dozu od 800/200 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno. Visokom dozom lopinavira/ritonavira (800/200 mg dva puta dnevno) inducirana prolongacija QRS intervala sa 6 ms na 9,5 ms pridonosi QT prolongaciji. Ova dva režima uzimanja lijeka Kaletra u trećem su danu studije rezultirala izloženošću lijeku koja je 1,5 i 3 puta veća nego ona uočena u bolesnika koji su uzimali preporučenu dozu lopinavira/ritonavira jednom ili dva puta dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže. Niti jedna osoba koja je sudjelovala u studiji nije imala povećanje QTcF za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost ili QTcF interval koji je prešao potencijalno klinički značajan prag od 500 ms.

Malo produljenje PR intervala također je primijećeno trećeg dana studije u osoba koje su uzimale lopinavir/ritonavir. Srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti PR intervala bile su od 11,6 ms do 24,2 ms u periodu od 12 sati nakon uzimanja lijeka. Najveći PR interval bio je 286 ms, a srčani blok drugog ili trećeg stupnja nije primijećen (vidjeti dio 4.4).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost lopinavira na laboratorijske i kliničke sojeve HIV-a ispitivana je na akutno inficiranim limfoblastičnim staničnim lozama i limfocitima iz periferne krvi *in vitro*. U odsutnosti ljudskog seruma srednja vrijednost IC₅₀ lopinavira prema pet različitih laboratorijskih sojeva HIV-a 1 iznosila je 19 nM. U odsutnosti i prisutnosti 50 % ljudskog seruma srednje vrijednosti IC₅₀ lopinavira prema HIV-1_{IIIB} u stanicama MT4 iznosile su, redom, 17 nM i 102 nM. U odsutnosti ljudskog seruma srednja vrijednost IC₅₀ lopinavira iznosila je 6,5 nM prema nekoliko kliničkih izolata HIV-a 1.

Rezistencija

In vitro izdvojena rezistencija

Izdvojeni su izolati HIV-a 1 sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*. HIV-1 inkubiran je *in vitro* s lopinavirom samim te s lopinavirom i ritonavirovom u omjerima koncentracija koje su oponašale omjere koncentracija u plazmi izmjerene pri uzimanju lijeka Kaletra. Genotipska i fenotipska analiza virusa izdvojenih nakon inkubacija pokazuje da prisutnost ritonavira u tim omjerima koncentracija nije na mjerljiv način utjecala na selekciju virusa rezistentnih na lopinavir. Sveukupno, *in vitro* karakterizacija fenotipske križne rezistencije između lopinavira i ostalih inhibitora proteaze upućuje na zaključak da smanjena osjetljivost na lopinavir pokazuje jasnu korelaciju sa smanjenom osjetljivošću na ritonavir i indinavir, a da nema jasne korelacije sa smanjenom osjetljivošću na amprenavir, sakvinavir ni nelfinavir.

Analiza rezistencije u bolesnika koji nisu primali antiretrovirusne lijekove

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem analiziranih izolata, u bolesnika koji nisu prethodno primali antiretrovirusne lijekove, a bez značajne rezistencije inhibitora proteaza na početku, nije uočena rezistencija na lopinavir. Vidjeti detaljan opis kliničkih ispitivanja u nastavku.

Analiza rezistencije u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze

Rezistencija na lopinavir u bolesnika u kojih prethodna terapija inhibitorom proteaze nije uspjela određena je analizom longitudinalnih izolata 19 bolesnika koji su prethodno bili na terapiji inhibitorom proteaze iz dva ispitivanja faze II i jednog ispitivanja faze III, a u kojih je zamijećena ili nepotpuna virusna supresija ili ponovni porast broja virusa (*rebound*) nakon početnog odgovora na lijek Kaletra te u kojih je primijećen *in vitro* porast rezistencije u fazi ponovnog porasta broja virusa (definiran kao pojava nove mutacije ili dvostruka promjena fenotipske osjetljivosti na lopinavir) u odnosu na početak. Porast rezistencije bio je najčešći u bolesnika čiji su početni izolati imali nekoliko mutacija vezanih uz inhibitore proteaze, ali i manje od 40 puta smanjenu početnu osjetljivost na lopinavir. Najčešće su se pojavljivale mutacije V82A, I54V i M46I. Također su zamijećene mutacije L33F, I50V i V32I u kombinaciji s mutacijom I47V/A. Ukupno 19 izolata pokazalo je porast od 4,3 puta u IC₅₀ u usporedbi s početnim izolatima (povećanje od 6,2 puta do 43 puta, u usporedbi s divljim tipom virusa).

Genotipski korelati smanjene fenotipske osjetljivosti na lopinavir u virusa izdvojenih na temelju djelovanja inhibitora proteaze. Procijenjena je protivirusna aktivnost lopinavira *in vitro* u 112 kliničkih izolata izdvojenih u bolesnika koji nisu reagirali na prethodnu terapiju jednim ili više inhibitora proteaze. U tom rasponu virusnih izolata sljedeće su mutacije HIV proteaze bile povezane sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Medijan EC₅₀ lopinavira prema izolatima s 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 i 8 – 10 mutacija na mjestima gore navedenih aminokiselina bio je, redom, 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0 puta veći u odnosu na EC₅₀ prema divljem tipu HIV-a. Svih 16 virusa koji su pokazali promjenu osjetljivosti za > 20 puta sadržavalo je mutacije na položajima 10, 54, 63 plus 82 i/ili 84. Uz to su sadržavali u prosjeku (medijan) od 3 mutacije na položajima aminokiselina 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Osim gore navedenih mutacija, mutacije V32I i I47A su primijećene u izolatima kod ponovnog porasta broja virusa uz smanjenu osjetljivost na lopinavir u bolesnika koji su već bili liječeni inhibitorima proteaze i uzimali lijek Kaletra, a mutacije I47A i L76V su primijećene u izolatima kod ponovnog porasta broja virusa sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir u bolesnika koji uzimaju lijek Kaletra.

Zaključci o važnosti pojedinih mutacija ili mutacijskih uzoraka mijenjaju se s pojavom dodatnih podataka i preporučuje se uvijek u analizi rezultata testa rezistencije konzultirati sustav interpretacije koji je u tom trenutku u uporabi.

Antivirusna aktivnost lijeka Kaletra u bolesnika koji nisu reagirali na terapiju inhibitorima proteaze
Klinički značaj smanjene osjetljivosti na lopinavir *in vitro* određen je procjenom virološkog odgovora na terapiju lijekom Kaletra u odnosu na početni virusni genotip i fenotip u 56 bolesnika koji prethodno nisu reagirali na terapiju s više inhibitora proteaze. EC₅₀ lopinavira prema 56 virusnih izolata izdvojenih na početku bila je 0,6 do 96 puta veća od EC₅₀ prema divljem tipu HIV-a. Nakon 48 tjedana terapije lijekom Kaletra, efavirenzom i nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, ≤ 400 kopija HIV RNK/ml plazme nađeno je, redom, u 93% (25/27), 73% (11/15), i 25% (2/8) bolesnika s <10 puta manjom, 10-40 puta manjom, i >40 puta manjom početnom osjetljivošću na lopinavir. Uz to, virološki je odgovor uočen u, redom, 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) bolesnika s 0 – 5, 6 – 7 i 8 – 10 gore navedenih mutacija proteaze HIV-a povezanih sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*. Budući da bolesnici dotad nisu primali ni lijek Kaletra ni efavirenz, odgovor se djelomice može pripisati i protuvirusnoj aktivnosti efavirena, osobito u bolesnika zaraženih virusom izrazito rezistentnim na lopinavir. U ispitivanju nije bilo kontrolne skupine bolesnika bez terapije lijekom Kaletra.

Križna rezistencija

Aktivnost ostalih inhibitora proteaze kod izoliranih sojeva koji su razvili pojačanu otpornost na lopinavir nakon terapije lijekom Kaletra u bolesnika koji su već uzimali inhibitore proteaze. Prisutnost križne rezistencije na druge inhibitore proteaze je analizirana u 18 izoliranih sojeva u bolesnika s ponovnim porastom broja virusa. Pokazana je evolucija rezistencije na lopinavir tijekom 3 ispitivanja faze II i jednog ispitivanja faze III primjene lijeka Kaletra u bolesnika koji su već uzimali inhibitore proteaze. Medijan povećanja IC₅₀ lopinavira za ovih 18 izoliranih sojeva na početku i nakon ponovnog porasta broja virusa bio je povećanje od 6,9 puta odnosno 63 puta u odnosu na divlji soj virusa. Izolirani sojevi kod ponovnog porasta broja virusa su, uglavnom, zadržali (ako su bili križno rezistentni na početku) ili razvili značajnu križnu rezistenciju na indinavir, sakvinavir i atazanavir. Umjerena sniženja aktivnosti amprenavira su primijećena s medijanom porasta IC₅₀ od 3,7 puta u sojeva izoliranih na početku do 8 puta u sojeva izoliranih nakon ponovnog porasta broja virusa. Izolirani sojevi zadržali su osjetljivost na tipranavir s medijanom porasta IC₅₀ od 1,9 puta u sojeva izoliranih na početku i 1,8 puta u sojeva izoliranih kod ponovnog porasta broja virusa u odnosu na divlje sojeve. Za detaljnije podatke o primjeni tipranavira, uključujući genotipske prediktore odgovora, u terapiji HIV-1 infekcija otpornih na lopinavir, pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za Aptivus.

Klinički rezultati

Učinci lijeka Kaletra (u kombinaciji s ostalim antiretrovirusnim lijekovima) na biološke biljege (razinu HIV RNK u plazmi i broj CD4+ T stanica) ispitivani su u kontroliranim ispitivanjima lijeka Kaletra u trajanju od 48 do 360 tjedana.

Primjena u odraslih

Bolesnici bez prethodne terapije antiretrovirusnim lijekovima

Studija M98-863 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje lijeka Kaletra (400/100 mg dvaput na dan) u usporedbi s nelfinavirom (750 mg triput na dan) plus stavudin i lamivudin u 653 bolesnika bez prethodne antiretrovirusne terapije. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T stanica je bila 259 stanica/mm³ (raspon 2 do 949 stanica/mm³) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNK u plazmi je bila 4,9 log₁₀ kopija/ml (raspon: 2,6 do 6,8 log₁₀ kopija/ml).

Tablica 1

Rezultati u 48. tjednu: studija M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNK < 400 kopija/ml*	75%	63%
HIV RNK < 50 kopija/ml*†	67%	52%
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	207	195

* analiza svih bolesnika koji su predviđeni za liječenje u ispitivanju (*intent to treat analysis*), u kojoj su bolesnici s nedostajućim vrijednostima smatrani kao virološki neuspjeh

† p < 0.001

113 bolesnika liječenih nelfinavirom i 74 bolesnika liječena lopinavirom/ritonavirovom imali su HIV RNK iznad 400 kopija/ml tijekom liječenja od 24 do 96 tjedna. Od prethodno navedenih, izolati 96 bolesnika liječenih nelfinavirom i 51 bolesnika liječenog lopinavirom/ritonavirovom mogli su se pojačati za testiranje rezistencije. Rezistencija na nelfinavir, definirana kao prisustvo D30N ili L90M mutacije u proteazi je zabilježena kod 41/96 (43%) bolesnika. Rezistencija na lopinavir, definirana kao prisustvo bilo koje primarne mutacije ili mutacije aktivnog mjesta u proteazi (vidjeti gore) je zabilježena kod 0/51 (0%) bolesnika. Nepostojanje rezistencije na lopinavir je potvrđeno fenotipskom analizom.

Održani virološki odgovor na lijek Kaletra (u kombinaciji s nukleozidnim/nukleotidnim inhibitorima reverzne transkriptaze) zabilježen je i u malom ispitivanju II. faze (M97-720), u kojem su bolesnici primali terapiju 360 tjedana. U početku studije ukupno je 100 bolesnika liječeno lijekom Kaletra (51 bolesnik primao je 400/100 mg dva puta dnevno, a 49 bolesnika primalo je 200/100 mg dva puta dnevno ili 400/200 mg dva puta dnevno). Između 48. i 72. tjedna svi bolesnici prešli su na otvorenu primjenu lijeka Kaletra 400/100 mg dva puta dnevno. 39 bolesnika (39%) je prekinulo ispitivanje uključujući 16 (16%) prekida zbog nuspojava od kojih je jedna povezana sa smrću. 61 bolesnik završio je studiju (35 bolesnika primalo je preporučenu dozu lijeka Kaletra od 400/100 mg dva puta dnevno tijekom cijelog ispitivanja).

Tablica 2

Rezultati u 360. tjednu: studija M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNK < 400 kopija/ml	61%
HIV RNK < 50 kopija/ml	59%
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	501

Kroz 360 tjedana liječenja, genotipska analiza virusnih izolata, koja je uspješno provedena u 19 od 28 bolesnika kod kojih je potvrđen HIV RNK iznad 400 kopija/ml otkrila je nepostojanje primarnih mutacija ili mutacija aktivnog mjesta u proteazi (amino kiseline na pozicijama 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ili fenotipsku rezistenciju inhibitora proteaze.

Bolesnici koji su već ranije primali antiretrovirusnu terapiju

M97-765 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje dviju doza lijeka Kaletra (400/100 mg i 400/200 mg dvaput na dan u oba slučaja) plus nevirapin (200 mg dvaput na dan) te dvaju nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze u 70 bolesnika koji su prethodno primali jedan inhibitor proteaze, ali ne i nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Na početku je ispitivanja medijan broja CD₄ stanica u plazmi iznosio 349 stanica/mm³ (raspon 72 do 807 stanica/mm³), a medijan HIV-1 RNK u plazmi 4,0 log₁₀ kopija/ml (raspon od 2,9 do 5,8 log₁₀ kopija/ml).

Tablica 3

Rezultati u 24. tjednu: studija M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
HIV RNK < 400 kopija/ml (ITT)*	75%
HIV RNK < 50 kopija/ml (ITT)*	58%
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	174

* analiza svih bolesnika koji su predviđeni za liječenje u ispitivanju (*intent to treat analysis*), u kojim su bolesnici s nedostajućim vrijednostima smatrani kao virološki neuspjeh

M98-957 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje dviju doza lijeka Kaletra (400/100 mg i 533/133 mg dvaput na dan u oba slučaja) plus efavirenz (600 mg jedanput na dan) i nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze u 57 bolesnika koji su ranije primali više inhibitora proteaze, ali ne i nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Između 24. i 48. tjedna bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala dozu od 400/100 mg prešli su na dozu od 533/133 mg. Na početku je ispitivanja medijan broja CD₄ stanica iznosio 220 stanica/mm³ (raspon 13 do 1030 stanica/mm³).

Tablica 4

Rezultati u 48. tjednu: studija M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
HIV RNK < 400 kopija/ml*	65%
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	94

* analiza svih bolesnika koji su predviđeni za liječenje u ispitivanju (*intent to treat analysis*), u kojim su bolesnici s nedostajućim vrijednostima smatrani kao virološki neuspjeh

Primjena u pedijatriji

M98-940 bilo je otvoreno ispitivanje lijeka Kaletra u tekućem obliku u 100 pedijatrijskih bolesnika, od kojih neki prethodno nisu primali antiretrovirusne lijekove (44 %), a neki jesu (56 %). Nijedan bolesnik nije prethodno primao nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine, od kojih je jedna primala 230 mg lopinavira/57,5 mg ritonavira po m², a druga 300 mg lopinavira/75 mg ritonavira po m². Bolesnici bez prethodne terapije primali su i nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Bolesnici koji su prethodno već bili liječeni, primali su nevirapin plus i do dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze. U svakog su bolesnika nakon 3 tjedna liječenja procijenjeni sigurnost, djelotvornost i farmakokinetički profil dvaju režima primjene. Potom su svi bolesnici nastavili primati dozu od 300/75 mg/m². Srednja dob bolesnika bila je 5 godina (raspon od 6 mjeseci do 12 godina), pri čemu je 14 bolesnika bilo mlađe od 2 godine, a njih 6 bilo je u dobi od jedne godine ili mlađe. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T stanica iznosila je na početku terapije 838 stanica/mm³, a srednja početna vrijednost broja kopija HIV-1 RNK iznosila je 4,7 log₁₀ kopija/ml.

Tablica 5

Rezultati u 48. tjednu: studija M98-940*		
	Bolesnici koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju (N=44)	Bolesnici koji su primali antiretrovirusnu terapiju (N=56)
HIV RNK < 400 kopija/ml	84%	75%
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	404	284

* analiza svih bolesnika koji su predviđeni za liječenje u ispitivanju (engl. *intent to treat analysis*), u kojoj su bolesnici s nedostajućim vrijednostima smatrani kao virološki neuspjeh

Ispitivanje P1030 bilo je otvoreno ispitivanje radi utvrđivanja doze u kojem su se ocjenjivali farmakokinetički profil, podnošljivost, sigurnost i djelotvornost Kaletra oralne otopine u dozi od 300 mg lopinavira/75 mg ritonavira po m² dvaput na dan plus 2 NRTI-ja u djece u dobi od ≥ 14 dana i < 6 mjeseci zaražene virusom HIV-1. Medijan (raspon) vrijednosti HIV-1 RNK pri uključivanju u ispitivanje iznosio je 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ kopija/ml, dok je medijan (raspon) postotka CD4+ T-stanica iznosio 41 (16-59).

Tablica 6

Rezultati u 24. tjednu: studija P1030		
	Dob: ≥ 14 dana i < 6 tjedana (N=10)	Dob: ≥ 6 tjedana i < 6 mjeseci (N=21)
HIV RNK < 400 kopija/ml*	70%	48%
Medijan promjene od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	- 1% (95% CI: -10; 18) (n=6)	+ 4% (95% CI: -1; 9) (n=19)

*udio ispitanika kojima je razina HIV-1 iznosila < 400 kopija/ml i koji su nastavili primati ispitivano liječenje

Ispitivanje P1060 bilo je randomizirano, kontrolirano ispitivanje nevirapina u odnosu na terapiju utemeljenu na lopinaviru/ritonaviru, provedeno u ispitanika u dobi od 2 do 36 mjeseci zaraženih virusom HIV-1 koji su tijekom trudnoće bili izloženi liječenju nevirapinom radi sprječavanja prijenosa infekcije s majke na dijete (kohorta I) i onih koji nisu bili izloženi takvom liječenju nevirapinom (kohorta II). Kombinacija lopinavir/ritonavir primjenjivala se dvaput na dan u dozi od 16/4 mg/kg u ispitanika u dobi od 2 mjeseca do < 6 mjeseci, u dozi od 12/3 mg/kg u ispitanika u dobi od ≥ 6 mjeseci i tjelesne težine < 15 kg, u dozi od 10/2,5 mg/kg u ispitanika u dobi od ≥ 6 mjeseci i tjelesne težine ≥ 15 kg i < 40 kg te u dozi od 400/100 mg u ispitanika tjelesne težine ≥ 40 kg. Režim utemeljen na nevirapinu primjenjivao se u dozi od 160 do 200 mg/m² jedanput na dan tijekom 14 dana, a zatim u dozi od 160 do 200 mg/m² svakih 12 sati. Obje liječene skupine primale su i zidovudin u dozi od 180 mg/m² svakih 12 sati te lamivudin u dozi od 4 mg/kg svakih 12 sati. Medijan praćenja iznosio je 48 tjedana u kohorti I te 72 tjedna u kohorti II. Medijan dobi pri uključivanju u ispitivanje iznosio je 0,7 godina, medijan broja CD4 T-stanica 1147 stanica/mm³, medijan postotka CD4 T-stanica 19%, a medijan razine HIV-1 RNK > 750 000 kopija/ml. Među 13 ispitanika iz skupine liječene lopinavirom/ritonavirirom koji su doživjeli virološki neuspjeh i za koje su bili dostupni podaci o rezistenciji nije utvrđena rezistencija na lopinavir/ritonavir.

Tablica 7

Rezultati u 24. tjednu: studija P1060				
	Kohorta I		Kohorta II	
	lopinavir/ritonavir (N=82)	nevirapin (N=82)	lopinavir/ritonavir (N=140)	nevirapin (N=147)
Virološki neuspjeh*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

*Definira se kao potvrđena plazmatska razina HIV-1 RNK > 400 kopija/ml u 24. tjednu ili ponovni porast broja virusa na > 4000 kopija/ml nakon 24. tjedna. Ukupna stopa neuspjeha koja objedinjuje razlike između liječenja u različitim dobnim kategorijama, ponderirana prema preciznosti procjene unutar svake dobne kategorije
 $p = 0,015$ (kohorta I); $p < 0,001$ (kohorta II)

Ispitivanje CHER bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje u kojem su se uspoređivale tri terapijske strategije (odgođeno liječenje, rano liječenje tijekom 40 tjedana ili rano liječenje tijekom 96 tjedana) u djece perinatalno zaražene virusom HIV-1. Režim liječenja obuhvaćao je zidovudin plus lamivudin plus 300 mg lopinavira/75 mg ritonavira po m² dvaput na dan do 6. mjeseca života, nakon čega se primjenjivalo 230 mg lopinavira/57,5 mg ritonavira po m² dvaput na dan. Nije prijavljen nijedan slučaj neuspjeha zbog toksičnosti koja ograničava liječenje.

Tablica 8

Omjer hazarda za smrt ili neuspjeh terapije prve linije u odnosu na odgođenu antiretrovirusnu terapiju: studija CHER		
	Skupina liječena tijekom 40 tjedana (N=13)	Skupina liječena tijekom 96 tjedana (N=13)
Omjer hazarda za smrt ili neuspjeh terapije*	0,319	0,332

*Neuspjeh se definirao kao klinička ili imunološka progresija bolesti, virološki neuspjeh ili toksičnost antiretrovirusne terapije koja je ograničila režim liječenja
 $p = 0,0005$ (skupina liječena tijekom 40 tjedana); $p < 0,0008$ (skupina liječena tijekom 96 tjedana)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lopinavira, primijenjenog u kombinaciji s ritonavinom, ocijenjena su u zdravih odraslih dragovoljaca i bolesnika zaraženih HIV-om; između dviju skupina nije uočena znatnija razlika. Lopinavir se gotovo posve metabolizira putem CYP3A. Ritonavir inhibira metabolizam lopinavira, čime povećava razinu lopinavira u plazmi. Ispitivanja su pokazala da se u bolesnika zaraženih HIV-om pri primjeni lijeka Kaletra u dozi od 400/100 mg dvaput na dan postižu, u stanju dinamičke ravnoteže, srednje vrijednosti plazmatske koncentracije lopinavira 15-20 puta veće od koncentracija ritonavira. Koncentracije ritonavira u plazmi su manje od 7 % od onih koje se postižu pri dozi ritonavira od 600 mg dvaput na dan. Antivirusni EC₅₀ lopinavira oko 10 puta je manja od one ritonavira *in vitro*. Stoga Kaletra djeluje antivirusno zahvaljujući lopinaviru.

Apsorpcija

Pri uzimanju lijeka Kaletra u dozi od 400/100 mg dvaput na dan tijekom 2 tjedna, bez ograničenja uzimanja hrane, vršna je koncentracija lopinavira u plazmi (C_{max}) postignuta oko 4 sata nakon uzimanja, a iznosila je 12,3 ± 5,4 µg/ml (srednja vrijednost ± SD). Srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, prije jutarnje doze, iznosila je 8,1 ± 5,7 µg/ml. AUC lopinavira pri doziranju u razmacima po 12 sati iznosila je 113,2 ± 60,5 µg•h/ml. Apsolutna

bioraspoloživost lopinavira, primijenjenog s ritonaviroom u kombiniranom pripravku, u čovjeka još nije određena.

Utjecaji hrane na apsorpciju nakon peroralne primjene

Pokazalo se da su Kaletra meke kapsule i oralna otopina bioekvivalentne u uvjetima kada osoba nije natašte (hrana s umjerenim sadržajem masti). Uzimanjem Kaletra mekih kapsula u jednokratnoj dozi od 400/100 mg uz obrok s umjerenim sadržajem masti (500 – 682 kcal, 22,7 – 25,1% iz masnoća) AUC je porastao u prosjeku za 48%, a C_{max} za 23% u odnosu na jednaku dozu uzetu natašte. Pri uzimanju Kaletra oralne otopine odgovarajući porast vrijednosti AUC odnosno C_{max} lopinavira iznosio je, redom, 80% i 54%. Pri uzimanju lijeka Kaletra uz obrok s visokim sadržajem masti (872 kcal, 55,8% iz masnoća) AUC i C_{max} lopinavira povećali su se, redom, za 96% i 43% pri uzimanju mekih kapsula, a za 130% i 56% pri uzimanju oralne otopine. Kako bi se povećala bioraspoloživost i smanjila biološka varijabilnost, lijek Kaletra treba uzimati s hranom.

Distribucija

U stanju dinamičke ravnoteže, oko 98 – 99% lopinavira vezano je na serumske proteine. Lopinavir se veže i na alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG) i na albumin, no ima veći afinitet za AAG. U stanju dinamičke ravnoteže, vezanje lopinavira za proteine ostaje konstantno u rasponu koncentracija koje se postižu pri uzimanju lijeka Kaletra u dozi od 400/100 mg dvaput na dan, i slično je između zdravih dragovoljaca i bolesnika s HIV-om.

Biotransformacija

In vitro pokusi s ljudskim mikrosomima iz jetre pokazuju da se lopinavir metabolizira prvenstveno oksidacijskim metabolizmom. Lopinavir se ekstenzivno metabolizira sustavom citokroma P450 iz jetre i to gotovo isključivo putem izoenzima CYP3A. Ritonavir je snažan inhibitor CYP3A, koji koči metabolizam lopinavira i stoga povisuje razinu lopinavira u plazmi. Ispitivanje provedeno u ljudi s ^{14}C -lopinavirom pokazalo je da je 89% radioaktivnosti izmjerene u plazmi nakon jednokratne doze lijeka Kaletra od 400/100 mg pripadalo nepromijenjenom lijeku. U čovjeka je otkriveno najmanje 13 metabolita koji su proizvod oksidacijskog metabolizma lopinavira. Epimerni par 4-okso- i 4-hidroksimetabolita glavni su metaboliti s antivirusnim djelovanjem, no njihov je udio u ukupno izmjerenoj radioaktivnosti u plazmi bio neznatan. Pokazalo se da ritonavir inducira metaboličke enzime, čime inducira i svoj vlastiti metabolizam, a vjerojatno i metabolizam lopinavira. Pri višekratnom doziranju koncentracije lopinavira prije davanja sljedeće doze se s vremenom smanjuju i stabiliziraju nakon otprilike 10 dana do 2 tjedna.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze od 400/100 mg ^{14}C -lopinavira/ritonavira, oko $10,4 \pm 2,3\%$ primijenjene doze ^{14}C -lopinavira nađeno je u urinu, a oko $82,6 \pm 2,5\%$ u fecesu. U nepromijenjenu se obliku u urin izlučilo oko 2,2 %, a u feces oko 19,8 % lopinavira. Nakon višekratnog se doziranja u nepromijenjenu obliku u urin izlučilo manje od 3 % lopinavira. Efektivno poluvrijeme lopinavira (od najviše do najniže koncentracije), pri doziranju u razmacima po 12 sati, iznosilo je u prosjeku 5-6 sati, a prividni klirens lopinavira nakon peroralno uzete doze (CL/F) iznosio je 6 do 7 l/h.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici

Podaci iz kliničkih ispitivanja u djece mlađe od 2 godine uključuju farmakokinetiku lijeka Kaletra u dozi od 300/75 mg/m² dvaput na dan, koja se ispitala u ukupno 31 pedijatrijskog bolesnika u dobi od 14 dana do 6 mjeseci. Farmakokinetika lijeka Kaletra u dozi od 300/75 mg/m² dvaput na dan u kombinaciji s nevirapinom te u dozi od 230/57,5 mg/m² dvaput na dan bez drugih lijekova ispitala se u ukupno 53 pedijatrijska bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Srednje vrijednosti (SD) u tim ispitivanjima navedene su u sljedećoj tablici. Pri režimu liječenja dozom od 230/57,5 mg/m² dvaput na dan bez nevirapina i pri režimu liječenja dozom od 300/75 mg/m² dvaput na dan s nevirapinom, koncentracije lopinavira u plazmi bile su slične onima u odraslih bolesnika koji su primali režim liječenja dozom od 400/100 mg dvaput na dan bez nevirapina.

C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Kohorta u dobi od ≥ 14 dana do < 6 tjedana (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Kohorta u dobi od ≥ 6 tjedana do < 6 mjeseci (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Kohorta u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 12 godina (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
Odrasli^c		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

- Režim liječenja Kaletra oralnom otopinom u dozi od 230/57,5 mg/m² dvaput na dan bez nevirapina
- Režim liječenja Kaletra oralnom otopinom u dozi od 300/75 mg/m² dvaput na dan u kombinaciji s nevirapinom
- Kaletra filmom obložene tablete u dozi od 400/100 mg dvaput na dan u stanju dinamičke ravnoteže

Spol, rasa i dob

Farmakokinetika lijeka Kaletra u starijih ljudi nije ispitana. U odraslih bolesnika nisu uočene razlike u farmakokinetici s obzirom na dob ni s obzirom na spol. Nisu uočene ni razlike u farmakokinetici s obzirom na rasu.

Insuficijencija bubrega

Farmakokinetika lijeka Kaletra u bolesnika s insuficijencijom bubrega nije ispitana; ali, budući da je bubrežni klirens lopinavira zanemarivo malen, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa lopinavira.

Insuficijencija jetre

Farmakokinetički pokazatelji lopinavira u stanju dinamičke ravnoteže, u ispitivanju pri višekratnim dozama lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dvaput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om, s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, uspoređeni su s onima u bolesnika zaraženih HIV-om u kojih je funkcija jetre bila uredna. Uočen je ograničeni porast ukupnih koncentracija lopinavira od oko 30 %, no ne očekuje se da bi to moglo biti od kliničkog značaja (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanjem toksičnosti višekratnih doza u glodavaca i pasa pokazalo se da su glavni ciljni organi jetra, bubrezi, štitnjača, slezena i eritrociti u cirkulaciji. Promjene u jetri uputile su na oteknuće stanica praćeno fokalnom degeneracijom. Dok je izloženost koja je izazvala te promjene bila usporediva s kliničkom izloženošću u ljudi ili je bila manja, doze su u životinja bile više od šest puta veće od preporučenih kliničkih doza. Blaga degeneracija bubrežnih kanalića uočena je u miševa u kojih je izloženost bila najmanje dvostruko veća od one preporučene u ljudi; ni u štakora ni u pasa nije bilo učinaka na bubrege. Snižena razina serumskog tiroksina prouzročila je pojačano oslobađanje TSH, čija je posljedica bila hipertrofija folikularnih stanica štitnjače u štakora. Te su promjene bile reverzibilne i stanje se normaliziralo nakon obustave davanja djelatne tvari, a u miševa i pasa te se promjene nisu javile. U štakora, no ne i u miševa i pasa, uočene su anizocitoza i poikilocitoza negativne na Coombsov test. U štakora, ali ne i u drugih vrsta, uočena je povećana slezena praćena histiocitomom. Razina serumskog kolesterola bila je povišena u glodavaca, no ne i u pasa, dok je razina triglicerida bila povišena samo u miševa.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da su lopinavir/ritonavir pri najvećim koncentracijama inhibirali klonirane kalijeve kanale ljudskog srca (HERG) za 30 %, a te su koncentracije bile 7 puta veće od ukupnih koncentracija lopinavira i 15 puta veće od vršnih koncentracija lopinavira, koje se postižu u plazmi ljudi pri najvećim preporučenim terapijskim dozama. Nasuprot tome, lopinavir/ritonavir u tim sličnim koncentracijama nisu odgodili repolarizaciju Purkinjeovih vlakana iz psećeg srca. Lopinavir/ritonavir u manjim koncentracijama nisu izazvali znatniju blokadu struje kalija (HERG). Ispitivanja distribucije u tkivima, provedena u štakora, nisu uputila na znatnije zadržavanje lijeka u

srcu; AUC u srcu nakon 72 sata bio je otprilike 50 % od AUC-a izmjerenog u plazmi. Stoga ima razloga očekivati da razine lopinavira u srcu neće biti znatno više od onih u plazmi.

U pasa su uočeni izraženi U-valovi na elektrokardiogramu, povezani s produženim PR-intervalom, te bradikardijom. Drži se da su ti učinci bili prouzročeni poremećenom ravnotežom elektrolita.

Klinički značaj tih pretkliničkih podataka nije poznat, no ne mogu se isključiti mogući kardijalni učinci ovog lijeka u čovjeka (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

U štakora je, pri dozama koje izazivaju materinsku toksičnost, uočena embriofetotoksičnost (pobačaj, smanjena životnost ploda, smanjena tjelesna težina ploda, povećana učestalost promjena skeleta) i toksičnost tijekom postnatalnog razvoja (smanjeno preživljenje mladunčadi). Sistemska izloženost lopinaviru/ritonaviru pri dozama koje su izazvale materinsku i razvojnu toksičnost, bila je manja od one koja se pri terapijskim dozama očekuje u ljudi.

U dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti lopinavira/ritonavira u miševa uočena je indukcija tumora jetre, koja nije bila ni genotoksična ni mitogena, i općenito se drži da nema mnogo veze s rizikom u ljudi. U ispitivanjima kancerogenosti u štakora nisu nađeni dokazi o tumorogenosti. Serija *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, uključujući i Amesov bakterijski test reverzne mutacije, test mišjeg limfoma, test mišjih mikronukleusa i test kromosomskih aberacija ljudskih limfocita, nije pokazala mutagenost niti klastogenost lopinavira/ritonavira.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj oralne otopine:

etanol (42,4% *V/V*)

kukuruzni sirup bogat fruktozom

propilenglikol (15,3% *m/V*)

pročišćena voda

glicerol

povidon

okus Magnasweet 110 (mješavina monoamonijevog glicerizinata i glicerola)

okus vanilije (sadrži p-hidroksibenzoatnu kiselinu, p-hidroksibenzaldehid, vanilinsku kiselinu, vanilin, heliotropin, etilvanilin)

polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje

okus Cotton candy (sadrži etilmaltol, etilvanilin, acetoin, dihidrokumarin, propilenglikol)

acesulfamkalij

saharinnatrij

natrijev klorid

eterično ulje paprene metvice

natrijev citrat

citratna kiselina

levomentol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Čuvanje lijeka u primjeni: Ako je izvan hladnjaka, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C, a lijek koji se ne potroši za 42 dana (6 tjedana) mora se zbrinuti. Preporučuje se na pakiranje napisati datum kada je lijek izvađen iz hladnjaka.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kaletra oralna otopina dolazi u višedoznim polietilentereftaltnim (PET) bocama boje jantara od 60 ml.

Kaletra oralna otopina dostupna je u dvije veličine pakiranja:

- 120 ml (2 boce x 60 ml) i 2 x 2 ml štrcaljke s gradacijom po 0,1 ml
Za volumene do 2 ml. Za veće volumene dostupno je alternativno pakiranje.
- 300 ml (5 boca x 60 ml) i 5 x 5 ml štrcaljki s gradacijom po 0,1 ml
Za volumene veće od 2 ml. Za manje volumene dostupno je alternativno pakiranje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. ožujka 2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. ožujka 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira, kao farmakokinetičkog pojačivača.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Crvena, s utisnutim [logotipom Abbotta] i oznakom "AL".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kaletra je indicirana za liječenje odraslih, adolescenata i djece starije od 2 godine inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV-1), u kombinaciji s ostalim antiretrovirusnim lijekovima.

Izbor lijeka Kaletra za liječenje osoba s HIV-1 infekcijom, koje su prethodno primale inhibitor proteaze, mora se zasnivati na provjeri individualne virusne rezistencije i povijesti liječenja bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Kaletra smiju propisivati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcija.

Kaletra tablete moraju se progutati cijele, ne smiju se žvakati, lomiti ili drobiti.

Doziranje

Odrasli i adolescenti

Uobičajena preporučena doza Kaletra tableta je 400/100 mg (dvije tablete od 200/50 mg) koja se daje dva puta dnevno s ili bez hrane. U odraslih bolesnika u kojih se doziranje jednom dnevno smatra nužnim za liječenje bolesnika, Kaletra tablete se mogu primijeniti u dozi od 800/200 mg (odnosno četiri tablete od 200/50 mg) jednom dnevno s ili bez hrane. Jednodnevni režim doziranja mora biti ograničen na odrasle bolesnike koji imaju vrlo malo mutacija povezanih s inhibitorom proteaze (PI) (t.j. manje od 3 IP mutacije u skladu s rezultatima kliničkog ispitivanja, vidjeti dio 5.1 za potpuni opis populacije) te se mora voditi računa o riziku smanjene održivosti supresije virusa (vidjeti dio 5.1) i višem riziku od dijareje (vidjeti dio 4.8) u usporedbi s preporučenim standardnim režimom davanja lijeka dva puta dnevno. Bolesnicima s otežanim gutanjem dostupna je oralna otopina. Provjerite sažetak opisa svojstava lijeka Kaletra oralne otopine za upute o doziranju oralne otopine.

Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od 2 godine i starija)

Doza za odrasle (400/100 mg dva puta dnevno) može se dati djeci od 40 kg ili više ili s površinom tijela (PT)* većom od 1,4 m². Za djecu lakšu od 40 kg i površine tijela od 0,5 do 1,4 m² koja mogu progutati tabletu, koristite sažetak opisa svojstava lijeka za Kaletra tablete 100 mg/25 mg. Za djecu koja ne mogu gutati tablete koristite sažetak opisa svojstava lijeka za Kaletra oralnu otopinu. Na

temelju trenutno dostupnih podataka, Kaletra se ne smije dozirati jednom dnevno kod pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

* Površina tijela može se izračunati sljedećom formulom:

$$PT (m^2) = \sqrt{(Visina (cm) \times Težina (kg) / 3600)}$$

Djeca mlađa od 2 godine

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kaletra u djece mlađe od dvije godine nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Istodobna primjena drugih lijekova: Efavirenz ili nevirapin

Sljedeća tablica sadrži smjernice za doziranje Kaletra tableta, korištenih u djece u kombinaciji s efavirenzom ili nevirapinom, temeljeno na površini tijela.

Smjernice za pedijatrijsko doziranje s istodobnom primjenom efavirenta ili nevirapina	
Površina tijela (m ²)	Preporučena doza lopinavira/ritonavira (mg) dva puta na dan. Odgovarajuća doza se može postići s dvije dostupne jačine Kaletra tableta: 100/25 mg i 200/50 mg.*
≥ 0,5 do < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 do < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 do < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Kaletra tablete se ne smiju žvakati, lomiti ili drobiti.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika zaraženih HIV-om, s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, uočena je 30% veća izloženost lopinaviru, no ne očekuje se da bi to bilo klinički značajno (vidjeti dio 5.2). Nema podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Kaletra se tim bolesnicima ne smije davati (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom da je bubrežni klirens lopinavira i ritonavira zanemariv, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega se ne očekuju povišene koncentracije u plazmi. Lopinavir i ritonavir se velikim dijelom vežu za proteine te je malo vjerojatno da će se u značajnoj mjeri ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Trudnoća i poslijeporođajno razdoblje

- Nije potrebna prilagodba doze lopinavira/ritonavira tijekom trudnoće i poslijeporođajnog razdoblja.
- Kod trudnica se primjena lopinavira/ritonavira jednom dnevno ne preporučuje zbog nedostatka farmakokinetičkih i kliničkih podataka.

Način primjene

Kaletra tablete se primjenjuju peroralno i moraju se progutati čitave te se ne smiju žvakati, lomiti ili drobiti. Kaletra tablete se mogu uzeti s ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška jetrena insuficijencija.

Kaletra sadrži lopinavir i ritonavir, a oba su inhibitori P450 izoforme CYP3A. Kaletra se ne smije davati istodobno s lijekovima čiji je klirens značajno ovisan o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima. Ti lijekovi uključuju:

Skupina lijekova	Lijek unutar skupine	Objašnjenje
Povišenje razina istodobno uzimanih lijekova		
Alfa ₁ -adrenoreceptor antagonisti	Alfuzosin	Povišena koncentracija alfuzosina u plazmi koja može dovesti do teške hipotenzije. Istodobna primjena s alfuzosinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
Antianginici	Ranolazin	Povišena koncentracija ranolazina u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
Antiaritmici	Amiodaron, dronedaron	Povišena koncentracija amiodarona i dronedarona u plazmi. Time je povišen rizik od aritmija ili ostalih ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.5).
Antibiotici	Fusidatna kiselina	Povišena koncentracija fusidatne kiseline u plazmi. Istodobna primjena s fusidatnom kiselinom je kontraindicirana kod dermatoloških infekcija (vidjeti dio 4.5).
Protutumorski lijekovi	Neratinib	Povišena koncentracija neratiniba u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Venetoklaks	Povišena koncentracija venetoklaksa u plazmi. Povišen rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi za giht	Kolhicin	Povišena koncentracija kolhicina u plazmi. Moguće ozbiljne i/ili po život opasne reakcije u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Antihistaminici	Astemizol, terfenadin	Povišena koncentracija astemizola i terfenadina u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih ovim tvarima (vidjeti dio 4.5).
Antipsihotici/ neuroleptici	Lurasidon	Povišena koncentracija lurasidona u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Pimozid	Povišena koncentracija pimozida u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih hematoloških poremećaja i ostalih ozbiljnih nuspojava uzrokovanih ovom tvari (vidjeti dio 4.5).
	Kvetiapin	Povišena koncentracija kvetiapina u plazmi što može dovesti do kome. Istodobna primjena s kvetiapienom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
Ergot alkaloidi	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povišena koncentracija derivata ergota u plazmi koja vodi do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet	Cisaprid	Povišena koncentracija cisaprida u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih ovom tvari (vidjeti dio 4.5).

Direktno djelujući antiviroci za liječenje virusa hepatitisa C	Elbasvir/grazoprevir	Povišen rizik od porasta vrijednosti alanin transaminaze (ALT) (vidjeti dio 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir /ritonavir u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega	Povišena koncentracija paritaprevira u plazmi; time je povišen rizik od porasta vrijednosti alanin transaminaze (ALT) (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi koji modificiraju lipide		
Inhibitori HMG Co-A reduktaze	Lovastatin, simvastatin	Povišena koncentracija lovastatina i simvastatina u plazmi; time je povišen rizik od miopatije, uključujući rhabdomiolizu (vidjeti dio 4.5).
Inhibitor mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (engl. <i>microsomal triglyceride transfer protein</i> , MTTP)	Lomitapid	Povišene koncentracije lomitapida u plazmi (vidjeti dio 4.5).
Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)	Avanafil	Povišena koncentracija avanafila u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran kada se koristi samo za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH). Povišena koncentracija sildenafilu u plazmi. Time je povećana mogućnost pojave štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (koje uključuju hipotenziju i sinkopu). Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 za istodobnu primjenu sildenafilu kod bolesnika s erektilnom disfunkcijom.
	Vardenafil	Povišena koncentracija vardenafila u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Sedativi/hipnotici	Oralni midazolam, triazolam	Povišena koncentracija oralnog midazolama i triazolama u plazmi. Time je povišen rizik od ekstremne sedacije i respiratorne depresije uzrokovane ovim tvarima. Za oprez pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5.
Smanjenje razina lijeka lopinavir/ritonavir		
Biljni lijekovi	Gospina trava	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>) ne smiju se uzimati za vrijeme primjene lopinavira i ritonavira zbog rizika od smanjenja koncentracije lopinavira i ritonavira u plazmi, a time i slabljenja njihovih kliničkih učinaka (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s pratećim bolestima

Oštećenje jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kaletra u bolesnika sa znatnim podležećim poremećajima funkcije jetre nisu ustanovljene. Kaletra je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C, koji primaju kombiniranu terapiju antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su povećanom riziku od teških i za život opasnih jetrenih

nuspojava. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, valja pogledati odgovarajuće upute o uporabi tih lijekova.

U bolesnika s već postojećom disfunkcijom jetre, uključivši kronični hepatitis, učestaliji su poremećaji funkcije jetre za vrijeme kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima, te bolesnike se mora pratiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Jave li se u tih bolesnika znaci pogoršanja bolesti jetre, valja razmotriti prekid ili ukidanje terapije.

Povišene transaminaze s ili bez povišenih razina bilirubina su zabilježene kod pojedinaca zaraženih samo HIV-om 1 i kod onih liječenih profilaktički nakon izloženosti već od 7. dana nakon započinjanja lopinavira/ritonavira zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. U nekim slučajevima disfunkcija jetre je bila ozbiljna.

Odgovarajuće laboratorijsko testiranje treba biti provedeno prije započinjanja liječenja lopinavirom/ritonavirirom te je tijekom liječenja potrebno pomno praćenje.

Oštećenje bubrega

Budući da je izlučivanje lopinavira i ritonavira kroz bubrege zanemarivo, u bolesnika s oštećenjem bubrega ne očekuje se povišenje koncentracije lijeka u plazmi. Budući da se lopinavir i ritonavir značajno vezuju na proteine, malo je vjerojatno da bi se znatnije mogli ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Hemofilija

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaze zabilježeno je pojačano krvarenje, uključujući spontano stvaranje kožnih hematoma i hemartroze. Neki bolesnici su dodatno primali faktor VIII. U više od polovice zabilježenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno započeto ako je došlo do prekida. Posumnjalo se na uzročno-posljedičnu vezu, premda mehanizam djelovanja nije rasvijetljen. Stoga se bolesnike s hemofilijom mora obavijestiti da postoji mogućnost pojačanog krvarenja.

Pankreatitis

Kod bolesnika liječenih lijekom Kaletra, uključujući i one koji su oboljeli od hipertrigliceridemije, zabilježena je pojava pankreatitisa. U većini slučajeva ti su bolesnici već bolovali od pankreatitisa i/ili su istodobno primali druge lijekove koji mogu prouzročiti pankreatitis. Izrazito povišena razina triglicerida čimbenik je rizika od pankreatitisa. U bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću može postojati rizik od povišene razine triglicerida i od pankreatitisa.

Mogućnost pankreatitisa mora se uzeti u obzir ako se pojave klinički simptomi (mučnina, povraćanje ili bolovi u trbuhu), odnosno zapaze promjene laboratorijskih pretraga (npr. povišenje serumskih razina lipaze ili amilaze) koje ukazuju na pankreatitis. Bolesnike s takvim znakovima i simptomima mora se pregledati, a liječenje lijekom Kaletra obustaviti ako se potvrdi dijagnoza pankreatitisa (vidjeti dio 4.8).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika zaraženih HIV-om i s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombinirane terapije antivirusnim lijekovima (CART, engl. *combination antiretroviral therapy*), može nastupiti upalna reakcija na asimptomatski ili rezidualni oportunistički patogen i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršati simptome. U tipičnom su slučaju takve reakcije uočene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja CART-a. Mjerodavni su primjeri retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i upala pluća prouzročena s *Pneumocystis jirovecii*. Mora se evaluirati svaki simptom upale i po potrebi uvesti terapiju.

Prijavljena je pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) u slučajevima imunološke rekonstitucije. Međutim, zabilježeno vrijeme do njihove pojave je vrlo varijabilno, a mogu se pojaviti i mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija ove bolesti multifaktorijalna (uključujući upotrebu kortikosteroida, korištenje alkohola, jaku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase) zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika koji imaju uznapredovalu HIV bolest i/ili su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (CART) kroz duži vremenski period. Bolesnike se mora savjetovati da potraže liječnički savjet ukoliko osjete bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće u kretanju.

Produljenje PR intervala

Pokazalo se da lopinavir/ritonavir uzrokuje umjerenu asimptomatsku prolongaciju PR intervala u nekih zdravih odraslih osoba. U bolesnika koji su uzimali lopinavir/ritonavir zabilježeni su rijetki slučajevi AV bloka drugog i trećeg stupnja u bolesnika s podležecom strukturalnom bolesti srca i prethodno prisutnim poremećajem sustava provođenja impulsa u srcu ili u bolesnika koji su uzimali lijekove za koje je poznato da izazivaju prolongaciju PR intervala (poput verapamila ili atazanavira). Lijek Kaletra se mora primjenjivati oprezno u tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza o povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi dane su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Interakcije s lijekovima

Kaletra sadrži lopinavir i ritonavir, a oba su inhibitori P450 izoforme CYP3A. Kaletra će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A. Zbog povišenih koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova može se pojačati ili produžiti njihov terapijski učinak te pojačati nuspojave i produžiti njihovo trajanje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Snažni inhibitori CYP3A4 poput inhibitora proteaza mogu povisiti izloženost bedakilinu što može potencijalno dovesti do povećanog rizika od nuspojava uzrokovanih bedakilinom. Stoga se mora izbjegavati kombinacija bedakilina i lopinavira/ritonavira. Međutim, ukoliko korist nadmašuje rizik, prilikom istodobne primjene bedakilina s lopinavirom/ritonavikom potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.5 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).

Istodobna primjena delamanida sa snažnim inhibitorom CYP3A (poput lopinavira/ritonavira) može povisiti izloženost metabolitu delamanida, koji je povezan s produljenjem QTc intervala. Stoga, ukoliko se istodobna primjena delamanida i lopinavira/ritonavira smatra nužnom, preporučuje se vrlo učestalo praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.5 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).

U bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A poput ritonavira zabilježene su po život opasne i fatalne interakcije lijekova. Istodobna primjena s kolhicinom je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kombinacija lijeka Kaletra sa:

- tadalafilom, indiciranim za liječenje plućne arterijske hipertenzije, se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- riocigvatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- vorapaksarom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- fusidatnom kiselinom kod osteoartikularne infekcije se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- salmeterolom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- rivaroksabanom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka Kaletra s atorvastatinom se ne preporučuje. Ako se utvrdi da je primjena atorvastatina stvarno nužna, mora se primijeniti najniža moguća doza uz pažljivo nadziranje sigurnosti. Oprez je također nužan te se mora razmotriti smanjenje doze ako se Kaletra daje istodobno

s rosuvastatinom. Ako je indicirano davanje inhibitora reduktaze HMG-CoA, preporučuju se pravastatin ili fluvastatin (vidjeti dio 4.5).

PDE5 inhibitori

Potreban je poseban oprez prilikom propisivanja sildenafilila ili tadalafilila za liječenje erektilne disfunkcije kod bolesnika koji uzimaju lijek Kaletra. Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Kaletra s ovim lijekovima znatno povećati njihove koncentracije, što može rezultirati pratećim štetnim događajima kao što su hipotenzija, sinkopa, promjene vida i produžena erekcija (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena avanafila ili vardenafila s lopinavirom/ritonavirovom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena sildenafilila propisanog zbog liječenja plućne arterijske hipertenzije zajedno s lijekom Kaletra je također kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Nužan je osobit oprez kada se propisuju Kaletra i lijekovi za koje se zna da produžuju QT-interval kao što su: klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Štoviše, Kaletra može povisiti koncentracije tih istodobno primijenjenih lijekova, zbog čega se može povećati i učestalost srčanih nuspojava povezanih s tim lijekovima. Prijavljena je pojava srčanih nuspojava pri davanju lijeka Kaletra u pretkliničkim ispitivanjima; stoga se moguće srčane nuspojave lijeka Kaletra zasad ne mogu isključiti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Ne preporučuje se istovremeno davanje lijeka Kaletra s rifampicinom. Rifampicin u kombinaciji s lijekom Kaletra može značajno sniziti koncentracije lopinavira i tako znatno smanjiti njegov terapijski učinak. Zadovoljavajuća izloženost lopinaviru/ritonaviru može se postići uzimanjem većih doza lijeka Kaletra, no to je povezano s povećanim rizikom od jetrene i gastrointestinalne toksičnosti. Zbog toga se istodobna primjena lopinavira/ritonavira i rifampicina mora izbjegavati ukoliko nije neophodna (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i flutikazona ni drugih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem CYP3A4, kao što su budezonid i triamcinolon, osim ako očekivana korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

Ostalo

Kaletra nije lijek za infekciju HIV-om ili AIDS. Osobe koje uzimaju lijek Kaletra svejedno mogu razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću i AIDS-om.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kaletra sadrži lopinavir i ritonavir koji su oba inhibitori P450 izoforme CYP3A *in vitro*. Istodobna primjena lijeka Kaletra i lijekova koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A može izazvati povišenje koncentracija drugog lijeka u plazmi te tako pojačati ili produžiti njihovo djelovanje i nuspojave. Kaletra pri klinički značajnim koncentracijama ne inhibira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ni CYP1A2 (vidjeti dio 4.3).

Utvrđeno je da Kaletra *in vivo* inducira vlastiti metabolizam i povećava biotransformaciju nekih lijekova koji se metaboliziraju putem enzima citokroma P450 (uključujući CYP2C9 i CYP2C19) i putem glukuronidacije. To može dovesti do sniženih koncentracija u plazmi i mogućeg smanjenja učinkovitosti lijekova koji se uzimaju istodobno s lijekom Kaletra.

Lijekovi koji su kontraindicirani zbog očekivanog stupnja interakcije i mogućnosti izazivanja ozbiljnih nuspojava, navedeni su u dijelu 4.3.

Sve studije interakcija lijeka Kaletra, ukoliko nije drugačije naznačeno, provedene su koristeći Kaletra kapsule, koje pružaju za oko 20% manju izloženost lopinaviru nego 200/50 mg tablete.

Poznate i teoretski moguće interakcije s odabranim antiretroviroticima i lijekovima koji nisu antiretrovirolici navedene su u tablici niže. Ovaj popis interakcija nije sveobuhvatan i ne uključuje sve moguće interakcije. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava pojedinog lijeka.

Tablica interakcija

U tablici su navedene interakcije između lijeka Kaletra i istodobno primijenjenih lijekova (povišenje je označeno strelicom „↑“, sniženje strelicom „↓“, bez promjene strelicom „↔“, doziranje jedanput na dan oznakom „QD“, dvaput na dan oznakom „BID“, a triput na dan oznakom „TID“).

Ako nije navedeno drugačije, u ispitivanjima čiji su rezultati potanko prikazani u nastavku, davala se preporučena doza lopinavira/ritonavira (tj. 400/100 mg dvaput na dan).

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C _{max} , C _{min} Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra
Antiretrovirolici		
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI; engl. nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: koncentracije mogu biti smanjene zbog pojačane glukuronidacije izazvane lopinavirom/ritonavirirom.	Klinički značaj smanjenih koncentracija abakavira i zidovudina nije poznat.
Tenofovirdizoproksil-fumarat (DF), 300 mg QD (što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze. Veće koncentracije tenofovira mogu pojačati štetne događaje vezane uz tenofovir, uključujući poremećaje bubrega.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI; engl. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Kada se daje istodobno s efavirenzom, dozu lijeka Kaletra u tabletama mora se povećati na 500/125 mg dvaput na dan.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (u odnosu na 400/100 mg BID primijenjen sam)	U kombinaciji s efavirenzom Kaletra se ne smije davati jednom dnevno.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Kada se daje istodobno s nevirapinom, doza lijeka Kaletra u tabletama mora se povećati na 500/125 mg dvaput na dan. U kombinaciji s nevirapinom Kaletra se ne smije davati jednom dnevno.

Etravirin (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inhibicija CYP3A enzima)	Istodobna primjena lijeka Kaletra s rilpivirinom uzrokuje povišenje koncentracije rilpivirina u plazmi, ali nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>HIV CCR5 antagonisti</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom.	Dozu maraviroka treba smanjiti na 150 mg dvaput na dan prilikom istodobne primjene s lijekom Kaletra 400/100 mg dvaput na dan.
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Istodobna primjena s drugim inhibitorima HIV proteaza (PI; engl. protease inhibitor)</i> Prema postojećim smjernicama za liječenje, dvojno liječenje inhibitorima proteaza općenito se ne preporučuje.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) ili Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Koncentracije amprenavira značajno su smanjene.	Istodobna primjena većih doza fosamprenavira (1400 mg BID) i lijeka Kaletra (533/133 mg BID) kod bolesnika koji su već primali inhibitore proteaza, rezultirala je povećanjem učestalosti gastrointestinalnih štetnih događaja i povišenjem vrijednosti triglicerida dok se virološka djelotvornost pritom nije povećala, u usporedbi sa standardnim dozama fosamprenavira/ritonavira. Istodobna primjena tih lijekova se ne preporučuje. U kombinaciji s amprenavirom Kaletra se ne smije davati jednom dnevno.

Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 puta C _{max} : ↓ (u odnosu na indinavir 800 mg TID sam) Lopinavir: ↔ (u odnosu na prethodne usporedbe)	Odgovarajuće doze, s obzirom na djelotvornost i sigurnost, za tu kombinaciju nisu utvrđene.
Sakvinavir 1000 mg BID	Sakvinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Istodobna primjena ovih dvaju lijekova se ne preporučuje.
<i>Lijekovi koji smanjuju kiselost želučanog soka</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazole: ↔ Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Ranitidin (150 mg jednokratna doza)	Ranitidin: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Alfa₁-adrenoreceptor antagonisti</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracije alfuzosina.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i alfuzosina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer može doći do povećanja toksičnosti povezane s alfuzosinom, uključujući hipotenziju.
<i>Analgetici</i>		
Fentanil	Fentanil: Povećan rizik od nuspojava (depresija disanja, sedacija) uslijed viših koncentracija u plazmi, nastalih zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.	Preporučuje se pažljivo promatranje štetnih događaja (prvenstveno depresije disanja ali i sedacije) u slučajevima gdje se fentanil daje zajedno s lijekom Kaletra.
<i>Antianginici</i>		
Ranolazin	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija ranolazina.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antiaritmici</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i amiodarona ili dronedarona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer može doći do povišenog rizika od aritmija ili ostalih ozbiljnih nuspojava.

Digoksin	Digoksin: Koncentracije u plazmi mogu biti povećane zbog inhibicije P-glikoproteina lopinavirom/ritonavinom. Povećana razina digoksina može se s vremenom smanjiti kako se razvija indukcija P-gp-a.	Pri istodobnoj primjeni lijeka Kaletra i digoksina nužan je oprez, a preporučuje se i terapijsko praćenje koncentracija digoksina, ukoliko je ono moguće. Osobito je nužan oprez pri propisivanju lijeka Kaletra bolesnicima koji već uzimaju digoksin jer se očekuje da se značajno povećati razine digoksina zbog akutnog inhibicijskog učinka ritonavira na P-gp. Pri uvođenju digoksina bolesnicima koji već uzimaju lijek Kaletra, koncentracije digoksina vjerojatno će porasti manje nego što se očekuje.
Bepridil, sistemski lidokain i kinidin	Bepridil, sistemski lidokain i kinidin: Pri istodobnoj primjeni s lopinavirom/ritonavinom koncentracije mogu biti povećane.	Nužan je oprez, a preporučuje se i terapijsko praćenje lijekova, ukoliko je ono moguće.
<i>Antibiotici</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: Očekuje se umjereno povećanje AUC zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Smanjenje doze klaritromicina mora se razmotriti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nužan je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina i lijeka Kaletra.
<i>Protutumorski lijekovi i inhibitori kinaze</i>		
Abemaciclib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu abemacicliba i lijeka Kaletra. Ocijeni li se da je ta istodobna primjena neizbježna, potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za abemaciclib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s abemaciclibom.
Apalutamid	Apalutamid je umjeren do snažan induktor CYP3A4 što može dovesti do smanjene izloženosti lopinaviru/ritonaviru. Serumske koncentracije apalutamida mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Smanjena izloženost lijeku Kaletra može rezultirati potencijalnim gubitkom virološkog odgovora. Dodatno, istodobna primjena apalutamida i lijeka Kaletra može dovesti do ozbiljnih štetnih događaja uključujući napadaj zbog povišenih razina apalutamida. Istodobna primjena lijeka Kaletra s apalutamidom se ne preporučuje.
Afatinib (Ritonavir 200 mg dvaput na dan)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑	Potreban je oprez kada se afatinib primjenjuje zajedno s lijekom Kaletra. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za afatinib za

	<p>Opseg povećanja ovisi o vremenu primjene ritonavira.</p> <p>Zbog inhibicije proteina rezistencije raka dojke (engl. <i>breast cancer resistant protein</i>, BCRP/ABCG2) i akutne inhibicije P-gp-a lopinavirom/ritonavirirom.</p>	<p>preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s afatinibom.</p>
Ceritinib	<p>Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A i P-gp.</p>	<p>Potreban je oprez kada se ceritinib primjenjuje zajedno s lijekom Kaletra. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ceritinib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s ceritinibom.</p>
Većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, vinkristin, vinblastin	<p>Većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, također vinkristin i vinblastin: Rizik povećanja štetnih događaja zbog povišenih koncentracija u serumu zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavirirom.</p>	<p>Potrebno je pažljivo praćenje podnošljivosti tih protutumorskih lijekova.</p>
Enkorafenib	<p>Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.</p>	<p>Istodobna primjena enkorafeniba s lijekom Kaletra može povećati izloženost enkorafenibu što može povećati rizik od toksičnosti, uključujući rizik od ozbiljnih štetnih događaja kao što je produljenje QT intervala. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu enkorafeniba i lijeka Kaletra. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i lijek Kaletra se mora koristiti, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog sigurnosti.</p>
Fostamatinib	<p>Povećanje izloženosti metabolitu fostamatiniba R406.</p>	<p>Istodobna primjena fostamatiniba s lijekom Kaletra može povećati izloženost metabolitu fostamatiniba R406, što može dovesti do štetnih događaja ovisnih o dozi, kao što su hepatotoksičnost, neutropenija, hipertenzija ili proljev. U slučaju da se ti događaji pojave, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fostamatinib za preporuke vezane uz smanjenje doze.</p>
Ibrutinib	<p>Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.</p>	<p>Istodobna primjena ibrutiniba i lijeka Kaletra može povećati izloženost ibrutinibu što može povećati rizik od toksičnosti uključujući rizik od sindroma tumorske lize. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibrutiniba i lijeka Kaletre. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i</p>

		lijek Kaletra se mora koristiti, dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg i pomno pratiti bolesnika radi toksičnosti.
Neratinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.	Istodobna primjena neratiniba i lijeka Kaletra je kontraindicirana zbog ozbiljnih i/ili po život opasnih mogućih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.3).
Venetoklaks	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom.	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A, što može povećati rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.3 i sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks). U bolesnika koji su završili razdoblje povećavanja doze i koji primaju stabilnu dnevnu dozu venetoklaksa, dozu venetoklaksa treba smanjiti za najmanje 75% pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A (za upute za doziranje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova povezanih s toksičnošću venetoklaksa.
<i>Antikoagulansi</i>		
Varfarin	Varfarin: Pri istodobnoj primjeni s lopinavirom/ritonavikom moguć je utjecaj na koncentracije varfarina zbog indukcije CYP2C9.	Preporučuje se praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR).
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg dvaput na dan)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Zbog inhibicije CYP3A i Pgp-a lopinavirom/ritonavikom.	Istodobna primjena rivaroksabana i lijeka Kaletra može povećati izloženost rivaroksabanu što može povećati rizik od krvarenja. Ne preporučuje se primjena rivaroksabana kod bolesnika koji se istodobno liječe lijekom Kaletra (vidjeti dio 4.4).
Vorapaksar	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena vorapaksara i lijeka Kaletra se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za vorapaksar).
<i>Antikonvulzivi</i>		
Fenitoin	Fenitoin: Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže umjereno su se smanjile zbog induksijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP2C9 i CYP2C19.	Pri istodobnoj primjeni fenitoina i lijeka Kaletra nužan je oprez. Razine fenitoina moraju se pratiti pri njegovoj istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra. Pri istodobnoj primjeni s fenitoinom treba razmotriti povećanje doze

	Lopinavir: Koncentracije su smanjene zbog indukcijskog učinka fenitoina na CYP3A.	lijeka Kaletra. Prilagođavanje doze nije ispitano u kliničkoj praksi. U kombinaciji s fenitoinom Kaletra se ne smije davati jednom dnevno.
Karbamazepin i fenobarbital	Karbamazepin: Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A. Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog indukcijskog učinka karbamazepina i fenobarbitala na CYP3A.	Pri primjeni karbamazepina ili fenobarbitala istodobno s lijekom Kaletra nužan je oprez. Koncentracije karbamazepina i fenobarbitala moraju se pratiti pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra. Pri istodobnoj primjeni s karbamazepinom ili fenobarbitalom treba razmotriti povećanje doze lijeka Kaletra. Prilagođavanje doze nije ispitano u kliničkoj praksi. U kombinaciji s karbamazepinom i fenobarbitalom Kaletra se ne smije davati jednom dnevno.
Lamotrigin i valproat	Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 56% Zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina Valproat: ↓	Bolesnike treba pomno pratiti zbog smanjenja učinka VPA kada se istodobno primjenjuju Kaletra i valproična kiselina ili valproat. <u>Bolesnici koji počinju ili prestaju uzimati lijek Kaletra dok istodobno uzimaju dozu održavanja lamotrigina:</u> Dozu lamotrigina će možda trebati povećati ako se dodaje Kaletra, ili smanjiti ako se Kaletra prestaje uzimati; stoga treba provesti praćenje lamotrigina u plazmi, pogotovo prije i tijekom 2 tjedna nakon započinjanja ili prestanka uzimanja lijeka Kaletra, kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina. <u>Bolesnici koji trenutno uzimaju lijek Kaletra i započinju uzimanje lamotrigina:</u> Vjerojatno neće biti potrebna prilagodba preporučenog povećanja doze lamotrigina.
<i>Antidepresivi i anksiolitici</i>		
Trazodon jednokratna doza (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4 puta Pri istodobnoj primjeni trazodona i ritonavira zamijećene su sljedeće nuspojave: mučnina, omaglica, hipotenzija i sinkopa.	Nije poznato uzrokuje li Kaletra sličan porast izloženosti trazodonu. Ta kombinacija se mora primjenjivati s oprezom i razmotriti primjenu manje doze trazodona.
<i>Antimikotici</i>		
Ketokonazol i itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Ne preporučuju se velike doze ketokonazola ni itrakonazola (> 200 mg/dan).

Vorikonazol	Vorikonazol: Njegove koncentracije mogu biti smanjene.	Mora se izbjegavati istodobna primjena vorikonazola i ritonavira u niskoj dozi (100 mg BID) kakvu sadrži Kaletra, osim ako ocjena omjera koristi/rizika za bolesnika ne opravdava primjenu vorikonazola.
<i>Lijekovi protiv gihta</i>		
Kolhicin u jednokratnoj dozi (Ritonavir 200 mg dvaput dnevno)	Kolhicin: AUC: ↑ 3 puta C _{max} : ↑ 1,8 puta Zbog inhibicijskog učinka ritonavira na P-gp i/ili CYP3A4.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i kolhicina je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre jer može doći do povećanja ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija povezanih s kolhicinom poput neuromuskularne toksičnosti (uključujući rabdomiolizu) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ukoliko je potrebno liječenje lijekom Kaletra kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre, preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili prekid liječenja kolhicinom. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kolhicin.
<i>Antihistaminici</i>		
Astemizol Terfenadin	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra s astemizolom i terfenadinom je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekovima (vidjeti dio 4.3).
<i>Antiinfektivi:</i>		
Fusidatna kiselina	Fusidatna kiselina: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra s fusidatnom kiselinom je kontraindicirana kod dermatoloških indikacija zbog povećanog rizika od štetnih događaja povezanih s fusidatnom kiselinom, osobito rabdomiolize (vidjeti dio 4.3). Kada se koristi za osteoartikularne infekcije pri čemu je istodobna primjena neizbježna, snažno je preporučeno pomno kliničko praćenje štetnih događaja povezanih s mišićnim sustavom (vidjeti dio 4.4).
<i>Antimikobakterici</i>		
Bedakilin (pojedinačna doza) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, višestruke doze)	Bedakilin: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Mogući je izraženiji učinak na izloženost bedakilinu u plazmi tijekom produljene istodobne primjene s lopinavirom/ritonavikom.	Zbog rizika od štetnih događaja povezanih s bedakilinom, kombinacija bedakilina i lijeka Kaletra se mora izbjegavati. Ukoliko korist nadmašuje rizik, bedakilin se istodobno s lijekom Kaletra mora primjenjivati s oprezom. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.4 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).

	Moguća je inhibicija CYP3A4 zbog učinaka lopinavira/ritonavira.	
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (aktivni metabolit delamanida): AUC: ↑ 30% Mogući je izraženiji učinak na izloženost DM-6705 tijekom produljene istodobne primjene s lopinavirom/ritonavikom.	Zbog rizika od produljenja QTc intervala povezanog s DM-6705, ukoliko se istodobna primjena delamanida i lijeka Kaletra smatra nužnom, preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (matični lijek i djelatni 25-O-dezacetilni metabolit): AUC: ↑ 5,7 puta C _{max} : ↑ 3,5 puta	Kada se daje zajedno s lijekom Kaletra preporučena doza rifabutina je 150 mg 3 puta tjedno u određene dane (npr. ponedjeljak-srijeda-petak). Upozorava se na pojačano praćenje nuspojava povezanih s rifabutinom uključujući neutropeniju i uveitis zbog očekivanog povećanja izloženosti rifabutinu. Daljnje smanjenje doze rifabutina na 150 mg dvaput tjedno u određene dane se preporučuje kod bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg 3 puta tjedno. Mora se imati na umu da doza od 150 mg dvaput na tjedan možda neće omogućiti optimalnu izloženost rifabutinu što može voditi do rezistencije na rifampicin i neuspjeha terapije. Prilagodba doze lijeka Kaletra nije potrebna.
Rifampicin	Lopinavir: Moguće su jako smanjene koncentracije lopinavira zbog indukcijskog učinka rifampicina na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra s rifampicinom se ne preporučuje jer smanjenje koncentracije lopinavira može značajno smanjiti terapijski učinak lopinavira. Prilagođavanjem doze lijeka Kaletra na 400 mg/400 mg (tj. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvaput na dan kompenziran je indukcijski učinak rifampicina na CYP 3A4. No takvo prilagođavanje doze može biti povezano s porastom razina ALT/AST i s porastom gastrointestinalnih poremećaja. Stoga se istodobna primjena tih lijekova mora izbjegavati, osim ako se ona ne ocijeni doista nužnom. Ocijeni li se da je ta kombinacija neizbježna, povećana se doza lijeka Kaletra od 400 mg/400 mg dvaput na dan smije davati istodobno s rifampicinom uz pažljiv nadzor neškodljivosti i

		terapijskog djelovanja lijeka tijekom liječenja. Doza lijeka Kaletra smije se povećavati tek nakon uvođenja rifampicina (vidjeti dio 4.4).
<i>Antipsihotici</i>		
Lurasidon	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija lurasidona.	Istodobna primjena s lurasidonom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Pimozid	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija pimozida.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i pimozida je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih hematoloških abnormalnosti ili drugih ozbiljnih nuspojava tog lijeka (vidjeti dio 4.3).
Kvetiapin	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom mogu se očekivati povećane koncentracije kvetiapina.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s kvetiapienom.
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam	Oralni midazolam: AUC: ↑ 13 puta Parenteralni midazolam: AUC: ↑ 4 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kaletra se ne smije davati istodobno s oralnim midazolamom (vidjeti dio 4.3), a pri istodobnoj primjeni s parenteralnim midazolamom nužan je oprez. Daje li se Kaletra istodobno s parenteralnim midazolamom, to se mora činiti u jedinici za intenzivno liječenje (JIL) ili u sličnim uvjetima, u kojima je osigurano pomno kliničko praćenje i primjereno medicinsko zbrinjavanje u slučaju depresije dišnog sustava i/ili produžene sedacije. Mora se razmotriti prilagođavanje doze midazolama, osobito ako se daje više od jedne doze midazolama.
<i>Agonisti beta₂-adrenoreceptora (dugodjelujući)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Očekuje se povećanje koncentracija zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kombinacija može rezultirati u povećanom riziku od kardiovaskularnih nuspojava povezanih sa salmeterolom, uključujući QT prolongaciju, palpitacije i sinusnu tahikardiju. Stoga nije preporučena istodobna primjena lijeka Kaletra i salmeterola (vidjeti dio 4.4).
<i>Blokatori kalcijevih kanala</i>		
Felodipin, nifedipin i nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Pri primjeni ovih lijekova istodobno s lijekom Kaletra preporučuje se kliničko praćenje liječenja i nuspojava.
<i>Kortikosteroidi</i>		
Deksametazon	Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog inducijskog	Kada se ti lijekovi daju istodobno s lijekom Kaletra preporučuje se kliničko praćenje protuvirusne djelotvornosti.

	učinka deksametazona na CYP3A.	
Inhalacijski, injekcijski ili intranazalni flutikazonpropionat, budezonid, triamcinolon	Flutikazonpropionat, 50 µg intranazalno četiri puta na dan: Plazmatske koncentracije ↑ Razine kortizola ↓ 86%	Jači se učinci mogu očekivati kada se flutikazonpropionat inhalira. Sistemski učinci kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju adrenalne funkcije, prijavljeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalacijski ili intranazalno primijenjen flutikazonpropionat; ti su učinci mogući i pri primjeni drugih kortikosteroida koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr. pri primjeni budezonida i triamcinolona. Slijedom toga, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i tih glukokortikoida, osim ako očekivana korist od liječenja ne nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Mora se razmotriti smanjenje doze glukokortikoida i pažljivo pratiti lokalne i sistemske učinke, ili prijeći na primjenu glukokortikoida koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr. beklometazon). Štoviše, u slučaju obustave glukokortikoida možda će dozu trebati progresivno smanjivati tijekom dužeg vremenskog razdoblja.
<i>Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13 puta Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom.	Primjena avanafila s lijekom Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.	<u>Za liječenje plućne arterijske hipertenzije:</u> Istodobna primjena lijeka Kaletra i sildenafilila je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.	lijeka Kaletra i tadalafila nije preporučena. <u>Za erektilnu disfunkciju:</u> Pri propisivanju sildenafilu ili tadalafila bolesnicima koji primaju lijek Kaletra nužni su poseban oprez i pozornije praćenje štetnih događaja koji uključuju hipotenziju, sinkopu, promjene vida i produženu erekciju (vidjeti dio 4.4). Pri istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra, doze sildenafilu ne smiju biti veće od 25 mg u 48 sati, a doze tadalafila ne smiju biti veće od 10 mg svaka 72 sata.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.	Istodobna primjena vardenafila i lijeka Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Ergot alkaloidi</i>		
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i ergot alkaloida je kontraindicirana jer može dovesti do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju (vidjeti dio 4.3).
<i>Lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet</i>		
Cisaprid	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i cisapruda je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekom (vidjeti dio 4.3).
<i>Direktno djelujući antiviroci za HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71 puta C _{max} : ↑ 1,87 puta C ₂₄ : ↑ 3,58 puta Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 puta C _{max} : ↑ 6,31 puta C ₂₄ : ↑ 20,70 puta (kombinacije mehanizama, uključujući inhibiciju CYP3A) Lopinavir: ↔	Istodobna primjena elbasvira/grazoprevira i lijeka Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na P-glikoprotein, BCRP i OATP1B (polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. <i>organic anion transporting polypeptide</i>)).	Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i lijeka Kaletra se ne preporučuje zbog povećanog rizika od porasta razine ALT-a koji je povezan s povećanom izloženošću glekapreviru.

<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 puta C_{max}: ↑ 2,04 puta C_{najniži}: ↑ 2,36 puta</p> <p>(inhibicija CYP3A/efluksnih prijenosnika)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Istodobna primjena je kontraindicirana.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD primjenjivao se s ombitasvirom/ paritaprevirom/ritonaviirom u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega. Učinak na direktno djelujuće antivirote i lopinavir bio je sličan onom opaženom kod primjene lopinavira/ritonavira 400/100 mg BID (vidjeti dio 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 puta C_{max}: ↑ 4,76 puta C_{najniži}: ↑ 12,33 puta</p> <p>(inhibicija CYP3A/efluksnih prijenosnika)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir</p>	<p>Serumske koncentracije sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na P-glikoprotein, BCRP i OATP1B1/3. Međutim, samo se povećanje izloženosti voksilapreviru smatra klinički značajnim.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i sofosbuvira/velpatasvira/voksilapre vira.</p>
<i>Inhibitori HCV proteaze</i>		
<p>Simeprevir 200 mg dnevno (ritonavir 100 mg BID)</p>	<p>Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 puta C_{max}: ↑ 4,7 puta C_{min}: ↑ 14,4 puta</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i simeprevira.</p>
<i>Biljni pripravci</i>		
<p>Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog inducijskog učinka gospine trave na CYP3A.</p>	<p>Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju se kombinirati s lopinavirom ni ritonaviirom. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba ju prestati uzimati i ako je moguće provjeriti razinu virusa. Pri obustavi gospine trave mogu se povisiti razine lopinavira i ritonavira. Možda će trebati prilagoditi dozu lijeka Kaletra. Inducirajući učinak traje najmanje dva tjedna nakon obustave liječenja gospinom travom (vidjeti dio 4.3). Stoga primjenu lijeka Kaletra, da bi bila sigurna, treba početi dva tjedna nakon obustave gospine trave.</p>

<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) i takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Preporučuju se češće kontrole terapijskih koncentracija, sve dok se koncentracije tih pripravaka u plazmi ne stabiliziraju.
<i>Lijekovi za snižavanje lipida</i>		
Lovastatin i simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Značajno povećane koncentracije u plazmi zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Budući da povećane koncentracije inhibitora reduktaze HMG-CoA mogu prouzročiti miopatiju, uključujući rabdomiolizu, kombinacija tih lijekova s lijekom Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Lijekovi koji modificiraju lipide</i>		
Lomitapid	Inhibitori CYP3A4 povećavaju izloženost lomitapidu, s tim da snažni inhibitori povećavaju izloženost približno 27 puta. Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavijom, očekuje se povećanje koncentracija lomitapida.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lomitapid) (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 puta C _{max} : ↑ 4,7 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kombinacija lijeka Kaletra s atorvastatinom se ne preporučuje. Ako se primjena atorvastatina ocijeni doista nužnom, treba ga davati u najmanjoj mogućoj dozi i uz pažljivo praćenje sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 puta C _{max} : ↑ 5 puta Iako se rosuvastatin slabo metabolizira putem CYP3A4, uočeno je povećanje njegovih koncentracija u plazmi. Mehanizam te interakcije mogla bi objasniti inhibicija transportnih proteina.	Kada se Kaletra daje istodobno s rosuvastatinom nužan je oprez i mora se razmotriti smanjenje doza (vidjeti dio 4.4).
Fluvastatin i pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ne očekuje se klinički značajna interakcija. Pravastatin se ne metabolizira putem CYP450. Fluvastatin se djelomice metabolizira putem CYP2C9.	Ako je indicirana primjena inhibitora reduktaze HMG-CoA, preporučuju se fluvastatin i pravastatin.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Metadon	Metadon: ↓	Preporučuje se praćenje plazmatskih koncentracija metadona.

<i>Oralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	U slučaju istodobne primjene lijeka Kaletra s kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol (bez obzira na formulaciju kontraceptiva, npr. je li primjena peroralna ili u flasteru), moraju se koristiti dodatne metode kontracepcije.
<i>Preparati za odvikavanje od pušenja</i>		
Bupropion	Bupropion i njegov aktivni metabolit hidroksibupropion: AUC i C _{max} ↓ ~50% Taj bi učinak mogao biti posljedica indukcije metabolizma bupropiona.	Ako se istodobna primjena lijeka Kaletra s bupropionom ocijeni neizbježnom, lijekove treba davati uz pomno kliničko praćenje djelotvornosti bupropiona, pazeći da se unatoč opaženoj indukciji ne prekorače preporučene doze.
<i>Nadomjesna terapija tireoidnog hormona</i>		
Levotiroksin	Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na moguću interakciju lijekova koji sadrže ritonavir i levotiroksina.	U bolesnika liječenih levotiroksinom potrebno je pratiti tireostimulirajući hormon (TSH) barem prvi mjesec nakon početka i/ili kraja liječenja lopinavirom/ritonavikom.
<i>Vazodilatatori</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Mogu se smanjiti plazmatske koncentracije lopinavira/ritonavira zbog indukcije CYP3A4 bosentanom. Bosentan: AUC: ↑ 5 puta C _{max} : ↑ 6 puta Početno, bosentan C _{min} : ↑ za otprilike 48 puta Zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.	Oprez je nužan kada se Kaletra primjenjuje s bosentanom. Pri istodobnoj primjeni lijeka Kaletra s bosentanom, mora se pratiti djelotvornost liječenja HIV-a te pomno pratiti bolesnike zbog toksičnosti bosentana, osobito tijekom prvog tjedna istodobne primjene.
Riocigvat	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A i P-gp.	Istodobna primjena riocigvata i lijeka Kaletra se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat).
<i>Ostali lijekovi</i>		
Na temelju saznanja o metaboličkim profilima, ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijeka Kaletra i dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ili flukonazola.		

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kao opće pravilo, pri donošenju odluke o uporabi antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije kod trudnih žena i posljedično smanjenje rizika vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, moraju se uzeti u obzir podaci dobiveni kod životinja kao i klinička iskustva kod trudnica kako bi se utvrdila sigurnost za fetus.

Lopinavir/ritonavir je ispitivan u više od 3000 žena tijekom trudnoće, uključujući više od njih 1000 tijekom prvog tromjesečja.

U praćenju nakon stavljanja lijeka u promet kroz Registar trudnoća izloženih antiretroviralnim lijekovima „Antiretroviral Pregnancy Registry” utemeljen u siječnju 1989. nije zabilježen povećan rizik od kongenitalnih oštećenja kod više od 1000 žena koje su bile izložene lijeku Kaletra tijekom prvog tromjesečja. Prevalencija kongenitalnih oštećenja nakon izloženosti lopinaviru u bilo kojem tromjesečju je usporediva s prevalencijom zabilježenom kod opće populacije. Nije zabilježen uzorak kongenitalnih oštećenja koji bi upućivao na zajedničku etiologiju. Ispitivanja u životinja pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Na osnovu spomenutih podataka, rizik malformacija kod čovjeka nije vjerojatan. Lopinavir se može uzimati tijekom trudnoće ukoliko je klinički potrebno.

Dojenje

Ispitivanja u štakora pokazala su da se lopinavir izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko u ljudi. Kao opće pravilo, ženama koje žive s HIV-om se ne preporučuje dojenje njihove djece kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da nema učinaka na plodnost. Ne postoje podaci o učinku lopinavira/ritonavira na plodnost kod ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici moraju biti informirani da je zabilježena mučnina tijekom liječenja lijekom Kaletra (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene lijeka Kaletra je ispitana u kliničkim ispitivanjima faze II-IV na preko 2600 bolesnika, od kojih je preko 700 primilo dozu od 800/200 mg (6 kapsula ili 4 tablete) jednom dnevno. Zajedno s nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NRTI), u nekim se ispitivanjima Kaletra davala u kombinaciji s efavirenzom ili nevirapinom.

Najčešće nuspojave pri uzimanju lijeka Kaletra tijekom kliničkih ispitivanja bile su proljev, mučnina, povraćanje, hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija. Rizik od proljeva se može povećati s doziranjem lijeka Kaletra jednom dnevno. Proljev, mučnina i povraćanje mogu se pojaviti na početku liječenja dok se hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija mogu javiti kasnije. Zbog nuspojava koje su se javile tijekom liječenja 7% ispitanika prijevremeno je prekinulo sudjelovanje u ispitivanjima faze II-IV.

Važno je napomenuti da je u bolesnika koji su uzimali lijek Kaletra bilo i prijava pankreatitisa, uključivši i one u kojih je nastupila hipertrigliceridemija. Bilo je, nadalje, i rijetkih prijava produženog PR-intervalu pri uzimanju lijeka Kaletra (vidjeti dio 4.4).

b. Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika:

Niže navedeni događaji su zabilježeni kao nuspojave. Kategorija učestalosti uključuje sve zabilježene događaje, po težini umjerene do teške, neovisno o individualnoj procjeni povezanosti. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave uočene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju u odraslih bolesnika		
Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Infekcije gornjeg dišnog sustava
	Često	Infekcije donjeg dišnog sustava, infekcije kože uključujući celulitis, folikulitis i furunkulozu
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija, leukopenija, neutropenija, limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost uključujući urtikariju i angioedem
	Manje često	Upalni sindrom imunološke rekonstitucije
Endokrini poremećaji	Manje često	Hipogonadizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Poremećaj glukoze u krvi, uključujući diabetes mellitus, hipertrigliceridemiju, hiperkolesterolemiju, smanjenje tjelesne težine, smanjenje apetita
	Manje često	Povećanje tjelesne težine, povećanje apetita
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost
	Manje često	Neuobičajeni snovi, smanjeni libido
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja (uključujući migrenu), neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), omaglica, nesаница
	Manje često	Cerebrovaskularni incident, konvulzije, disgeuzija, ageuzija, tremor
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaj vida
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	Manje često	Ateroskleroza kao što je infarkt miokarda, atrioventrikularni blok, insuficijencija trikuspidalne valvule
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija
	Manje često	Duboka venska tromboza
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljevanje, mučnina
	Često	Pankreatitis ¹ , povraćanje, gastroezofagealna refluksna bolest, gastroenteritis i kolitis, bol u abdomenu (gornji i donji dio), distenzija abdomena, dispepsija, hemoroidi, flatulencija
	Manje često	Gastrointestinalno krvarenje, uključujući gastrointestinalni vried, duodenitis, gastritis i rektalno krvarenje, stomatitis, ulceracije usne šupljine, inkontinencija fecesa, konstipacija, suha usta

Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatitis, uključujući povišenje AST-a, ALT-a i GGT-a
	Manje često	Žutica, steatoza jetre, hepatomegalija, kolangitis, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip uključujući makulopapularni osip, dermatitis/osip uključujući ekcem i seboroični dermatitis, noćno znojenje, svrbež
	Manje često	Alopecija, kapilaritis, vaskulitis
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, <i>erythema multiforme</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mialgija, bol u mišićno-koštanom sustavu uključujući artralgiu i bol u leđima, poremećaj mišića kao što su slabost i grčevi
	Manje često	Rabdomioliza, osteonekroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Smanjenje klirensa kreatinina, nefritis, hematurija
	Nepoznato	Nefrolitijaza
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Eretilna disfunkcija, poremećaji menstrualnog ciklusa – amenoreja, menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor uključujući asteniju

¹ Vidjeti dio 4.4: pankreatitis i lipidi

c. Opis izabраниh nuspojava

Cushingov sindrom je zabilježen kod bolesnika kojima je tijekom uzimanja ritonavira davan flutikazonpropionat inhalacijski ili intranazalno; to se također može dogoditi i s ostalim kortikosteroidima, koji se metaboliziraju preko P450 3A npr. budezonid (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišenje kreatin fosfokinaze (CPK), mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza zabilježeni su tijekom primjene inhibitora proteaze, pogotovo u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u trenutku započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježena je pojava autoimunih poremećaja (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis), međutim, zabilježeno vrijeme do njihove pojave je vrlo varijabilno, a mogu se pojaviti i mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod bolesnika s opće poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolesti ili kod dugotrajnog uzimanja kombinirane antiretroviralne terapije (CART). Učestalost ovih slučajeva nije poznata (vidjeti dio 4.4).

d. Pedijatrijska populacija

Kod djece stare 2 godine ili više, sigurnosni profil lijeka je sličan kao i kod odraslih bolesnika (vidjeti tablicu u dijelu b).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Zasad su iskustva o akutnom predoziranju lijekom Kaletra u čovjeka ograničena.

Klinički znakovi predoziranja zabilježeni u pasa obuhvaćaju pojačanu salivaciju, povraćanje i proljev/nenormalnu stolicu. Znakovi otrovanja kod miševa, štakora ili pasa obuhvaćaju smanjenu aktivnost, ataksiju, ekstremno mršavljenje, dehidraciju i tremor.

Nema specifičnog antidota za predoziranje lijekom Kaletra. Liječenje predoziranja lijekom Kaletra treba se sastojati od općih suportivnih mjera, uključivši praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika. Bude li indicirano, eliminacija neapsorbirane djelatne tvari može se postići povraćanjem ili ispiranjem želuca. Može se dati i aktivni ugljen, kao pomoć pri uklanjanju neapsorbirane djelatne tvari. Budući da je veći dio lijeka Kaletra vezan za proteine, dijaliza vjerojatno ne bi znatnije pomogla u uklanjanju djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, kombinirani antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, ATK oznaka: J05AR10

Mehanizam djelovanja

Za antivirusnu aktivnost lijeka Kaletra odgovoran je lopinavir. Lopinavir je inhibitor HIV 1 i HIV 2 proteaza. Inhibicijom proteaze HIV-a sprječava se cijepanje poliproteina gag-pol, zbog čega se stvara nezreli, neinfektivni virus.

Utjecaji na elektrokardiogram

QTcF interval procijenjen je u randomiziranom, placebo i aktivnim lijekom (moksifloksacin 400 mg jednom dnevno) kontroliranom ukriženom ispitivanju u 39 zdravih osoba, s 10 mjerenja kroz 12 sati tijekom trećeg dana ispitivanja. Najveće srednje vrijednosti razlika QTcF-a (gornja granica intervala pouzdanosti od 95%) u odnosu na placebo bile su 3,6 (6,3) u bolesnika koji su uzimali 400/100 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno i 13,1 (15,8) u bolesnika koji su uzimali suprat terapijsku dozu od 800/200 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno. Visokom dozom lopinavira/ritonavira (800/200 mg dva puta dnevno) inducirana prolongacija QRS intervala sa 6 ms na 9,5 ms pridonosi QT prolongaciji. Ova dva režima uzimanja lijeka Kaletra u trećem su danu studije rezultirala izloženošću lijeku koja je 1,5 i 3 puta veća nego ona uočena u bolesnika koji su uzimali preporučenu dozu lopinavira/ritonavira jednom ili dva puta dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže. Niti jedna osoba koja je sudjelovala u studiji nije imala povećanje QTcF za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost ili QTcF interval koji je prešao potencijalno klinički značajan prag od 500 ms.

Malo produljenje PR intervala također je primijećeno trećeg dana studije u osoba koje su uzimale lopinavir/ritonavir. Srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti PR intervala bile su od 11,6 ms do 24,4 ms u periodu od 12 sati nakon uzimanja lijeka. Najveći PR interval bio je 286 ms, a srčani blok drugog ili trećeg stupnja nije primijećen (vidjeti dio 4.4).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost lopinavira na laboratorijske i kliničke sojeve HIV-a ispitivana je na akutno inficiranim limfoblastičnim staničnim lozama i limfocitima iz periferne krvi *in vitro*. U odsutnosti ljudskog seruma srednja vrijednost IC₅₀ lopinavira prema pet različitih laboratorijskih sojeva HIV-a 1

iznosila je 19 nM. U odsutnosti i prisutnosti 50% ljudskog seruma, srednje vrijednosti IC_{50} lopinavira prema HIV-1_{IIIB} u stanicama MT4 iznosile su, redom, 17 nM i 102 nM. U odsutnosti ljudskog seruma srednja vrijednost IC_{50} lopinavira iznosila je 6,5 nM prema nekoliko kliničkih izolata HIV-a 1.

Rezistencija

In vitro izdvojena rezistencija

Izdvojeni su izolati HIV-a 1 sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*. HIV-1 inkubiran je *in vitro* s lopinavirom samim te s lopinavirom i ritonaviirom u omjerima koncentracija koje su oponašale omjere koncentracija u plazmi izmjerene pri uzimanju lijeka Kaletra. Genotipska i fenotipska analiza virusa izdvojenih nakon inkubacija pokazuje da prisutnost ritonavira u tim omjerima koncentracija nije na mjerljiv način utjecala na selekciju virusa rezistentnih na lopinavir. Sveukupno, *in vitro* karakterizacija fenotipske križne rezistencije između lopinavira i ostalih inhibitora proteaze upućuje na zaključak da smanjena osjetljivost na lopinavir pokazuje jasnu korelaciju sa smanjenom osjetljivošću na ritonavir i indinavir, a da nema jasne korelacije sa smanjenom osjetljivošću na amprenavir, sakvinavir ni nelfinavir.

Analiza rezistencije u bolesnika koji nisu primali antiretrovirusne lijekove

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem analiziranih izolata, u bolesnika koji nisu prethodno primali antiretrovirusne lijekove, a bez značajne rezistencije inhibitora proteaza na početku, nije uočena rezistencija na lopinavir. Vidjeti detaljan opis kliničkih ispitivanja u nastavku.

Analiza rezistencije u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze

Rezistencija na lopinavir u bolesnika u kojih prethodna terapija inhibitorom proteaze nije uspjela određena je analizom longitudinalnih izolata 19 bolesnika koji su prethodno bili na terapiji inhibitorom proteaze iz dva ispitivanja faze II i jednog ispitivanja faze III, a u kojih je zamijećena ili nepotpuna virusna supresija ili ponovni porast broja virusa (*rebound*) nakon početnog odgovora na lijek Kaletra te u kojih je primijećen *in vitro* porast rezistencije u fazi ponovnog porasta broja virusa (definiiran kao pojava nove mutacije ili dvostruka promjena fenotipske osjetljivosti na lopinavir) u odnosu na početak. Porast rezistencije bio je najčešći u bolesnika čiji su početni izolati imali nekoliko mutacija vezanih uz inhibitore proteaze, ali i manje od 40 puta smanjenu početnu osjetljivost na lopinavir. Najčešće su se pojavljivale mutacije V82A, I54V i M46I. Također su zamijećene mutacije L33F, I50V i V32I u kombinaciji s mutacijom I47V/A. Ukupno 19 izolata pokazalo je porast od 4,3 puta u IC_{50} u usporedbi s početnim izolatima (povećanje od 6,2 puta do 43 puta, u usporedbi s divljim tipom virusa).

Genotipski korelati smanjene fenotipske osjetljivosti na lopinavir u virusa izdvojenih na temelju djelovanja inhibitora proteaze. Procijenjena je protivirusna aktivnost lopinavira *in vitro* u 112 kliničkih izolata izdvojenih u bolesnika koji nisu reagirali na prethodnu terapiju jednim ili više inhibitora proteaze. U tom rasponu virusnih izolata sljedeće su mutacije HIV proteaze bile povezane sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Medijan EC_{50} lopinavira prema izolatima s 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 i 8 – 10 mutacija na mjestima gore navedenih aminokiselina bio je, redom, 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0 puta veći u odnosu na EC_{50} prema divljem tipu HIV-a. Svih 16 virusa koji su pokazali promjenu osjetljivosti za > 20 puta sadržavalo je mutacije na položajima 10, 54, 63 plus 82 i/ili 84. Uz to su sadržavali u prosjeku medijan od 3 mutacije na položajima aminokiselina 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Osim gore navedenih mutacija, mutacije V32I i I47A su primijećene u izolatima kod ponovnog porasta broja virusa uz smanjenu osjetljivost na lopinavir u bolesnika koji su bili liječeni inhibitorima proteaze i uzimali lijek Kaletra, a mutacije I47A i L76V su primijećene u izolatima kod ponovnog porasta broja virusa sa smanjenom osjetljivosti na lopinavir u bolesnika koji uzimaju lijek Kaletra.

Zaključci o važnosti pojedinih mutacija ili mutacijskih uzoraka mijenjaju se s pojavom dodatnih podataka i preporučuje se uvijek u analizi rezultata testa rezistencije konzultirati sustav interpretacije koji je u tom trenutku u uporabi.

Antivirusna aktivnost lijeka Kaletra u bolesnika koji nisu reagirali na terapiju inhibitorima proteaze
Klinički značaj smanjene osjetljivosti na lopinavir *in vitro* određen je procjenom virološkog odgovora na terapiju lijekom Kaletra u odnosu na početni virusni genotip i fenotip u 56 bolesnika koji prethodno nisu reagirali na terapiju s više inhibitora proteaze. EC₅₀ lopinavira prema 56 virusnih izolata izdvojenih na početku bila je 0,6 do 96 puta veća od EC₅₀ prema divljem tipu HIV-a. Nakon 48 tjedana terapije lijekom Kaletra, efavirenzom i nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, ≤ 400 kopija HIV RNK/ml plazme nađeno je, redom, u 93% (25/27), 73% (11/15), i 25% (2/8) bolesnika s <10 puta manjom, 10-40 puta manjom, i >40 puta manjom početnom osjetljivošću na lopinavir. Uz to, virološki je odgovor uočen u, redom, 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) bolesnika s 0 – 5, 6 – 7 i 8 – 10 gore navedenih mutacija proteaze HIV-a povezanih sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*. Budući da bolesnici dotad nisu primali ni lijek Kaletra ni efavirenz, odgovor se djelomice može pripisati i protuvirusnoj aktivnosti efavirena, osobito u bolesnika zaraženih virusom izrazito rezistentnim na lopinavir. U ispitivanju nije bilo kontrolne skupine bolesnika bez terapije lijekom Kaletra.

Križna rezistencija

Aktivnost ostalih inhibitora proteaze kod izoliranih sojeva koji su razvili pojačanu otpornost na lopinavir nakon terapije lijekom Kaletra u bolesnika koji su već uzimali inhibitore proteaze: Prisutnost križne rezistencije na druge inhibitore proteaze je analizirana u 18 izoliranih sojeva u bolesnika s ponovnim porastom broja virusa. Pokazana je evolucija rezistencije na lopinavir tijekom 3 ispitivanja faze II i jednog ispitivanja faze III primjene lijeka Kaletra u bolesnika koji su već uzimali inhibitore proteaze. Medijan povećanja IC₅₀ lopinavira za ovih 18 izoliranih sojeva na početku i nakon ponovnog porasta broja virusa bio je povećanje od 6,9 puta odnosno 63 puta u odnosu na divlji soj virusa. Izolirani sojevi kod ponovnog porasta broja virusa su, uglavnom, zadržali (ako su bili križno rezistentni na početku) ili razvili značajnu križnu rezistenciju na indinavir, sakvinavir i atazanavir. Umjerena sniženja aktivnosti amprenavira su primijećena s medijanom porasta IC₅₀ od 3,7 puta u sojeva izoliranih na početku do 8 puta u sojeva izoliranih nakon ponovnog porasta broja virusa. Izolirani sojevi zadržali su osjetljivost na tipranavir s medijanom porasta IC₅₀ od 1,9 puta u sojeva izoliranih na početku i 1,8 puta u sojeva izoliranih kod ponovnog porasta broja virusa u odnosu na divlje sojeve virusa. Za detaljnije podatke o primjeni tipranavira, uključujući genotipske prediktore odgovora, u terapiji HIV-1 infekcija otpornih na lopinavir, pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za Aptivus.

Klinički rezultati

Učinci lijeka Kaletra (u kombinaciji s ostalim antiretrovirusnim lijekovima) na biološke biljege (razinu HIV RNK u plazmi i broj CD4+ T stanica) ispitivani su u kontroliranim ispitivanjima lijeka Kaletra u trajanju od 48 do 360 tjedana.

Primjena u odraslih

Bolesnici bez ranije terapije antiretrovirusnim lijekovima

Studija M98-863 bila je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje lijeka Kaletra (400/100 mg dvaput na dan) u usporedbi s nelfinavirom (750 mg triput na dan) plus stavudin i lamivudin u 653 bolesnika bez prethodne antiretrovirusne terapije. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T stanica je bila 259 stanica/mm³ (raspon 2 do 949 stanica/mm³) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNK u plazmi je bila 4,9 log₁₀ kopija/ml (raspon: 2,6 do 6,8 log₁₀ kopija/ml).

Tablica 1

Rezultati u 48. tjednu: studija M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNK < 400 kopija/ml*	75%	63%
HIV RNK < 50 kopija/ml*†	67%	52%
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	207	195

* analiza svih bolesnika koji su predviđeni za liječenje u ispitivanju (*intent to treat analysis*), u kojoj su bolesnici s nedostajućim vrijednostima smatrani kao virološki neuspjeh

† $p < 0.001$

113 bolesnika liječenih nelfinavirom i 74 bolesnika liječena lopinavirom/ritonavirovom imali su HIV RNK iznad 400 kopija/ml tijekom liječenja od 24 do 96 tjedna. Od prethodno navedenih, izolati 96 bolesnika liječenih nelfinavirom i 51 bolesnika liječenog lopinavirom/ritonavirovom mogli su se pojačati za testiranje rezistencije. Rezistencija na nelfinavir, definirana kao prisustvo D30N ili L90M mutacije u proteazi je zabilježena kod 41/96 (43%) bolesnika. Rezistencija na lopinavir, definirana kao prisustvo bilo koje primarne mutacije ili mutacije aktivnog mjesta u proteazi (vidjeti gore), je zabilježena kod 0/51 (0%) bolesnika. Izostanak rezistencije na lopinavir je potvrđen fenotipskom analizom.

Studija M05-730 je bila randomizirano, otvoreno ("open-label"), multicentrično ispitivanje u kojem se uspoređivalo liječenje lijekom Kaletra 800/200 mg jednom dnevno plus tenofovir DF i emtricitabin nasuprot lijeka Kaletra 400/100 mg dva puta dnevno plus tenofovir DF i emtricitabin, u 664 bolesnika koji prethodno nisu koristili antiretrovirusnu terapiju. Obzirom na farmakokinetičku interakciju lijeka Kaletra i tenofovira (vidjeti dio 4.5), rezultati ove studije možda nisu doslovno primjenjivi kada se u kombinaciji s lijekom Kaletra primjenjuju drugi osnovni režim. Bolesnici su bili podijeljeni u grupe u omjeru 1:1 na taj način da su jedni primali lijek Kaletra 800/200 mg jednom dnevno (n=333), a drugi lijek Kaletra 400/100 mg dva puta dnevno (n=331). Daljnja podjela svake grupe bila je također u omjeru 1:1 (tablete naspram mekih kapsula). Bolesnicima je davana ili formulacija tableta ili formulacija mekih kapsula kroz 8 tjedana, nakon čega je svim bolesnicima davana samo formulacija tableta jednom dnevno ili dva puta dnevno u preostalom dijelu studije. Bolesnicima su također davani emtricitabin 200 mg jednom dnevno i tenofovir DF 300 mg jednom dnevno (što odgovara 245 mg tenofoviridzoproksila). Protokolom definirana neinferiornost doziranja jednom dnevno naspram doziranja dva puta dnevno dokazana je ako donja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti za razliku u udjelu ispitanika s odgovorom (jednom dnevno minus dva puta dnevno) ne prelazi -12 % u 48. tjednu. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 39 godina (raspon od 19 do 71); 75% su bili bijelci i 78% su bili muškarci. Srednja početna vrijednost broja stanica CD4+ bila je 216 stanica/mm³ (raspon od 20 do 775 stanica/mm³), a srednja početna vrijednost HIV-1 RNK u plazmi bila je 5,0 log₁₀ kopija/ml (raspon od 1,7 do 7,0 log₁₀ kopija/ml).

Tablica 2

Virološki odgovor ispitanika u 48. i 96. tjednu						
	48. tjedan			96. tjedan		
	QD	BID	Razlika [95% CI]	QD	BID	Razlika [95% CI]
<u>NC= neuspjeh</u>	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3 % [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5, 2,8]
<u>Uočeni podaci</u>	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2, 0,4]
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	186	198		238	254	

U 96. tjednu rezultati testiranja genotipske rezistencije su bili dostupni za 25 bolesnika iz skupine koja je primala lijek jedanput dnevno i 26 bolesnika iz skupine koja je primala lijek dva puta dnevno, a koji su imali nepotpun virološki odgovor. U skupini koja je primala lijek jedanput dnevno nije zabilježena rezistencija na lopinavir niti kod jednog bolesnika, dok je u skupini koja je primala lijek dva puta dnevno kod 1 bolesnika koji je na početku pokazivao značajnu rezistenciju na inhibitor proteaze zabilježena dodatna rezistencija na lopinavir u studiji.

Održani virološki odgovor na lijek Kaletra (u kombinaciji s nukleozidnim/nukleotidnim inhibitorima reverzne transkriptaze) zabilježen je i u malom ispitivanju II. faze (M97-720), u kojem su bolesnici primali terapiju 360 tjedana. U početku studije ukupno je 100 bolesnika liječeno lijekom Kaletra (51 bolesnik primao je 400/100 mg dva puta dnevno, a 49 bolesnika primalo je 200/100 mg dva puta dnevno ili 400/200 mg dva puta dnevno). Između 48. i 72. tjedna svi bolesnici prešli su na otvorenu primjenu lijeka Kaletra 400/100 mg dva puta dnevno. 39 bolesnika (39%) je prekinulo ispitivanje uključujući 16 (16%) prekida zbog nuspojava od kojih je jedna povezana sa smrću. 61 bolesnik završio je studiju (35 bolesnika primalo je preporučenu dozu lijeka Kaletra od 400/100 mg dva puta dnevno tijekom cijelog ispitivanja).

Tablica 3

Rezultati u 360. tjednu: studija M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNK < 400 kopija/ml	61%
HIV RNK < 50 kopija/ml	59%
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	501

Kroz 360 tjedana liječenja genotipska analiza virusnih izolata, koja je uspješno provedena u 19 od 28 bolesnika kod kojih je potvrđen HIV RNK iznad 400 kopija/ml otkrila je nepostojanje primarnih mutacija ili mutacija aktivnog mjesta u proteazi (amino kiseline na pozicijama 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ili fenotipsku rezistenciju inhibitora proteaze.

Bolesnici koji su već ranije primali antiretrovirusnu terapiju

M06-802 je bilo randomizirano, otvoreno ispitivanje koje je uspoređivalo sigurnost, podnošljivost i antivirusnu aktivnost kod doziranja lopinavir/ritonavir tableta jednom dnevno i doziranja dva puta dnevno kod 599 ispitanika s mjerljivom količinom virusa za vrijeme primanja njihove antivirusne terapije. Bolesnici nisu bili na ranijoj terapiji lopinavir/ritonavir. Bili su randomizirani u omjeru 1:1 te su primali 800/200 mg lopinavira/ritonavira jednom dnevno (n=300), odnosno 400/100 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno (n=299). Prema odabiru ispitivača bolesnicima su davana

najmanje dva nukleozidna/nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze. Uključena populacija bila je umjereno izložena inhibitorima proteaze (IP) s više od pola bolesnika koji nikad nisu primali IP i oko 80% bolesnika u kojih je bio prisutan virusni soj s manje od 3 IP mutacije. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 41 godina (raspon od 21 do 73); 51 % su bili bijelci i 66% muškarci. Srednja početna vrijednost CD4+ T-stanica je bila 254 stanica/mm³ (raspon: 4 do 952 stanica/mm³) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNK u plazmi bila je 4,3 log₁₀ kopija/ml (raspon: 1,7 do 6,6 log₁₀ kopija/ml). Oko 85% bolesnika je imalo količinu virusa manju od 100.000 kopija/ml.

Tablica 4

Virološki odgovor ispitanika u 48. tjednu studije 802			
	QD	BID	Razlika [95% CI]
NC= neuspjeh	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Uočeni podaci	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3.8% [-4,3%, 11,9%]
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	135	122	

Nakon 48 tjedana rezultati testiranja genotipske rezistencije su dostupni za 75 bolesnika iz skupine koja je primala lijek jedanput dnevno i 75 bolesnika iz skupine koja je primala lijek dva puta dnevno, a koji su imali nepotpun virološki odgovor. U skupini koja je primala lijek jedanput dnevno kod 6/75 (8%) bolesnika zabilježene su nove primarne mutacije inhibitora proteaze (kodoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) kao i kod 12/77 (16%) bolesnika iz skupine koja je primala lijek dva puta dnevno.

Primjena u pedijatriji

M98-940 bilo je otvoreno ispitivanje lijeka Kaletra u tekućem obliku u 100 pedijatrijskih bolesnika, od kojih neki prethodno nisu primali antiretrovirusne lijekove (44 %), a neki jesu (56 %). Nijedan bolesnik nije prethodno primao nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine, od kojih je jedna primala 230 mg lopinavira/57,5 mg ritonavira po m², a druga 300 mg lopinavira/75 mg ritonavira po m². Bolesnici bez prethodne terapije primali su i nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Bolesnici koji su prethodno već bili liječeni, primali su nevirapin plus i do dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze. U svakog su bolesnika nakon 3 tjedna liječenja procijenjeni sigurnost, djelotvornost i farmakokinetički profil dvaju režima primjene. Potom su svi bolesnici nastavili primati dozu od 300/75 mg/m². Srednja dob bolesnika bila je 5 godina (raspon od 6 mjeseci do 12 godina), pri čemu je 14 bolesnika bilo mlađe od 2 godine, a njih 6 bilo je u dobi od jedne godine ili mlađe. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T stanica iznosila je na početku terapije 838 stanica/mm³, a srednja početna vrijednost broja kopija HIV-1 RNK iznosila je 4,7 log₁₀ kopija/ml.

Tablica 5

Rezultati u 48. tjednu: studija M98-940		
	Bolesnici koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju (N=44)	Bolesnici koji su primali antiretrovirusnu terapiju (N=56)
HIV RNK < 400 kopija/ml	84%	75%
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektivno, multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje u kojem je ocijenjen farmakokinetički profil, djelotvornost i sigurnost doziranja dvaput na dan u odnosu na doziranje jednom dnevno lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletama doziranim na temelju tjelesne težine kao dio kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima (cART, engl. *combination antiretroviral therapy*) u virološki suprimirane djece s HIV-1 infekcijom (n=173). Djeca su morala imati <18 godina, ≥ 15 kg tjelesne težine, primati cART koji uključuje lopinavir/ritonavir, imati HIV-1 ribonukleinsku kiselinu (RNK) <50 kopija/ml najmanje 24 tjedna te su morala moći progutati tablete. U 48. tjednu su djelotvornost i sigurnost pri doziranju dvaput na dan (n=87) tabletama lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg kod pedijatrijske populacije bili u skladu s rezultatima dosadašnjih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika lopinavirom/ritonavirirom dvaput na dan. Postotak bolesnika s potvrđenim ponovnim porastom broja virusa (*rebound*) >50 kopija/ml tijekom 48 tjedana praćenja je bio viši u pedijatrijskih bolesnika koji su primali lopinavir/ritonavir tablete jednom dnevno (12%) u odnosu na bolesnike koji su primali lopinavir/ritonavir dvaput na dan (8%, p=0,19), uglavnom zbog slabije adherencije bolesnika u skupini koja je primala lijek jednom dnevno. Podaci o učinkovitosti govore u prilog doziranju dvaput na dan kao i razlike u farmakokinetičkim parametrima koji značajno govore u prilog doziranju dvaput na dan (vidjeti dio 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lopinavira, primijenjenog u kombinaciji s ritonavirirom, ocijenjena su u zdravih odraslih dragovoljaca i bolesnika zaraženih HIV-om; između dviju skupina nije uočena znatnija razlika. Lopinavir se gotovo posve metabolizira putem CYP3A. Ritonavir inhibira metabolizam lopinavira, čime povećava razinu lopinavira u plazmi. Ispitivanja su pokazala da se u bolesnika zaraženih HIV-om pri primjeni lijeka Kaletra u dozi od 400/100 mg dvaput na dan postižu srednje vrijednosti plazmatske koncentracije lopinavira, koje su u stanju ravnoteže 15-20 puta veće od koncentracija ritonavira. Koncentracije ritonavira u plazmi su manje od 7% od onih koje se postižu pri dozi ritonavira od 600 mg dvaput na dan. Antivirusni EC₅₀ lopinavira oko 10 puta je manja od one ritonavira *in vitro*. Stoga Kaletra djeluje antivirusno zahvaljujući lopinaviru.

Apsorpcija

Pri uzimanju lijeka Kaletra u dozi od 400/100 mg dvaput na dan tijekom 2 tjedna, bez ograničenja uzimanja hrane, vršna koncentracija lopinavira u plazmi (C_{max}) postignuta je oko 4 sata nakon uzimanja, a iznosila je $12,3 \pm 5,4$ µg/ml (srednja vrijednost \pm SD). Srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, prije jutarnje doze, iznosila je $8,1 \pm 5,7$ µg/ml. AUC lopinavira pri doziranju u razmacima po 12 sati iznosila je $113,2 \pm 60,5$ µg•h/ml. Apsolutna bioraspoloživost lopinavira, primijenjenog s ritonavirirom u kombiniranom pripravku, u čovjeka još nije određena.

Utjecaj hrane na apsorpciju nakon peroralne primjene

Primjena jedne 400/100 mg doze Kaletra tableta u uvjetima nakon obroka (hrana s visokim sadržajem masti, 872 kcal, 56% iz masti) u usporedbi sa stanjem natašte nije pokazala značajne promjene u C_{max} i AUC_{inf}. Iz toga proizlazi da se Kaletra tablete mogu uzimati s ili bez hrane. Kaletra tablete su također pokazale manju farmakokinetičku varijabilnost u svim uvjetima obroka u odnosu na Kaletra meke kapsule.

Distribucija

U stanju dinamičke ravnoteže, oko 98 – 99% lopinavira vezano je na serumske proteine. Lopinavir se veže i na alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG) i na albumin, no ima veći afinitet za AAG. U stanju dinamičke ravnoteže, vezanje lopinavira za proteine ostaje konstantno u rasponu koncentracija koje se postižu pri uzimanju lijeka Kaletra u dozi od 400/100 mg dvaput na dan, i slično je između zdravih dragovoljaca i bolesnika s HIV-om.

Biotransformacija

In vitro pokusi s ljudskim mikrosomima iz jetre pokazuju da se lopinavir metabolizira prvenstveno oksidacijskim metabolizmom. Lopinavir se ekstenzivno metabolizira sustavom citokroma P450 iz

jetre i to gotovo isključivo putem izoenzima CYP3A. Ritonavir je snažan inhibitor CYP3A, koji koči metabolizam lopinavira i stoga povisuje razinu lopinavira u plazmi. Ispitivanje provedeno u ljudi s ^{14}C -lopinavirom pokazalo je da je 89% radioaktivnosti izmjerene u plazmi nakon jednokratne doze lijeka Kaletra od 400/100 mg pripadalo nepromijenjenom lijeku. U čovjeka je otkriveno najmanje 13 metabolita koji su proizvod oksidacijskog metabolizma lopinavira. Epimerni par 4-okso- i 4-hidroksimetabolita glavni su metaboliti s antivirusnim djelovanjem, no njihov je udio u ukupno izmjerenoj radioaktivnosti u plazmi bio neznatan. Pokazalo se da ritonavir inducira metaboličke enzime, čime inducira i svoj vlastiti metabolizam, a vjerojatno i metabolizam lopinavira. Pri višekratnom doziranju, koncentracije lopinavira prije davanja sljedeće doze s vremenom se smanjuju i stabiliziraju nakon otprilike 10 dana do 2 tjedna.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze od 400/100 mg ^{14}C -lopinavira/ritonavira, oko $10,4 \pm 2,3\%$ primijenjene doze ^{14}C -lopinavira nađeno je u urinu, a oko $82,6 \pm 2,5\%$ u fecesu. U nepromijenjenju se obliku u urin izlučilo oko 2,2 %, a u feces oko 19,8 % lopinavira. Nakon višekratnog se doziranja u nepromijenjenju obliku u urin izlučilo manje od 3 % lopinavira. Efektivno poluvrijeme lopinavira (od najviše do najniže koncentracije), pri doziranju u razmacima po 12 sati, iznosilo je u prosjeku 5-6 sati, a prividni klirens lopinavira nakon peroralno uzete doze (CL/F) iznosio je 6 do 7 l/h.

Doziranje jednom dnevno: procjenjivana je farmakokinetika doziranja lijeka Kaletra jednom dnevno kod bolesnika zaraženih HIV-om koji nisu prethodno primali antiretrovirusne lijekove. Kaletra 800/200 mg je davana u kombinaciji s 200 mg emtricitabina i 300 mg tenofovira DF kao dio liječenja jednom dnevno. Višekratne doze lijeka Kaletra 800/200 mg jednom dnevno kroz 2 tjedna bez ograničavanja jela (n=16) proizvele su srednje vrijednosti \pm SD maksimalne koncentracije lopinavira u plazmi (C_{\max}) od $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, koje se postižu otprilike 6 sati nakon primjene. U stanju dinamičke ravnoteže srednja najniža koncentracija prije jutarnje doze bila je $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. Vrijednost AUC lopinavira je tijekom 24 satnog doziranja prosječno bila $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

U usporedbi s BID režimom, doziranje jednom dnevno je povezano sa smanjenjem $C_{\min}/C_{\text{trough}}$ vrijednostima za otprilike 50%.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici

Ograničeni su farmakokinetički podaci u djece mlađe od 2 godine. Farmakokinetika Kaletra oralne otopine u dozi od 300/75 mg/m² dvaput na dan i 230/57,5 mg/m² dvaput na dan ispitana je u ukupno 53 pedijatrijska bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Srednje vrijednosti AUC, C_{\max} , i C_{\min} lopinavira u ravnotežnom stanju pri uzimanju Kaletra oralne otopine u dozi od 230/57,5 mg/m² dvaput na dan bez nevirapina (n=12) iznosile su, redom, $72,6 \pm 31,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $8,2 \pm 2,9$ $\mu\text{g/ml}$ i $3,4 \pm 2,1$ $\mu\text{g/ml}$, dok su pri uzimanju Kaletra oralne otopine u dozi od 300/75 mg/m² dvaput na dan s nevirapinom (n=12) iznosile, redom, $85,8 \pm 36,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $10,0 \pm 3,3$ $\mu\text{g/ml}$ i $3,6 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$. Pri dozama od 230/57,5 mg/m² dvaput na dan bez nevirapina i 300/75 mg/m² dvaput na dan s nevirapinom koncentracije lopinavira u plazmi bile su slične onima u odraslih bolesnika koji su primali dozu od 400/100 mg dvaput na dan bez nevirapina.

Spol, rasa i dob

Farmakokinetika lijeka Kaletra u starijih ljudi nije ispitana. U odraslih bolesnika nisu uočene razlike u farmakokinetici s obzirom na dob niti s obzirom na spol. Nisu uočene ni razlike u farmakokinetici s obzirom na rasu.

Trudnoća i poslijeporođajno razdoblje

U otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju je 12 trudnica inficiranih HIV-om, koje su bile trudne manje od 20 tjedana i uzimale kombiniranu terapiju antiretrovirusnim lijekovima, početno uzimalo 400 mg/100 mg lopinavira/ritonavira (dvije 200/50 mg tablete) dvaput na dan do gestacijske dobi od 30 tjedana. U gestacijskoj dobi od 30 tjedana doza je povećana na 500/125 mg (dvije 200/50 mg tablete i jedna 100/25 mg tableta) dvaput na dan do razdoblja od 2 tjedna nakon poroda. Plazmatske koncentracije lopinavira mjerene su tijekom četiri 12-satna razdoblja u drugom tromjesečju (20-24

tjedana trudnoće), trećem tromjesečju prije povećanja doze (30 tjedana trudnoće), trećem tromjesečju nakon povećanja doze (32 tjedna trudnoće) i 8 tjedana nakon poroda. Povećanje doze nije dovelo do značajnog povećanja plazmatskih koncentracija lopinavira.

U drugom otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju je 19 trudnica inficiranih HIV-om uzimalo 400 mg/100 mg lopinavira/ritonavira dvaput na dan kao dio kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima tijekom trudnoće, a koja je započeta prije začeća. Sakupljena je serija uzoraka krvi prije početka liječenja te u vremenskim razmacima tijekom 12 sati u 2. tromjesečju i 3. tromjesečju, pri porodu, te od 4. –6. tjedna nakon poroda (kod žena koje su nastavile liječenje nakon poroda) za farmakokinetičku analizu ukupne i nevezane koncentracije lopinavira u plazmi.

Farmakokinetički podaci trudnica s HIV-1 infekcijom koje su uzimale 400/100 mg tablete lopinavira/ritonavira dvaput na dan prikazani su u Tablici 6 (vidjeti dio 4.2).

Tablica 6

Srednja vrijednost (%CV) farmakokinetičkih parametara lopinavira u stanju dinamičke ravnoteže u trudnica s HIV infekcijom			
Farmakokinetički parametar	2. tromjesečje n = 17*	3. tromjesečje n = 23	Nakon poroda n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{prije početka liječenja} µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C _{max}			
** n = 16 for C _{prije početka liječenja}			

Insuficijencija bubrega

Farmakokinetika lijeka Kaletra u bolesnika s insuficijencijom bubrega nije ispitana; ali, budući da je bubrežni klirens lopinavira zanemarivo malen, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa lopinavira.

Insuficijencija jetre

Farmakokinetički pokazatelji lopinavira u stanju dinamičke ravnoteže, u ispitivanju pri višekratnim dozama lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dvaput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om, s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre uspoređeni su s onima u bolesnika zaraženih HIV-om u kojih je funkcija jetre bila uredna. Uočen je ograničeni porast ukupnih koncentracija lopinavira od oko 30 %, no ne očekuje se da bi to moglo biti od kliničkog značaja (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanjem toksičnosti višekratnih doza u glodavaca i pasa pokazalo se da su glavni ciljni organi jetra, bubrezi, štitnjača, slezena i eritrociti u cirkulaciji. Promjene u jetri uputile su na oteknuće stanica praćeno fokalnom degeneracijom. Dok je izloženost koja je izazvala te promjene bila usporediva s kliničkom izloženošću u ljudi ili je bila manja, doze su u životinja bile više od šest puta veće od preporučenih kliničkih doza. Blaga degeneracija bubrežnih kanalića uočena je u miševa u kojih je izloženost bila najmanje dvostruko veća od one preporučene u ljudi; ni u štakora ni u pasa nije bilo učinaka na bubrege. Snižena razina serumskog tiroksina prouzročila je pojačano oslobađanje TSH, čija je posljedica bila hipertrofija folikularnih stanica štitnjače u štakora. Te su promjene bile reverzibilne i stanje se normaliziralo nakon obustave davanja djelatne tvari, a u miševa i pasa te se promjene nisu ni javile. U štakora, no ne i u miševa i pasa, uočene su anizocitoza i poikilocitoza negativne na Coombsov test. U štakora, ali ne i u drugih vrsta, uočena je povećana slezena praćena histiocitozom. Razina serumskog kolesterola bila je povišena u glodavaca, no ne i u pasa, dok je razina triglicerida bila povišena samo u miševa.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da su lopinavir/ritonavir pri najvećim koncentracijama inhibirali klonirane kalijeve kanale ljudskog srca (HERG) za 30 %, a te su koncentracije bile 7 puta veće od ukupnih koncentracija lopinavira i 15 puta veće od vršnih koncentracija lopinavira, koje se postižu u

plazmi ljudi pri najvećim preporučenim terapijskim dozama. Nasuprot tome, lopinavir/ritonavir u tim istim koncentracijama nisu odgodili repolarizaciju Purkinjeovih vlakana iz psećeg srca. Lopinavir/ritonavir u manjim koncentracijama nisu izazvali znatniju blokadu struje kalija (HERG). Ispitivanja distribucije u tkivima, provedena u štakora, nisu uputila na znatnije zadržavanje lijeka u srcu; AUC u srcu nakon 72 sata bio je otprilike 50 % od AUC-a izmjenog u plazmi. Stoga ima razloga očekivati da razine lopinavira u srcu neće biti znatno više od onih u plazmi.

U pasa su uočeni izraženi U-valovi na elektrokardiogramu, povezani s produženim PR-intervalom, te bradikardijom. Drži se da su ti učinci bili prouzročeni poremećenom ravnotežom elektrolita.

Klinički značaj tih pretkliničkih podataka nije poznat, no ne mogu se isključiti mogući kardijalni učinci ovog lijeka u čovjeka (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

U štakora je, pri dozama koje izazivaju materinsku toksičnost, uočena embriofetotoksičnost (pobačaj, smanjena životnost ploda, smanjena tjelesna težina ploda, povećana učestalost promjena skeleta) i toksičnost tijekom postnatalnog razvoja (smanjeno preživljenje mladunčadi). Sistemska izloženost lopinaviru/ritonaviru pri dozama koje su izazvale materinsku i razvojnu toksičnost, bila je manja od one koja se pri terapijskim dozama očekuje u ljudi.

U dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti lopinavira/ritonavira u miševa uočena je indukcija tumora jetre, koja nije bila ni genotoksična ni mitogena, i općenito se drži da nema mnogo veze s rizikom u ljudi.

U ispitivanjima kancerogenosti u štakora nisu nađeni dokazi o tumorogenosti. Serija *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, uključujući i Amesov bakterijski test reverzne mutacije, test mišjeg limfoma, test mišjih mikronukleusa i test kromosomskih aberacija ljudskih limfocita, nije pokazala mutagenost niti klastogenost lopinavira/ritonavira.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tablete:

kopovidon
sorbitanlaurat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid
makrogol tip 400 (polietilenglikol 400)
hidroksipropilceluloza
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
makrogol tip 3350 (polietilenglikol 3350)
željezov oksid, crveni E172
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Pakiranja u boci: 4 godine.

Blister pakiranja: 3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena propilenskim zatvaračem. Svaka boca sadrži 120 tableta.

Raspoložive su dvije veličine pakiranja:

- 1 boca sa 120 tableta
- Višestruko pakiranje sadrži 360 tableta (3 boce sa 120) filmom obloženih tableta

Blister pakiranja – polivinilklorid (PVC) blisteri s fluoropolimernom folijom straga

Raspoložive su dvije veličine pakiranja:

- Kutija koja sadrži 120 filmom obloženih tableta
- Višestruko pakiranje koje sadrži 120 (3 kutije s 40) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. ožujka 2001.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. ožujka 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra 100 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg lopinavira u kombinaciji s 25 mg ritonavira, kao farmakokinetičkog pojačivača.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Blijedoružičaste boje, s utisnutim [logotipom Abbotta] i oznakom "AC".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kaletra je indicirana za liječenje odraslih, adolescenata i djece starije od 2 godine inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u kombinaciji s ostalim antiretrovirusnim lijekovima.

Izbor lijeka Kaletra za liječenje osoba s HIV-1 infekcijom, koje su prethodno primale inhibitor proteaze, mora se zasnivati na provjeri individualne virusne rezistencije i povijesti liječenja bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Kaletra smiju propisivati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcija.

Kaletra tablete moraju se progutati cijele, ne smiju se žvakati, lomiti ili drobiti.

Doziranje

Odrasli i adolescenti

Uobičajena preporučena doza Kaletra tableta je 400/100 mg (dvije tablete od 200/50 mg) koja se daje dva puta dnevno s ili bez hrane. U odraslih bolesnika, u kojih se doziranje jednom dnevno smatra nužnim za liječenje bolesnika, Kaletra tablete se mogu primijeniti u dozi od 800/200 mg (odnosno četiri tablete od 200/50 mg) jednom dnevno s ili bez hrane. Jednodnevni režim doziranja mora biti ograničen na one odrasle bolesnike koji imaju vrlo malo mutacija povezanih s inhibitorom proteaze (IP) (t.j. manje od 3 mutacije IP u skladu s rezultatima kliničkog ispitivanja, vidjeti dio 5.1 za potpuni opis populacije) te se mora voditi računa o riziku smanjene održivosti supresije virusa (vidjeti dio 5.1) i višem riziku od dijareje (vidjeti dio 4.8) u usporedbi s preporučenim standardnim režimom davanja dva puta dnevno. Bolesnicima s otežanim gutanjem dostupna je oralna otopina. Provjerite sažetak opisa svojstava lijeka Kaletra oralne otopine za upute o doziranju oralne otopine.

Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od 2 godine i starija)

Doza za odrasle (400/100 mg dva puta dnevno) može se dati djeci od 40 kg ili više ili s površinom tijela (PT)* većom od 1,4 m². Za djecu lakšu od 40 kg i površine tijela od 0,5 do 1,4 m² a koja mogu progutati tabletu, odredite dozu sukladno niže priloženim tablicama sa smjernicama za doziranje. Za djecu koja ne mogu gutati tablete koristite sažetak opisa svojstava lijeka za Kaletra oralnu otopinu. Na

temelju trenutno dostupnih podataka, Kaletra se ne smije dozirati jednom dnevno kod pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Prije propisivanja Kaletra 100/25 mg tableta, mora se procijeniti mogu li mala djeca progutati cijelu tabletu. Djeci koja nisu u stanju progutati tabletu, mora se propisati Kaletra oralna otopina.

Sljedeća tablica sadrži smjernice za doziranje Kaletra 100/25 mg tableta temeljeno na tjelesnoj težini i površini tijela.

Smjernice za pedijatrijsko doziranje bez istodobne primjene efavirenza i nevirapina*		
Tjelesna težina (kg)	Površina tijela (m ²)	Preporučeni broj tableta 100/25 mg dva puta dnevno
15 do 25	≥ 0,5 do < 0,9	2 tablete (200/50 mg)
> 25 do 35	≥ 0,9 do < 1,4	3 tablete (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tablete (400/100 mg)

* preporuke za doziranje na osnovu tjelesne težine temelje se na ograničenim podacima

Ukoliko je zgodnije za bolesnike, Kaletra 200 mg/50 mg tablete se mogu razmotriti za primjenu same ili u kombinaciji s Kaletra 100 mg/25 mg tabletama kako bi se postigla potrebna doza.

* Površina tijela (PT) može se izračunati sljedećom formulom:

$$PT (m^2) = \sqrt{(\text{visina (cm)} \times \text{težina (kg)}) / 3600}$$

Djeca mlađa od 2 godine

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kaletra u djece mlađe od dvije godine nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Istodobna primjena drugih lijekova: efavirenz ili nevirapin

Sljedeća tablica sadrži smjernice za doziranje u djece Kaletra 100/25 mg tableta, korištenih u kombinaciji s efavirenzom ili nevirapinom, temeljeno na površini tijela.

Smjernice za pedijatrijsko doziranje s istodobnom primjenom efavirenza ili nevirapina	
Površina tijela (m ²)	Preporučeni broj tableta 100/25 mg dva puta dnevno
≥ 0,5 do < 0,8	2 tablete (200/50 mg)
≥ 0,8 do < 1,2	3 tablete (300/75 mg)
≥ 1,2 do < 1,4	4 tablete (400/100 mg)
≥ 1,4	5 tableta (500/125 mg)

Ukoliko je zgodnije za bolesnike, Kaletra 200 mg/50 mg tablete se mogu razmotriti za primjenu same ili u kombinaciji s Kaletra 100 mg/25 mg tabletama kako bi se postigla potrebna doza.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika zaraženih HIV-om, s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, uočena je 30% veća izloženost lopinaviru, no ne očekuje se da bi to bilo klinički značajno (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. Kaletra se tim bolesnicima ne smije davati (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom da je bubrežni klirens lopinavira i ritonavira zanemariv, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega se ne očekuju povišene koncentracije u plazmi. Lopinavir i ritonavir se velikim dijelom vežu za proteine te je malo vjerojatno da će se u značajnoj mjeri ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Trudnoća i poslijeporođajno razdoblje

- Nije potrebna prilagodba doze lopinavira/ritonavira tijekom trudnoće i poslijeporođajnog razdoblja.
- Kod trudnica se primjena lopinavira/ritonavira jednom dnevno ne preporučuje zbog nedostatka farmakokinetičkih i kliničkih podataka.

Način primjene

Kaletra tablete se primjenjuju peroralno i moraju se progutati čitave te se ne smiju žvakati, lomiti ili drobiti. Kaletra tablete se mogu uzeti s ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška jetrena insuficijencija.

Kaletra sadrži lopinavir i ritonavir, koji su oba inhibitori P450 izoforme CYP3A. Kaletra se ne smije davati istodobno s lijekovima čiji je klirens značajno ovisan o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima. Ti lijekovi uključuju:

Skupina lijekova	Lijek unutar skupine	Objašnjenje
Povišenje razina istodobno uzimanih lijekova		
Alfa ₁ -adrenoreceptor antagonisti	Alfuzosin	Povišena koncentracija alfuzosina u plazmi koja može dovesti do teške hipotenzije. Istodobna primjena s alfuzosinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
Antianginici	Ranolazin	Povišena koncentracija ranolazina u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
Antiaritmici	Amiodaron, dronedaron	Povišena koncentracija amiodarona i dronedarona u plazmi. Time je povišen rizik od aritmija ili ostalih ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.5).
Antibiotici	Fusidatna kiselina	Povišena koncentracija fusidatne kiseline u plazmi. Istodobna primjena s fusidatnom kiselinom je kontraindicirana kod dermatoloških infekcija (vidjeti dio 4.5).
Protutumorski lijekovi	Neratinib	Povišena koncentracija neratiniba u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Venetoklaks	Povišena koncentracija venetoklaksa u plazmi. Povišen rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi za giht	Kolhicin	Povišena koncentracija kolhicina u plazmi. Moguće ozbiljne i/ili po život opasne reakcije u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Antihistaminici	Astemizol, terfenadin	Povišena koncentracija astemizola i terfenadina u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih ovim tvarima (vidjeti dio 4.5).
Antipsihotici/ neuroleptici	Lurasidon	Povišena koncentracija lurasidona u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Pimozid	Povišena koncentracija pimozida u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih hematoloških poremećaja i ostalih ozbiljnih nuspojava uzrokovanih ovom tvari (vidjeti dio 4.5).
	Kvetiapin	Povišena koncentracija kvetiapina u plazmi što može dovesti do kome. Istodobna primjena s kvetiapienom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
Ergot alkaloidi	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povišena koncentracija derivata ergota u plazmi koja vodi do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet	Cisaprid	Povišena koncentracija cisapruda u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih ovom tvari (vidjeti dio 4.5).
Direktno djelujući antivirusni lijekovi za liječenje virusa hepatitisa C	Elbasvir/grazoprevir	Povišen rizik od porasta vrijednosti alanin transaminaze (ALT) (vidjeti dio 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega	Povišena koncentracija paritaprevira u plazmi; time je povišen rizik od porasta vrijednosti alanin transaminaze (ALT) (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi koji modificiraju lipide		
Inhibitori HMG Co-A reductaze	Lovastatin, simvastatin	Povišena koncentracija lovastatina i simvastatina u plazmi; time je povišen rizik od miopatije, uključujući rhabdomiolizu (vidjeti dio 4.5).
Inhibitor mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (engl. <i>microsomal triglyceride transfer protein</i> , MTP)	Lomitapid	Povišene koncentracije lomitapida u plazmi (vidjeti dio 4.5).
Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)	Avanafil	Povišena koncentracija avanafila u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran kada se koristi samo za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH). Povišena koncentracija sildenafilu u plazmi. Time je povećana mogućnost pojave štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (koje uključuju hipotenziju i sinkopu). Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 za istodobnu primjenu sildenafilu kod bolesnika s erektilnom disfunkcijom.
	Vardenafil	Povišena koncentracija vardenafila u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Sedativi/hipnotici	Oralni midazolam, triazolam	Povišena koncentracija oralnog midazolama i triazolama u plazmi. Time je povišen rizik od ekstremne sedacije i respiratorne depresije uzrokovane ovim tvarima. Za oprez pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5.
Smanjenje razina lijeka lopinavir/ritonavir		
Biljni lijekovi	Gospina trava	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>) ne smiju se uzimati za vrijeme primjene lopinavira i ritonavira zbog rizika od smanjenja koncentracije lopinavira i ritonavira u plazmi, a time i slabljenja njihovih kliničkih učinaka (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s pratećim bolestima

Oštećenje jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kaletra u bolesnika sa znatnim podležećim poremećajima funkcije jetre nisu ustanovljene. Kaletra je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C, koji primaju kombiniranu terapiju antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su povećanom riziku od teških i za život opasnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, valja pogledati odgovarajuće upute o uporabi tih lijekova.

U bolesnika s već postojećom disfunkcijom jetre, uključivši kronični hepatitis, učestaliji su poremećaji funkcije jetre za vrijeme kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima, te bolesnike se mora pratiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Jave li se u tih bolesnika znaci pogoršanja bolesti jetre, mora se razmotriti prekid ili ukidanje terapije.

Povišene transaminaze s ili bez povišenih razina bilirubina su zabilježene kod pojedinaca zaraženih samo HIV-om 1 i kod onih liječenih profilaktički nakon izloženosti već od 7. dana nakon započinjanja lopinavira/ritonavira zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. U nekim slučajevima disfunkcija jetre je bila ozbiljna.

Odgovarajuće laboratorijsko testiranje mora biti provedeno prije započinjanja liječenja lopinavirom/ritonavikom te je tijekom liječenja potrebno pomno praćenje.

Oštećenje bubrega

Budući da je izlučivanje lopinavira i ritonavira kroz bubrege zanemarivo, u bolesnika s oštećenjem bubrega ne očekuje se povišenje koncentracije lijeka u plazmi. Budući da se lopinavir i ritonavir značajno vezuju na proteine, malo je vjerojatno da bi se znatnije mogli ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Hemofilija

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaze zabilježeno je pojačano krvarenje, uključujući spontano stvaranje kožnih hematoma i hemartroze. Neki bolesnici su dodatno primali faktor VIII. U više od polovice zabilježenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno započeto ako je došlo do prekida. Posumnjalo se na uzročno-posljedičnu vezu, premda mehanizam djelovanja nije rasvijetljen. Stoga se bolesnike s hemofilijom mora obavijestiti da postoji mogućnost pojačanog krvarenja.

Pankreatitis

Kod bolesnika liječenih lijekom Kaletra, uključujući i one koji su oboljeli od hipertrigliceridemije, zabilježena je pojava pankreatitisa. U većini slučajeva ti su bolesnici već bolovali od pankreatitisa i/ili

su istodobno primali druge lijekove koji mogu prouzročiti pankreatitis. Izrazito povišena razina triglicerida čimbenik je rizika nastanka pankreatitisa. U bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću može postojati rizik od povišene razine triglicerida i od pankreatitisa.

Mogućnost pankreatitisa mora se uzeti u obzir ako se pojave klinički simptomi (mučnina, povraćanje ili bolovi u trbuhu) odnosno zapaze li se promjene laboratorijskih pretraga (npr. povišenje serumskih razina lipaze ili amilaze) koje ukazuju na pankreatitis. Bolesnike s takvim znakovima i simptomima mora se pregledati, a liječenje lijekom Kaletra obustaviti ako se potvrdi dijagnoza pankreatitisa (vidjeti dio 4.8).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika zaraženih HIV-om i s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombinirane terapije antivirusnim lijekovima (CART, engl. *combination antiretroviral therapy*), može nastupiti upalna reakcija na asimptomatski ili rezidualni oportunistički patogen i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršati simptome. U tipičnom su slučaju takve reakcije uočene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja CART-a. Mjerodavni su primjeri retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i upala pluća prouzročena s *Pneumocystis jirovecii*. Mora se evaluirati svaki simptom upale i po potrebi uvesti terapiju.

Prijavljena je pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) u slučajevima imunološke rekonstitucije. Međutim, zabilježeno vrijeme do njihove pojave je vrlo varijabilno, a mogu se pojaviti i mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija ove bolesti multifaktorijalna (uključujući upotrebu kortikosteroida, korištenje alkohola, jaku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase) zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika koji imaju uznapredovalu HIV bolest i/ili su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (CART) kroz duži vremenski period. Bolesnike se mora savjetovati da potraže liječnički savjet ukoliko osjete bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće u kretanju.

Produljenje PR intervala

Pokazalo se da lopinavir/ritonavir uzrokuje umjerenu asimptomatsku prolongaciju PR intervala u nekih zdravih odraslih osoba. U bolesnika koji su uzimali lopinavir/ritonavir zabilježeni su rijetki slučajevi AV bloka drugog i trećeg stupnja u bolesnika s podležećom strukturalnom bolesti srca i prethodno prisutnim poremećajem sistema provođenja impulsa u srcu ili u bolesnika koji su uzimali lijekove za koje je poznato da izazivaju prolongaciju PR intervala (poput verapamila ili atazanavira). Lijek Kaletra se mora primjenjivati oprezno u tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza o povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi dane su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Interakcije s lijekovima

Kaletra sadrži lopinavir i ritonavir, a oba su inhibitori P450 izoforme CYP3A. Kaletra će vjerojatno povišiti plazmatske koncentracije lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A. Zbog povišenih koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova može se pojačati ili produžiti njihov terapijski učinak te pojačati nuspojave i produžiti njihovo trajanje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Snažni inhibitori CYP3A4 poput inhibitora proteaza mogu povišiti izloženost bedakilinu što može potencijalno dovesti do povećanog rizika od nuspojava uzrokovanih bedakilinom. Stoga se mora izbjegavati kombinacija bedakilina i lopinavira/ritonavira. Međutim, ukoliko korist nadmašuje rizik, prilikom istodobne primjene bedakilina s lopinavirom/ritonavirom potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.5 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).

Istodobna primjena delamanida sa snažnim inhibitorom CYP3A (poput lopinavira/ritonavira) može povisiti izloženost metabolitu delamanida, koji je povezan s produljenjem QTc intervala. Stoga, ukoliko se istodobna primjena delamanida i lopinavira/ritonavira smatra nužnom, preporučuje se vrlo učestalo praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.5 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).

U bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A poput ritonavira zabilježene su po život opasne i fatalne interakcije lijekova. Istodobna primjena s kolhicinom je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kombinacija lijeka Kaletra sa:

- tadalafilom, indiciranim za liječenje plućne arterijske hipertenzije, se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- riocigvatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- vorapaksarom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- fusidatnom kiselinom kod osteoartikularne infekcije se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- salmeterolom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- rivaroksabanom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka Kaletra s atorvastatinom se ne preporučuje. Ako se utvrdi da je primjena atorvastatina nužna, mora se primijeniti najniža moguća doza uz pažljivo nadziranje sigurnosti. Oprez je također nužan te se mora razmotriti smanjenje doze ako se Kaletra daje istodobno s rosuvastatinom. Ako je indicirano davanje inhibitora reduktaze HMG-CoA, preporučuju se pravastatin ili fluvastatin (vidjeti dio 4.5).

PDE5 inhibitori

Potreban je poseban oprez prilikom propisivanja sildenafilila ili tadalafila za liječenje erektilne disfunkcije kod bolesnika koji uzimaju lijek Kaletra. Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Kaletra s ovim lijekovima znatno povećati njihove koncentracije, što može rezultirati pratećim štetnim događajima kao što su hipotenzija, sinkopa, promjene vida i produžena erekcija (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena avanafila ili vardenafila s lopinavirom/ritonavikom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena sildenafilila propisanog zbog liječenja plućne hipertenzije zajedno s lijekom Kaletra je također kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Nužan je osobit oprez kada se propisuju Kaletra i lijekovi za koje se zna da produžuju QT-interval kao što su: klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Kaletra može povisiti koncentracije tih istodobno primijenjenih lijekova, zbog čega se može povećati i učestalost srčanih nuspojava povezanih s tim lijekovima. Prijavljena je pojava srčanih nuspojava pri davanju lijeka Kaletra u pretkliničkim ispitivanjima; stoga se moguće srčane nuspojave lijeka Kaletra zasad ne mogu isključiti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Ne preporučuje se istovremeno davanje lijeka Kaletra s rifampicinom. Rifampicin u kombinaciji s lijekom Kaletra može značajno sniziti koncentracije lopinavira i tako znatno smanjiti njegov terapijski učinak. Zadovoljavajuća izloženost lopinaviru/ritonaviru može se postići uzimanjem većih doza lijeka Kaletra, no to je povezano s povećanim rizikom od jetrene i gastrointestinalne toksičnosti. Zbog toga se istodobna primjena lopinavira/ritonavira i rifampicina mora izbjegavati ukoliko nije neophodna (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i flutikazona ni drugih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem CYP3A4, kao što su budezonid i triamcinolon, osim ako očekivana korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingova sindroma i supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

Ostalo

Kaletra nije lijek za infekciju HIV-om ili AIDS. Osobe koje uzimaju lijek Kaletra svejedno mogu razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću i AIDS-om.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kaletra sadrži lopinavir i ritonavir, koji su oba inhibitori P450 izoforme CYP3A *in vitro*. Istodobna primjena lijeka Kaletra i lijekova koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A može izazvati povišenje njihovih koncentracija u plazmi te tako pojačati ili produžiti njihovo djelovanje i nuspojave. Kaletra pri klinički značajnim koncentracijama ne inhibira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ni CYP1A2 (vidjeti dio 4.3).

Utvrđeno je da Kaletra *in vivo* inducira vlastiti metabolizam i povećava biotransformaciju nekih lijekova koji se metaboliziraju putem enzima citokroma P450 (uključujući CYP2C9 i CYP2C19) i putem glukuronidacije. To može dovesti do sniženih koncentracija u plazmi i mogućeg smanjenja učinkovitosti lijekova koji se uzimaju istodobno s lijekom Kaletra.

Lijekovi koji su kontraindicirani zbog očekivanog stupnja interakcije i mogućnosti izazivanja ozbiljnih nuspojava navedeni su u dijelu 4.3.

Sve studije interakcija lijeka Kaletra, ukoliko nije drugačije naznačeno, provedene su koristeći Kaletra kapsule, koje pružaju za oko 20% manju izloženost lopinaviru nego 200/50 mg tablete.

Poznate i teoretski moguće interakcije s odabranim antiretroviroticima i lijekovima koji nisu antiretrovirolici navedene su u tablici niže. Ovaj popis interakcija nije sveobuhvatan i ne uključuje sve moguće interakcije. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava pojedinog lijeka.

Tablica interakcija

U tablici su navedene interakcije između lijeka Kaletra i istodobno primijenjenih lijekova (povišenje je označeno strelicom „↑“, sniženje strelicom „↓“, bez promjene strelicom „↔“, doziranje jedanput na dan oznakom „QD“, dvaput na dan oznakom „BID“, a triput na dan oznakom „TID“).

Ako nije navedeno drugačije, u ispitivanjima čiji su rezultati potanko prikazani u nastavku, davala se preporučena doza lopinavira/ritonavira (tj. 400/100 mg dvaput na dan).

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C_{max}, C_{min} Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra
<i>Antiretrovirolici</i>		
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI; engl. nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: koncentracije mogu biti smanjene zbog pojačane glukuronidacije izazvane lopinavirom/ritonavikom.	Klinički značaj smanjenih koncentracija abakavira i zidovudina nije poznat.

Tenofovirdizoproksil-fumarat (DF), 300 mg QD (što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze. Veće koncentracije tenofovira mogu pojačati štetne događaje vezane uz tenofovir, uključujući poremećaje bubrega.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI; engl. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Kada se daje istodobno s efavirenzom, dozu lijeka Kaletra u tabletama mora se povećati na 500/125 mg dvaput na dan.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (u odnosu na 400/100 mg BID primijenjen sam)	U kombinaciji s efavirenzom Kaletra se ne smije davati jednom dnevno.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Kada se daje istodobno s nevirapinom, doza lijeka Kaletra u tabletama mora se povećati na 500/125 mg dvaput na dan. U kombinaciji s nevirapinom Kaletra se ne smije davati jednom dnevno.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inhibicija CYP3A enzima)	Istodobna primjena lijeka Kaletra s rilpivirinom uzrokuje povišenje koncentracije rilpivirina u plazmi, ali nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>HIV CCR5 antagonisti</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom.	Dozu maraviroka treba smanjiti na 150 mg dvaput na dan prilikom istodobne primjene s lijekom Kaletra 400/100 mg dvaput na dan.
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.

<i>Istodobna primjena s drugim inhibitorima HIV proteaza (PI; engl. protease inhibitor)</i>		
Prema postojećim smjernicama za liječenje, dvojno liječenje inhibitorima proteaza općenito se ne preporučuje.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) ili Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Koncentracije amprenavira značajno su smanjene.	Istodobna primjena većih doza fosamprenavira (1400 mg BID) i lijeka Kaletra (533/133 mg BID) kod bolesnika koji su već primali inhibitore proteaza, rezultirala je povećanjem učestalosti gastrointestinalnih štetnih događaja i povišenjem vrijednosti triglicerida dok se virološka djelotvornost pritom nije povećala, u usporedbi sa standardnim dozama fosamprenavira/ritonavira. Istodobna primjena tih lijekova se ne preporučuje. U kombinaciji s amprenavirom Kaletra se ne smije davati jednom dnevno.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 puta C _{max} : ↓ (u odnosu na indinavir 800 mg TID sam) Lopinavir: ↔ (u odnosu na prethodne usporedbe)	Odgovarajuće doze, s obzirom na djelotvornost i sigurnost, za tu kombinaciju nisu utvrđene.
Sakvinavir 1000 mg BID	Sakvinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Istodobna primjena tih dvaju lijekova se ne preporučuje.
<i>Lijekovi koji smanjuju kiselost želučanog soka</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazole: ↔ Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Ranitidin (150 mg jednokratna doza)	Ranitidin: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Alfa₁-adrenoreceptor antagonisti</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavrom, očekuje se povećanje koncentracije alfuzosina.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i alfuzosina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer može doći do povećanja toksičnosti povezane s alfuzosinom, uključujući hipotenziju.
<i>Analgetici</i>		
Fentanil	Fentanil: Povećan rizik od nuspojava (depresija disanja, sedacija) uslijed viših koncentracija u plazmi, nastalih zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavrom.	Preporučuje se pažljivo praćenje nuspojava (prvenstveno depresije disanja ali i sedacije) u slučajevima kad se fentanil daje istodobno s lijekom Kaletra.

<i>Antianginici</i>		
Ranolazin	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija ranolazina.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antiaritmici</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i amiodarona ili dronedarona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer može doći do povišenog rizika od aritmija ili ostalih ozbiljnih nuspojava.
Digoksin	Digoksin: Koncentracije u plazmi mogu biti povećane zbog inhibicije P-glikoproteina lopinavirom/ritonavikom. Povećana razina digoksina može se s vremenom smanjiti kako se razvija indukcija P-gp-a.	Pri istodobnoj primjeni lijeka Kaletra i digoksina nužan je oprez, a preporučuje se i terapijsko praćenje koncentracija digoksina, ukoliko je ono moguće. Osobito je nužan oprez pri propisivanju lijeka Kaletra bolesnicima koji već uzimaju digoksin jer se očekuje da će se značajno povećati razine digoksina zbog akutnog inhibicijskog učinka ritonavira na P-gp. Pri uvođenju digoksina bolesnicima koji već uzimaju lijek Kaletra, koncentracije digoksina vjerojatno će porasti manje nego što se očekuje.
Bepridil, sistemski lidokain i kinidin	Bepridil, sistemski lidokain i kinidin: Pri istodobnoj primjeni s lopinavirom/ritonavikom koncentracije mogu biti povećane.	Nužan je oprez, a preporučuje se i terapijsko praćenje koncentracije lijekova, ukoliko je ono moguće.
<i>Antibiotici</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: Očekuje se umjereno povećanje AUC zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Smanjenje doze klaritromicina mora se razmotriti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nužan je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina i lijeka Kaletra.
<i>Protutumorski lijekovi i inhibitori kinaze</i>		
Abemaciclib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu abemacicliba i lijeka Kaletra. Ocijeni li se da je ta istodobna primjena neizbježna, potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za abemaciclib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s abemaciclibom.
Apalutamid	Apalutamid je umjeren do snažan induktor CYP3A4 što može	Smanjena izloženost lijeku Kaletra može rezultirati potencijalnim gubitkom virološkog odgovora.

	<p>dovesti do smanjene izloženosti lopinaviru/ritonaviru.</p> <p>Serumske koncentracije apalutamida mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.</p>	<p>Dodatno, istodobna primjena apalutamida i lijeka Kaletra može dovesti do ozbiljnih štetnih događaja uključujući napadaj zbog povišenih razina apalutamida. Istodobna primjena lijeka Kaletra s apalutamidom se ne preporučuje.</p>
<p>Afatinib (Ritonavir 200 mg dvaput na dan)</p>	<p>Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑</p> <p>Opseg povećanja ovisi o vremenu primjene ritonavira.</p> <p>Zbog inhibicije proteina rezistencije raka dojke (engl. <i>breast cancer resistant protein</i>, BCRP/ABCG2) i akutne inhibicije P-gp-a lopinavirom/ritonavrirom</p>	<p>Potreban je oprez kada se afatinib primjenjuje zajedno s lijekom Kaletra. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za afatinib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s afatinibom.</p>
<p>Ceritinib</p>	<p>Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A i P-gp.</p>	<p>Potreban je oprez kada se ceritinib primjenjuje zajedno s lijekom Kaletra. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ceritinib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s ceritinibom.</p>
<p>Većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, vinkristin, vinblastin</p>	<p>Većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, također vinkristin i vinblastin: Rizik povećanja štetnih događaja zbog povišenih koncentracija u serumu zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavrirom.</p>	<p>Potrebno je pažljivo praćenje podnošljivosti tih protutumorskih lijekova.</p>
<p>Enkorafenib</p>	<p>Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.</p>	<p>Istodobna primjena enkorafeniba s lijekom Kaletra može povećati izloženost enkorafenibu što može povećati rizik od toksičnosti, uključujući rizik od ozbiljnih štetnih događaja kao što je produljenje QT intervala. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu enkorafeniba i lijeka Kaletra. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i lijek Kaletra se mora koristiti, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog sigurnosti.</p>
<p>Fostamatinib</p>	<p>Povećanje izloženosti metabolitu fostamatiniba R406.</p>	<p>Istodobna primjena fostamatiniba s lijekom Kaletra može povećati izloženost metabolitu fostamatiniba R406, što može dovesti do štetnih događaja ovisnih o dozi, kao što su hepatotoksičnost, neutropenija, hipertenzija ili proljev. U slučaju da se ti događaji pojave, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za</p>

		fostamatinib za preporuke vezane uz smanjenje doze.
Ibrutinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena ibrutiniba i lijeka Kaletra može povećati izloženost ibrutinibu što može povećati rizik od toksičnosti uključujući rizik od sindroma tumorske lize. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibrutiniba i lijeka Kaletre. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i lijek Kaletra se mora koristiti, dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg i pomno pratiti bolesnika radi toksičnosti.
Neratinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.	Istodobna primjena neratiniba i lijeka Kaletra je kontraindicirana zbog ozbiljnih i/ili po život opasnih mogućih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.3).
Venetoklaks	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonaviom.	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A, što može povećati rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.3 i sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks). U bolesnika koji su završili razdoblje povećavanja doze i koji primaju stabilnu dnevnu dozu venetoklaksa, dozu venetoklaksa treba smanjiti za najmanje 75% pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A (za upute za doziranje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova povezanih s toksičnošću venetoklaksa.
<i>Antikoagulansi</i>		
Varfarin	Varfarin: Pri istodobnoj primjeni s lopinavirom/ritonaviom moguć je utjecaj na koncentracije varfarina zbog indukcije CYP2C9.	Preporučuje se praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR).
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg dvaput na dan)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Zbog inhibicije CYP3A i Pgp-a lopinavirom/ritonaviom.	Istodobna primjena rivaroksabana i lijeka Kaletra može povećati izloženost rivaroksabanu što može povećati rizik od krvarenja. Ne preporučuje se primjena rivaroksabana kod bolesnika koji se istodobno liječe lijekom Kaletra (vidjeti dio 4.4).

Vorapaksar	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena vorapaksara i lijeka Kaletra se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za vorapaksar).
<i>Antikonvulzivi</i>		
Fenitoin	Fenitoin: Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže umjereno su se smanjile zbog induksijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP2C9 i CYP2C19. Lopinavir: Koncentracije su smanjene zbog induksijskog učinka fenitoina na CYP3A.	Pri istodobnoj primjeni fenitoina i lijeka Kaletra nužan je oprez. Razine fenitoina se moraju pratiti pri njegovoj istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra. Pri istodobnoj primjeni s fenitoinom treba razmotriti povećanje doze lijeka Kaletra. Prilagođavanje doze nije ispitano u kliničkoj praksi. U kombinaciji s fenitoinom Kaletra se ne smije davati jednom dnevno.
Karbamazepin i fenobarbital	Karbamazepin: Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A. Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog induksijskog učinka karbamazepina i fenobarbitala na CYP3A.	Pri primjeni karbamazepina ili fenobarbitala istodobno s lijekom Kaletra nužan je oprez. Koncentracije karbamazepina i fenobarbitala se moraju pratiti pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra. Pri istodobnoj primjeni s karbamazepinom ili fenobarbitalom treba razmotriti povećanje doze lijeka Kaletra. Prilagođavanje doze nije ispitano u kliničkoj praksi. U kombinaciji s karbamazepinom i fenobarbitalom Kaletra se ne smije davati jednom dnevno.
Lamotrigin i valproat	Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 56% Zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina Valproat: ↓	Bolesnike treba pomno pratiti zbog smanjenja učinka VPA kada se istodobno primjenjuju Kaletra i valproična kiselina ili valproat. <u>Bolesnici koji počinju ili prestaju uzimati lijek Kaletra dok istodobno uzimaju dozu održavanja lamotrigina:</u> Dozu lamotrigina će možda trebati povećati ako se dodaje Kaletra, ili smanjiti ako se Kaletra prestaje uzimati; stoga treba provesti praćenje lamotrigina u plazmi, pogotovo prije i tijekom 2 tjedna nakon započinjanja ili prestanka uzimanja lijeka Kaletra, kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina. <u>Bolesnici koji trenutno uzimaju lijek Kaletra i započinju uzimanje lamotrigina:</u> Vjerojatno neće biti potrebna prilagodba preporučenog povećanja doze lamotrigina.

<i>Antidepresivi i anksiolitici</i>		
Trazodon jednokratna doza (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4 puta Pri istodobnoj primjeni trazodona i ritonavira zamijećene su sljedeće nuspojave: mučnina, omaglica, hipotenzija i sinkopa.	Nije poznato uzrokuje li Kaletra sličan porast izloženosti trazodonu. Ta kombinacija se mora primjenjivati s oprezom i razmotriti primjena manje doze trazodona.
<i>Antimikotici</i>		
Ketokonazol i itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Ne preporučuju se velike doze ketokonazola ni itrakonazola (> 200 mg/dan).
Vorikonazol	Vorikonazol: Njegove koncentracije mogu biti smanjene.	Mora se izbjegavati istodobna primjena vorikonazola i ritonavira u niskoj dozi (100 mg BID) kakvu sadrži Kaletra, osim ako ocjena omjera koristi/rizika za bolesnika ne opravdava primjenu vorikonazola.
<i>Lijekovi protiv gihta</i>		
Kolhicin u jednokratnoj dozi (Ritonavir 200 mg dvaput dnevno)	Kolhicin: AUC: ↑ 3 puta C _{max} : ↑ 1,8 puta Zbog inhibicijskog učinka ritonavira na P-gp i/ili CYP3A4.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i kolhicina je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre jer može doći do povećanja ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija povezanih s kolhicinom poput neuromuskularne toksičnosti (uključujući rabdomiolizu) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ukoliko je potrebno liječenje lijekom Kaletra kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre, preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili prekid liječenja kolhicinom. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kolhicin.
<i>Antihistaminici</i>		
Astemizol Terfenadin	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra s astemizolom i terfenadinom je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekovima (vidjeti dio 4.3).
<i>Antiinfektivi</i>		
Fusidatna kiselina	Fusidatna kiselina: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra s fusidatnom kiselinom je kontraindicirana kod dermatoloških indikacija zbog povećanog rizika od štetnih događaja povezanih s fusidatnom kiselinom, osobito rabdomiolize (vidjeti dio 4.3). Kada se koristi za osteoartikularne infekcije pri čemu je istodobna primjena neizbježna, snažno je preporučeno pomno kliničko praćenje štetnih događaja povezanih

		s mišićnim sustavom (vidjeti dio 4.4).
<i>Antimikobakterici</i>		
<p>Bedakilin (pojedinačna doza)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, višestruke doze)</p>	<p>Bedakilin: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>Mogući je izraženiji učinak na izloženost bedakilinu u plazmi tijekom produljene istodobne primjene s lopinavirom/ritonavikom.</p> <p>Moguća je inhibicija CYP3A4 zbog učinka lopinavira/ritonavira.</p>	<p>Zbog rizika od štetnih događaja povezanih s bedakilinom, kombinacija bedakilina i lijeka Kaletra se mora izbjegavati. Ukoliko korist nadmašuje rizik, bedakilin se istodobno s lijekom Kaletra mora primjenjivati s oprezom. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.4 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (aktivni metabolit delamanida): AUC: ↑ 30%</p> <p>Mogući je izraženiji učinak na izloženost DM-6705 tijekom produljene istodobne primjene s lopinavirom/ritonavikom.</p>	<p>Zbog rizika od produljenja QTc intervala povezanog s DM-6705, ukoliko se istodobna primjena delamanida i lijeka Kaletra smatra nužnom, preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutin (matični lijek i djelatni 25-O-dezacetilni metabolit): AUC: ↑ 5,7 puta C_{max}: ↑ 3,5 puta</p>	<p>Kada se daje zajedno s lijekom Kaletra preporučena doza rifabutina je 150 mg 3 puta tjedno u određene dane (npr. ponedjeljak-srijeda-petak). Upozorava se na pojačano praćenje nuspojava povezanih s rifabutinom uključujući neutropeniju i uveitis zbog očekivanog povećanja izloženosti rifabutinu. Daljnje smanjenje doze rifabutina na 150 mg dvaput tjedno u određene dane se preporučuje kod bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg 3 puta tjedno. Mora se imati na umu da doza od 150 mg dvaput na tjedan možda neće omogućiti optimalnu izloženost rifabutinu što može dovesti do rezistencije na rifampicin i neuspjeha terapije. Prilagodba doze lijeka Kaletra nije potrebna.</p>

Rifampicin	Lopinavir: Moguće su jako smanjene koncentracije lopinavira zbog indukcijskog učinka rifampicina na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra s rifampicinom se ne preporučuje jer smanjenje koncentracije lopinavira može značajno smanjiti terapijski učinak lopinavira. Prilagođavanjem doze lijeka Kaletra na 400 mg/400 mg (tj. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvaput na dan kompenziran je indukcijski učinak rifampicina na CYP 3A4. No to prilagođavanje doze može biti povezano s porastom razina ALT/AST i s porastom gastrointestinalnih poremećaja. Stoga se istodobna primjena tih lijekova mora izbjegavati, osim ako se ona ne ocijeni doista nužnom. Ocijeni li se da je ta kombinacija neizbježna, povećana se doza lijeka Kaletra od 400 mg/400 mg dvaput na dan smije davati istodobno s rifampicinom uz pažljiv nadzor neškodljivosti i terapijskog djelovanja lijeka tijekom liječenja. Doza lijeka Kaletra smije se povećavati tek nakon uvođenja rifampicina (vidjeti dio 4.4).
<i>Antipsihotici</i>		
Lurasidon	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija lurasidona.	Istodobna primjena s lurasidonom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Pimozid	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija pimozida.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i pimozida je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih hematoloških abnormalnosti ili drugih ozbiljnih nuspojava tog lijeka (vidjeti dio 4.3).
Kvetiapin	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom mogu se očekivati povećane koncentracije kvetiapina.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s kvetiapienom.

<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam	Oralni midazolam: AUC: ↑ 13 puta Parenteralni midazolam: AUC: ↑ 4 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kaletra se ne smije davati istodobno s oralnim midazolamom (vidjeti dio 4.3), a pri istodobnoj primjeni s parenteralnim midazolamom nužan je oprez. Daje li se Kaletra istodobno s parenteralnim midazolamom, to se mora činiti u jedinici za intenzivno liječenje (JIL) ili u sličnim uvjetima, u kojima je osigurano pomno kliničko praćenje i primjereno medicinsko zbrinjavanje u slučaju depresije dišnog sustava i/ili produžene sedacije. Mora se razmotriti prilagođavanje doze midazolama, osobito ako se daje više od jedne doze midazolama.
<i>Agonisti beta₂-adrenoreceptora (dugodjelujući)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Očekuje se povećanje koncentracija zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kombinacija može rezultirati u povećanom riziku od kardiovaskularnih nuspojava povezanih sa salmeterolom, uključujući QT prolongaciju, palpitacije i sinusnu tahikardiju. Stoga nije preporučena istodobna primjena lijeka Kaletra i salmeterola (vidjeti dio 4.4).
<i>Blokatori kalcijevih kanala</i>		
Felodipin, nifedipin i nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Pri primjeni ovih lijekova istodobno s lijekom Kaletra preporučuje se kliničko praćenje liječenja i nuspojava.
<i>Kortikosteroidi</i>		
Deksametazon	Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog induksijskog učinka deksametazona na CYP3A.	Kada se ti lijekovi daju istodobno s lijekom Kaletra preporučuje se kliničko praćenje protivirusne djelotvornosti.

<p>Inhalacijski, injekcijski ili intranazalni flutikazonpropionat, budesonid, triamcinolon</p>	<p>Flutikazonpropionat, 50 µg intranazalno četiri puta na dan: Plazmatske koncentracije ↑ Razine kortizola ↓ 86%</p>	<p>Jači se učinci mogu očekivati kada se flutikazonpropionat inhalira. Sistemski učinci kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju adrenalne funkcije, prijavljeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalacijski ili intranazalno primijenjen flutikazonpropionat; ti su učinci mogući i pri primjeni drugih kortikosteroida koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr. pri primjeni budesonida i triamcinolona. Slijedom toga, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i tih glukokortikoida, osim ako očekivana korist od liječenja ne nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Mora se razmotriti smanjenje doze glukokortikoida i pažljivo pratiti lokalne i sistemske učinke, ili prijeći na primjenu glukokortikoida koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr. beklometazon). Štoviše, u slučaju obustave glukokortikoida možda će dozu trebati progresivno smanjivati tijekom dužeg vremenskog razdoblja.</p>
<p><i>Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg BID)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13 puta Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom.</p>	<p>Primjena avanafila s lijekom Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>
<p>Tadalafil</p>	<p>Tadalafil: AUC: ↑ 2 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.</p>	<p><u>Za liječenje plućne arterijske hipertenzije:</u> Istodobna primjena lijeka Kaletra i sildenafilila je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena lijeka Kaletra i tadalafila nije preporučena.</p>
<p>Sildenafil</p>	<p>Sildenafil: AUC: ↑ 11 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.</p>	<p><u>Za erektilnu disfunkciju:</u> Pri propisivanju sildenafilila ili tadalafila bolesnicima koji primaju lijek Kaletra nužni su poseban oprez i pozornije praćenje štetnih događaja koji uključuju hipotenziju, sinkopu, promjene vida i produženu erekciju (vidjeti dio 4.4). Pri istodobnoj primjeni s lijekom Kaletra, doze sildenafilila ne smiju biti veće od 25 mg u 48 sati, a doze tadalafila ne smiju biti veće od 10 mg svaka 72 sata.</p>

Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.	Istodobna primjena vardenafila i lijeka Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Ergot alkaloidi</i>		
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i ergot alkaloida je kontraindicirana jer može dovesti do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju (vidjeti dio 4.3).
<i>Lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet</i>		
Cisaprid	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i cisaprida je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekom (vidjeti dio 4.3).
<i>Direktno djelujući antivirolici za HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71 puta C _{max} : ↑ 1,87 puta C ₂₄ : ↑ 3,58 puta Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 puta C _{max} : ↑ 6,31 puta C ₂₄ : ↑ 20,70 puta (kombinacije mehanizama, uključujući inhibiciju CYP3A) Lopinavir: ↔	Istodobna primjena elbasvira/grazoprevira i lijeka Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na P-glikoprotein, BCRP i OATP1B (polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. <i>organic anion transporting polypeptide</i>)).	Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i lijeka Kaletra se ne preporučuje zbog povećanog rizika od porasta razine ALT-a koji je povezan s povećanom izloženošću glekapreviru.

<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 puta C_{max}: ↑ 2,04 puta C_{najniži}: ↑ 2,36 puta</p> <p>(inhibicija CYP3A/efluksnih prijenosnika)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Istodobna primjena je kontraindicirana.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD primjenjivao se s ombitasvirom/ paritaprevirom/ritonaviirom u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega. Učinak na direktno djelujuće antivirote i lopinavir bio je sličan onom opaženom kod primjene lopinavira/ritonavira 400/100 mg BID (vidjeti dio 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 puta C_{max}: ↑ 4,76 puta C_{najniži}: ↑ 12,33 puta</p> <p>(inhibicija CYP3A/efluksnih prijenosnika)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir</p>	<p>Serumske koncentracije sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na P-glikoprotein, BCRP i OATP1B1/3. Međutim, samo se povećanje izloženosti voksilapreviru smatra klinički značajnim.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i sofosbuvira/velpatasvira/voksilapre vira.</p>
<i>Inhibitori HCV proteaze</i>		
<p>Simeprevir 200 mg dnevno (ritonavir 100 mg BID)</p>	<p>Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 puta C_{max}: ↑ 4,7 puta C_{min}: ↑ 14,4 puta</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Kaletra i simeprevira.</p>
<i>Biljni pripravci</i>		
<p>Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog induksijskog učinka gospine trave na CYP3A.</p>	<p>Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju se kombinirati s lopinavirom ni ritonaviirom. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba ju prestati uzimati i ako je moguće provjeriti razinu virusa. Pri obustavi gospine trave mogu se povisiti razine lopinavira i ritonavira. Možda će trebati prilagoditi dozu lijeka Kaletra. Inducirajući učinak traje najmanje dva tjedna nakon obustave liječenja gospinom travom (vidjeti dio 4.3). Stoga primjenu lijeka Kaletra, da bi bila sigurna, treba početi dva tjedna nakon obustave gospine trave.</p>

<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) i takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Preporučuju se češće kontrole terapijskih koncentracija, sve dok se koncentracije tih pripravaka u plazmi ne stabiliziraju.
<i>Lijekovi za snižavanje lipida</i>		
Lovastatin i simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Značajno povećane koncentracije u plazmi zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Budući da povećane koncentracije inhibitora reduktaze HMG-CoA mogu prouzročiti miopatiju, uključujući rabdomiolizu, kombinacija tih lijekova s lijekom Kaletra je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Lijekovi koji modificiraju lipide</i>		
Lomitapid	Inhibitori CYP3A4 povećavaju izloženost lomitapidu, s tim da snažni inhibitori povećavaju izloženost približno 27 puta. Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija lomitapida.	Istodobna primjena lijeka Kaletra i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lomitapid) (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 puta C _{max} : ↑ 4,7 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kombinacija lijeka Kaletra s atorvastatinom se ne preporučuje. Ako se primjena atorvastatina ocijeni doista nužnom, treba ga davati u najmanjoj mogućoj dozi i uz pažljivo praćenje sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 puta C _{max} : ↑ 5 puta Iako se rosuvastatin slabo metabolizira putem CYP3A4, uočeno je povećanje njegovih koncentracija u plazmi. Mehanizam te interakcije mogla bi objasniti inhibicija prijenosnih proteina.	Kada se Kaletra daje istodobno s rosuvastatinom nužan je oprez i mora se razmotriti smanjenje doza (vidjeti dio 4.4).
Fluvastatin ili pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ne očekuje se klinički značajna interakcija. Pravastatin se ne metabolizira putem CYP450. Fluvastatin se djelomice metabolizira putem CYP2C9.	Ako je indicirana primjena inhibitora reduktaze HMG-CoA, preporučuju se fluvastatin i pravastatin.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Metadon	Metadon: ↓	Preporučuje se praćenje plazmatskih koncentracija metadona.

<i>Oralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	U slučaju istodobne primjene lijeka Kaletra s kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol (bez obzira na formulaciju kontraceptiva npr. je li primjena peroralna ili u flasteru), moraju se koristiti dodatne metode kontracepcije.
<i>Preparati za odvikavanje od pušenja</i>		
Bupropion	Bupropion i njegov djelatni metabolit hidroksibupropion: AUC i C _{max} ↓ ~50% Taj bi učinak mogao biti posljedica indukcije metabolizma bupropiona.	Ako se istodobna primjena lijeka Kaletra s bupropionom ocijeni neizbježnom, lijekove treba davati uz pomno kliničko praćenje djelotvornosti bupropiona, pazeći da se unatoč opaženoj indukciji ne prekorače preporučene doze.
<i>Nadomjesna terapija tireoidnog hormona</i>		
Levotiroksin	Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na moguću interakciju lijekova koji sadrže ritonavir i levotiroksina.	U bolesnika liječenih levotiroksinom potrebno je pratiti tireostimulirajući hormon (TSH) barem prvi mjesec nakon početka i/ili kraja liječenja lopinavirom/ritonavirovom.
<i>Vazodilatatori</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Mogu se smanjiti plazmatske koncentracije lopinavira/ritonavira zbog indukcije CYP3A4 bosentanom. Bosentan: AUC: ↑ 5 puta C _{max} : ↑ 6 puta Početno, bosentan C _{min} : ↑ za otprilike 48 puta Zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavirovom.	Oprez je nužan kada se Kaletra primjenjuje s bosentanom. Pri istodobnoj primjeni lijeka Kaletra s bosentanom, mora se pratiti djelotvornost liječenja HIV-a te pomno pratiti bolesnike zbog toksičnosti bosentana, osobito tijekom prvog tjedna istodobne primjene.
Riocigvat	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A i P-gp.	Istodobna primjena riocigvata i lijeka Kaletra se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat).
<i>Ostali lijekovi</i>		
Na temelju saznanja o metaboličkim profilima, ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijeka Kaletra i dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ili flukonazola.		

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kao opće pravilo, pri donošenju odluke o uporabi antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije kod trudnih žena i posljedično smanjenje rizika vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, moraju se uzeti u obzir podaci dobiveni kod životinja kao i klinička iskustva kod trudnica kako bi se utvrdila sigurnost za fetus.

Lopinavir/ritonavir je ispitivan u više od 3000 žena tijekom trudnoće, uključujući više od njih 1000 tijekom prvog tromjesečja.

U praćenju nakon stavljanja lijeka u promet kroz Registar trudnoća izloženih antiretroviralnim lijekovima “Antiretroviral Pregnancy Registry” utemeljen u siječnju 1989. nije zabilježen povećan rizik od kongenitalnih oštećenja kod više od 1000 žena koje su bile izložene lijeku Kaletra tijekom prvog tromjesečja. Prevalencija kongenitalnih oštećenja nakon izloženosti lopinaviru u bilo kojem tromjesečju je usporediva s prevalencijom zabilježenom kod opće populacije. Nije zabilježen uzorak kongenitalnih oštećenja koji bi upućivao na zajedničku etiologiju. Ispitivanja u životinja pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Na osnovu spomenutih podataka, rizik malformacija kod čovjeka nije vjerojatan. Lopinavir se može uzimati tijekom trudnoće ukoliko je klinički potrebno.

Dojenje

Ispitivanja u štakora pokazala su da se lopinavir izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko u ljudi. Kao opće pravilo, ženama koje žive s HIV-om se ne preporučuje dojenje njihove djece kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da nema učinaka na plodnost. Ne postoje podaci o učinku lopinavira/ritonavira na plodnost kod ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici moraju biti informirani da je zabilježena mučnina tijekom liječenja lijekom Kaletra (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene lijeka Kaletra je ispitana u kliničkim ispitivanjima faze II-IV na preko 2600 bolesnika, od kojih je preko 700 primilo dozu od 800/200 mg (6 kapsula ili 4 tablete) jednom dnevno. Zajedno s nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze, u nekim se ispitivanjima Kaletra davala u kombinaciji s efavirenzom ili nevirapinom.

Najčešće nuspojave pri uzimanju lijeka Kaletra u kliničkim ispitivanjima bile su proljev, mučnina, povraćanje, hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija. Rizik od proljeva se može povećati s doziranjem lijeka Kaletra jednom dnevno. Proljev, mučnina i povraćanje mogu se pojaviti na početku liječenja dok se hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija mogu javiti kasnije. Zbog nuspojava koje su se javile tijekom liječenja 7% ispitanika prijevremeno je prekinulo sudjelovanje u ispitivanjima faze II-IV.

Važno je napomenuti da je u bolesnika koji su uzimali lijek Kaletra bilo i prijava pankreatitisa, uključivši i one u kojih je nastupila hipertrigliceridemija. Bilo je, nadalje, i rijetkih prijava produženog PR-intervalu pri uzimanju lijeka Kaletra (vidjeti dio 4.4).

b. Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika:

Niže navedeni događaji su zabilježeni kao nuspojave. Kategorija učestalosti uključuje sve zabilježene događaje, po težini umjerene do teške, neovisno o individualnoj procjeni povezanosti. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave uočene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju u odraslih bolesnika		
Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Infekcije gornjeg dišnog sustava
	Često	Infekcije donjeg dišnog sustava, infekcije kože uključujući celulitis, folikulitis i furunkulozu
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija, leukopenija, neutropenija, limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost uključujući urtikariju i angioedem
	Manje često	Upalni sindrom imunološke rekonstitucije
Endokrini poremećaji	Manje često	Hipogonadizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Poremećaj glukoze u krvi, uključujući diabetes mellitus, hipertrigliceridemiju, hiperkolesterolemiju, smanjenje tjelesne težine, smanjenje apetita
	Manje često	Povećanje tjelesne težine, povećanje apetita
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost
	Manje često	Neuobičajeni snovi, smanjeni libido
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja (uključujući migrenu), neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), omaglica, nesаница
	Manje često	Cerebrovaskularni incident, konvulzije, disgeuzija, ageuzija, tremor
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaj vida
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	Manje često	Ateroskleroza kao što je infarkt miokarda, atrioventrikularni blok, insuficijencija trikuspidalne valvule
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija
	Manje često	Duboka venska tromboza
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljevi, mučnina
	Često	Pankreatitis ¹ , povraćanje, gastroezofagealna refluksna bolest, gastroenteritis i kolitis, bol u abdomenu (gornji i donji dio), distenzija abdomena, dispepsija, hemoroidi, flatulencija
	Manje često	Gastrointestinalno krvarenje, uključujući gastrointestinalni vried, duodenitis, gastritis i rektalno krvarenje, stomatitis, ulceracije usne šupljine, inkontinencija fecesa, konstipacija, suha usta

Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatitis, uključujući povišenje AST-a, ALT-a i GGT-a
	Manje često	Žutica, steatoza jetre, hepatomegalija, kolangitis, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip uključujući makulopapularni osip, dermatitis/osip uključujući ekcem i seboroični dermatitis, noćno znojenje, svrbež
	Manje često	Alopecija, kapilaritis, vaskulitis
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, <i>erythema multiforme</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mialgija, bol u mišićno koštanom sustavu uključujući artralgiu i bol u leđima, poremećaj mišića kao što su slabost i grčevi
	Manje često	Rabdomioliza, osteonekroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Smanjenje klirensa kreatinina, nefritis, hematurija
	Nepoznato	Nefrolitijaza
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Eretilna disfunkcija, poremećaji menstrualnog ciklusa – amenoreja, menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor uključujući asteniju

¹ Vidjeti dio 4.4: pankreatitis i lipidi

c. Opis izabраниh nuspojava

Cushingov sindrom je zabilježen kod bolesnika kojima je tijekom uzimanja ritonavira davan flutikazonpropionat inhalacijski ili intranazalno; to se također može dogoditi i s ostalim kortikosteroidima, koji se metaboliziraju preko P450 3A npr. budezonid (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišenje kreatin fosfokinaze (CPK), mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza zabilježeni su tijekom primjene inhibitora proteaze, pogotovo u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u trenutku započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježena je pojava autoimunih poremećaja (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis), međutim, zabilježeno vrijeme do njihove pojave je vrlo varijabilno, a mogu se pojaviti i mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod bolesnika s poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolesti ili kod dugotrajnog uzimanja kombinirane antiretroviralne terapije (CART). Učestalost ovih slučajeva nije poznata (vidjeti dio 4.4).

d. Pedijatrijska populacija

Kod djece stare 2 godine ili više, sigurnosni profil lijeka je sličan kao i kod odraslih bolesnika (vidjeti tablicu u dijelu b).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Zasad su iskustva o akutnom predoziranju lijekom Kaletra u čovjeka ograničena.

Klinički znakovi predoziranja zabilježeni u pasa obuhvaćaju pojačanu salivaciju, povraćanje i proljev/abnormalnu stolicu. Znakovi otrovanja kod miševa, štakora ili pasa obuhvaćaju smanjenu aktivnost, ataksiju, ekstremno mršavljenje, dehidraciju i tremor.

Nema specifičnog antidota za predoziranje lijekom Kaletra. Liječenje predoziranja lijekom Kaletra treba se sastojati od općih suportivnih mjera, uključivši praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika. Bude li indicirano, eliminacija neapsorbirane djelatne tvari može se postići povraćanjem ili ispiranjem želuca. Može se dati i aktivni ugljen, kao pomoć pri uklanjanju neapsorbirane djelatne tvari. Budući da je veći dio lijeka Kaletra vezan za proteine, dijaliza vjerojatno ne bi znatnije pomogla u uklanjanju djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, kombinirani antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, ATK oznaka: J05AR10

Mehanizam djelovanja

Za antivirusnu aktivnost lijeka Kaletra odgovoran je lopinavir. Lopinavir je inhibitor HIV 1 i HIV 2 proteaza. Inhibicijom proteaze HIV-a sprječava se cijepanje poliproteina *gag-pol*, zbog čega se stvara nezreli, neinfektivni virus.

Utjecaji na elektrokardiogram

QTcF interval procijenjen je u randomiziranom, placebo i aktivnim lijekom (moksifloksacin 400 mg jednom dnevno) kontroliranom ukriženom ispitivanju u 39 zdravih osoba, s 10 mjerenja kroz 12 sati tijekom trećeg dana ispitivanja. Najveće srednje vrijednosti razlika QTcF-a (gornja granica intervala pouzdanosti od 95%) u odnosu na placebo bile su 3,6 (6,3) u bolesnika koji su uzimali 400/100 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno i 13,1 (15,8) u bolesnika koji su uzimali suprat terapijsku dozu od 800/200 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno. Visokom dozom lopinavira/ritonavira (800/200 mg dva puta dnevno) inducirana prolongacija QRS intervala sa 6 ms na 9,5 ms pridonosi QT prolongaciji. Ova dva režima uzimanja lijeka Kaletra u trećem su danu studije rezultirala izloženošću lijeku koja je 1,5 i 3 puta veća nego ona uočena u bolesnika koji su uzimali preporučenu dozu lopinavira/ritonavira jednom ili dva puta dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže. Niti jedna osoba koja je sudjelovala u studiji nije imala povećanje QTcF za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost ili QTcF interval koji je prešao potencijalno klinički značajan prag od 500 ms.

Malo produljenje PR intervala također je primijećeno trećeg dana studije u osoba koje su uzimale lopinavir/ritonavir. Srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti PR intervala bile su od 11,6 ms do 24,4 ms u periodu od 12 sati nakon uzimanja lijeka. Najveći PR interval bio je 286 ms, a srčani blok drugog ili trećeg stupnja nije primijećen (vidjeti dio 4.4).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost lopinavira na laboratorijske i kliničke sojeve HIV-a ispitivana je na akutno inficiranim limfoblastičnim staničnim lozama i limfocitima iz periferne krvi *in vitro*. U odsutnosti ljudskog seruma srednja vrijednost IC₅₀ lopinavira prema pet različitih laboratorijskih sojeva HIV-a 1

iznosila je 19 nM. U odsutnosti i prisutnosti 50 % ljudskog seruma, srednje vrijednosti IC₅₀ lopinavira prema HIV-1_{IIIB} u stanicama MT4 iznosile su, redom, 17 nM i 102 nM. U odsutnosti ljudskog seruma srednja vrijednost IC₅₀ lopinavira iznosila je 6,5 nM prema nekoliko kliničkih izolata HIV-a 1.

Rezistencija

In vitro izdvojena rezistencija

Izdvojeni su izolati HIV-a 1 sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*. HIV-1 inkubiran je *in vitro* s lopinavirom samim, te s lopinavirom i ritonavirovom u omjerima koncentracija koje su oponašale omjere koncentracija u plazmi izmjerene pri uzimanju lijeka Kaletra. Genotipska i fenotipska analiza virusa izdvojenih nakon inkubacija pokazuje da prisutnost ritonavira u tim omjerima koncentracija nije na mjerljiv način utjecala na selekciju virusa rezistentnih na lopinavir. Sveukupno, *in vitro* karakterizacija fenotipske križne rezistencije između lopinavira i ostalih inhibitora proteaze upućuje na zaključak da smanjena osjetljivost na lopinavir pokazuje jasnu korelaciju sa smanjenom osjetljivošću na ritonavir i indinavir, a da nema jasne korelacije sa smanjenom osjetljivošću na amprenavir, sakvinavir ni nelfinavir.

Analiza rezistencije u bolesnika koji nisu primali antiretrovirusne lijekove

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem analiziranih izolata, u bolesnika koji nisu prethodno primali antiretrovirusne lijekove, a bez značajne rezistencije inhibitora proteaza na početku, nije uočena rezistencija na lopinavir. Vidjeti detaljan opis kliničkih ispitivanja u nastavku.

Analiza rezistencije u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze

Rezistencija na lopinavir u bolesnika u kojih prethodna terapija inhibitorom proteaze nije uspjela određena je analizom longitudinalnih izolata 19 bolesnika koji su prethodno bili na terapiji inhibitorom proteaze iz dva ispitivanja faze II i jednog ispitivanja faze III, a u kojih je zamijećena ili nepotpuna virusna supresija ili ponovni porast broja virusa (*rebound*) nakon početnog odgovora na lijek Kaletra te u kojih je primijećen *in vitro* porast rezistencije u fazi ponovnog porasta broja virusa (definiran kao pojava nove mutacije ili dvostruka promjena fenotipske osjetljivosti na lopinavir) u odnosu na početak. Porast rezistencije bio je najčešći u bolesnika čiji su početni izolati imali nekoliko mutacija vezanih uz inhibitore proteaze, ali i manje od 40 puta smanjenu početnu osjetljivost na lopinavir. Najčešće su se pojavljivale mutacije V82A, I54V i M46I. Također su zamijećene mutacije L33F, I50V i V32I u kombinaciji s mutacijom I47V/A. Ukupno 19 izolata pokazalo je porast od 4,3 puta u IC₅₀ u usporedbi s početnim izolatima (povećanje od 6,2 puta do 43 puta, u usporedbi s divljim tipom virusa).

Genotipski korelati smanjene fenotipske osjetljivosti na lopinavir u virusa izdvojenih na temelju djelovanja inhibitora proteaze. Procijenjena je protivirusna aktivnost lopinavira *in vitro* u 112 kliničkih izolata izdvojenih u bolesnika koji nisu reagirali na prethodnu terapiju jednim ili više inhibitora proteaze. U tom rasponu virusnih izolata sljedeće su mutacije HIV proteaze bile povezane sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Medijan EC₅₀ lopinavira prema izolatima s 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 i 8 – 10 mutacija na mjestima gore navedenih aminokiselina bio je, redom, 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0 puta veći u odnosu na EC₅₀ prema divljem tipu HIV-a. Svih 16 virusa koji su pokazali promjenu osjetljivosti za > 20 puta sadržavalo je mutacije na položajima 10, 54, 63 plus 82 i/ili 84. Uz to su sadržavali u prosjeku medijan od 3 mutacije na položajima aminokiselina 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Osim gore navedenih mutacija, mutacije V32I i I47A su primijećene u izolatima kod ponovnog porasta broja virusa uz smanjenu osjetljivost na lopinavir u bolesnika koji su već bili liječeni inhibitorima proteaze i uzimali lijek Kaletra, a mutacije I47A i L76V su primijećene u izolatima kod ponovnog porasta broja virusa sa smanjenom osjetljivosti na lopinavir u bolesnika koji uzimaju lijek Kaletra.

Zaključci o važnosti pojedinih mutacija ili mutacijskih uzoraka mijenjaju se s pojavom dodatnih podataka i preporučuje se uvijek u analizi rezultata testa rezistencije konzultirati sustav interpretacije koji je u tom trenutku u uporabi.

Antivirusna aktivnost lijeka Kaletra u bolesnika koji nisu reagirali na terapiju inhibitorima proteaze: Klinički značaj smanjene osjetljivosti na lopinavir *in vitro* određen je procjenom virološkog odgovora na terapiju lijekom Kaletra u odnosu na početni virusni genotip i fenotip u 56 bolesnika koji prethodno nisu reagirali na terapiju s više inhibitora proteaze. EC₅₀ lopinavira prema 56 virusnih izolata izdvojenih na početku bila je 0,6 do 96 puta veća od EC₅₀ prema divljem tipu HIV-a. Nakon 48 tjedana terapije lijekom Kaletra, efavirenzom i nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, ≤ 400 kopija HIV RNK/ml plazme nađeno je, redom, u 93% (25/27), 73% (11/15), i 25% (2/8) bolesnika s <10 puta manjom, 10-40 puta manjom, i >40 puta manjom početnom osjetljivošću na lopinavir. Uz to, virološki je odgovor uočen u, redom, 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) bolesnika s 0 – 5, 6 – 7 i 8 – 10 gore navedenih mutacija proteaze HIV-a povezanih sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*. Budući da bolesnici dotad nisu primali ni lijek Kaletra ni efavirenz, odgovor se djelomice može pripisati i protuvirusnoj aktivnosti efavirena, osobito u bolesnika zaraženih virusom izrazito rezistentnim na lopinavir. U ispitivanju nije bilo kontrolne skupine bolesnika bez terapije lijekom Kaletra.

Križna rezistencija

Aktivnost ostalih inhibitora proteaze kod izoliranih sojeva koji su razvili pojačanu otpornost na lopinavir nakon terapije lijekom Kaletra u bolesnika koji su već uzimali inhibitore proteaze: Prisutnost križne rezistencije na druge inhibitore proteaze je analizirana u 18 izoliranih sojeva u bolesnika s ponovnim porastom broja virusa. Pokazana je evolucija rezistencije na lopinavir tijekom 3 ispitivanja faze II i jednog ispitivanja faze III primjene lijeka Kaletra u bolesnika koji su već uzimali inhibitore proteaze. Medijan povećanja IC₅₀ lopinavira za ovih 18 izoliranih sojeva na početku i nakon ponovnog porasta broja virusa bio je povećanje od 6,9 puta odnosno 63 puta u odnosu na divlji soj virusa. Izolirani sojevi kod ponovnog porasta broja virusa su, uglavnom, zadržali (ako su bili križno rezistentni na početku) ili razvili značajnu križnu rezistenciju na indinavir, sakvinavir i atazanavir. Umjerena sniženja aktivnosti amprenavira su primijećena s medijanom porasta IC₅₀ od 3,7 puta u sojeva izoliranih na početku do 8 puta u sojeva izoliranih nakon ponovnog porasta broja virusa. Izolirani sojevi zadržali su osjetljivost na tipranavir s medijanom porasta IC₅₀ od 1,9 puta u sojeva izoliranih na početku i 1,8 puta u sojeva izoliranih kod ponovnog porasta broja virusa u odnosu na divlje sojeve virusa. Za detaljnije podatke o primjeni tipranavira, uključujući genotipske prediktore odgovora, u terapiji HIV-1 infekcija otpornih na lopinavir, pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za Aptivus.

Klinički rezultati

Učinci lijeka Kaletra (u kombinaciji s ostalim antiretrovirusnim lijekovima) na biološke biljege (razinu HIV RNK u plazmi i broj CD4+ T stanica) ispitivani su u kontroliranim ispitivanjima lijeka Kaletra u trajanju od 48 do 360 tjedana.

Primjena u odraslih

Bolesnici bez ranije terapije antiretrovirusnim lijekovima

Studija M98-863 bila je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje lijeka Kaletra (400/100 mg dvaput na dan) u usporedbi s nelfinavirom (750 mg triput na dan) plus stavudin i lamivudin u 653 bolesnika bez prethodne antiretrovirusne terapije. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T stanica je bila 259 stanica/mm³ (raspon 2 do 949 stanica/mm³) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNK u plazmi je bila 4,9 log₁₀ kopija/ml (raspon: 2,6 do 6,8 log₁₀ kopija/ml).

Tablica 1

Rezultati u 48. tjednu: studija M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNK < 400 kopija/ml*	75%	63%
HIV RNK < 50 kopija/ml*†	67%	52%
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	207	195

* analiza svih bolesnika koji su predviđeni za liječenje u ispitivanju (*intent to treat analysis*), u kojoj su bolesnici s nedostajućim vrijednostima smatrani kao virološki neuspjeh

† $p < 0.001$

113 bolesnika liječenih nelfinavirom i 74 bolesnika liječena lopinavirom/ritonavirovom imali su HIV RNK iznad 400 kopija/ml tijekom liječenja od 24 do 96 tjedna. Od prethodno navedenih, izolati 96 bolesnika liječenih nelfinavirom i 51 bolesnika liječenog lopinavirom/ritonavirovom mogli su se pojačati za testiranje rezistencije. Rezistencija na nelfinavir, definirana kao prisustvo D30N ili L90M mutacije u proteazi je zabilježena kod 41/96 (43%) bolesnika. Rezistencija na lopinavir, definirana kao prisustvo bilo koje primarne mutacije ili mutacije aktivnog mjesta u proteazi (vidjeti gore), je zabilježena kod 0/51 (0%) bolesnika. Izostanak rezistencije na lopinavir je potvrđen fenotipskom analizom.

Studija M05-730 je bila randomizirano, otvoreno ("open-label"), multicentrično ispitivanje, u kojem se uspoređivalo liječenje lijekom Kaletra 800/200 mg jednom dnevno u kombinaciji s tenofovirom DF i emtricitabinom naspram lijeka Kaletra 400/100 mg dva puta dnevno plus tenofovir DF i emtricitabin u 664 bolesnika koji prethodno nisu koristili antiretrovirusnu terapiju. Obzirom na farmakokinetičku interakciju lijeka Kaletra i tenofovira (vidjeti dio 4.5), rezultati ove studije možda nisu doslovno primjenjivi kada se u kombinaciji s lijekom Kaletra primjenjuju drugi osnovni režim. Bolesnici su bili podijeljeni u grupe u omjeru 1:1 na taj način da su jedni primali lijek Kaletra 800/200 mg jednom dnevno (n=333), a drugi lijek Kaletra 400/100 mg dva puta dnevno (n=331). Daljnja podjela svake grupe bila je također u omjeru 1:1 (tablete naspram mekih kapsula). Bolesnicima je davana ili formulacija tableta ili formulacija mekih kapsula kroz 8 tjedana, nakon čega je svim bolesnicima davana samo formulacija tableta jednom dnevno ili dva puta dnevno u preostalom dijelu studije. Bolesnicima je također davan emtricitabin 200 mg jednom dnevno i tenofovir DF 300 mg jednom dnevno (što ogovara 245 mg tenofoviridizoproksila). Protokolom definirana neinferiornost doziranja jednom dnevno naspram doziranja dva puta dnevno dokazana je ako donja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti za razliku u udjelu ispitanika s odgovornom (jednom dnevno minus dva puta dnevno) ne prelazi -12 % u 48. tjednu. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 39 godina (raspon od 19 do 71); 75% su bili bijelci i 78% su bili muškarci. Srednja početna vrijednost broja CD4+T-stanica bila je 216 stanica/mm³ (raspon od 20 do 775 stanica/mm³), a srednja početna vrijednost HIV-1 RNK u plazmi bila je 5,0 log₁₀ kopija/ml (raspon od 1,7 do 7,0 log₁₀ kopija/ml).

Tablica 2

Virološki odgovor ispitanika u 48. i 96. tjednu						
	48.tjedan			96.tjedan		
	QD	BID	Razlika [95% CI]	QD	BID	Razlika [95% CI]
<u>NC= neuspjeh</u>	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3 % [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5, 2,8]
<u>Uočeni podaci</u>	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2, 0,4]
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	186	198		238	254	

U 96. tjednu rezultati testiranja genotipske rezistencije su bili dostupni za 25 bolesnika iz skupine koja je primala lijek jedanput dnevno i 26 bolesnika iz skupine koja je primala lijek dva puta dnevno, a koji su imali nepotpun virološki odgovor. U skupini koja je primala lijek jedanput dnevno nije zabilježena rezistencija na lopinavir niti kod jednog bolesnika, dok je u skupini koja je primala lijek dva puta dnevno kod 1 bolesnika koji je na početku pokazivao značajnu rezistenciju na inhibitor proteaze zabilježena dodatna rezistencija na lopinavir u studiji.

Održani virološki odgovor na lijek Kaletra (u kombinaciji s nukleozidnim/nukleotidnim inhibitorima reverzne transkriptaze) zabilježen je i u malom ispitivanju II. faze (M97-720), u kojem su bolesnici primali terapiju 360 tjedana. U početku studije ukupno je 100 bolesnika liječeno lijekom Kaletra (51 bolesnik primao je 400/100 mg dva puta dnevno, a 49 bolesnika primalo je 200/100 mg dva puta dnevno ili 400/200 mg dva puta dnevno). Između 48. i 72. tjedna svi bolesnici prešli su na otvorenu primjenu lijeka Kaletra 400/100 mg dva puta dnevno. 39 bolesnika (39%) je prekinulo ispitivanje uključujući 16 (16%) prekida zbog nuspojava, od kojih je jedna povezana sa smrću. 61 bolesnik završio je studiju (35 bolesnika primalo je preporučenu dozu lijeka Kaletra od 400/100 mg dva puta dnevno tijekom cijelog ispitivanja).

Tablica 3

Rezultati u 360. tjednu: studija M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNK < 400 kopija/ml	61%
HIV RNK < 50 kopija/ml	59%
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	501

Kroz 360 tjedana liječenja genotipska analiza virusnih izolata, koja je uspješno provedena u 19 od 28 bolesnika kod kojih je potvrđen HIV RNK iznad 400 kopija/ml, otkrila je nepostojanje primarnih mutacija ili mutacija aktivnog mjesta u proteazi (amino kiseline na pozicijama 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ili fenotipsku rezistenciju inhibitora proteaze.

Bolesnici koji su već ranije primali antiretrovirusnu terapiju

M06-802 je bilo randomizirano, otvoreno ispitivanje koje je uspoređivalo sigurnost, podnošljivost i antivirusnu aktivnost kod doziranja lopinavir/ritonavir tableta jednom dnevno i doziranja dva puta dnevno kod 599 bolesnika s mjerljivom količinom virusa za vrijeme primanja njihove antivirusne terapije. Bolesnici nisu bili na ranijoj terapiji lopinavir/ritonavir. Bili su randomizirani u omjeru 1:1 te su primali 800/200 mg lopinavira/ritonavira jednom dnevno (n=300), odnosno 400/100 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno (n=299). Prema odabiru ispitača bolesnicima su davana najmanje dva nukleozidna/nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze. Uključena populacija bila je

umjereno izložena inhibitorima proteaze (IP) s više od pola bolesnika koji nikad prije nisu primali IP i oko 80% bolesnika u kojih je bio prisutan virusni soj s manje od 3 mutacije IP. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 41 godina (raspon od 21 do 73); 51 % su bili bijelci i 66% muškarci. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T-stanica je bila 254 stanice/mm³ (raspon: 4 do 952 stanica/mm³) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNK u plazmi bila je 4,3 log₁₀ kopija/ml (raspon: 1,7 do 6,6 log₁₀ kopija/ml). Oko 85% bolesnika je imalo količinu virusa manju od 100.000 kopija/ml.

Tablica 4

Virološki odgovor ispitanika u 48. tjednu studije 802			
	QD	BID	Razlika [95% CI]
NC= neuspjeh	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Uočeni podaci	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3.8% [-4,3%, 11,9%]
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	135	122	

Nakon 48 tjedana rezultati testiranja genotipske rezistencije su dostupni za 75 bolesnika iz skupine koja je primala lijek jedanput dnevno i 75 bolesnika iz skupine koja je primala lijek dva puta dnevno, a koji su imali nepotpun virološki odgovor. U skupini koja je primala lijek jedanput dnevno kod 6/75 (8%) bolesnika zabilježene su nove primarne mutacije inhibitora proteaze (kodoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) kao i kod 12/77 (16%) bolesnika iz skupine koja je primala lijek dva puta dnevno.

Primjena u pedijatriji

M98-940 bilo je otvoreno ispitivanje lijeka Kaletra u tekućem obliku u 100 pedijatrijskih bolesnika, od kojih neki prethodno nisu primali antiretrovirusne lijekove (44 %), a neki jesu (56 %). Nijedan bolesnik nije prethodno primao nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine, od kojih je jedna primala 230 mg lopinavira/57,5 mg ritonavira po m², a druga 300 mg lopinavira/75 mg ritonavira po m². Bolesnici bez prethodne terapije primali su i nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Bolesnici koji su prethodno već bili liječeni, primali su nevirapin plus i do dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze. U svakog su bolesnika nakon 3 tjedna liječenja procijenjeni sigurnost, djelotvornost i farmakokinetički profil dvaju režima primjene. Potom su svi bolesnici nastavili primati dozu od 300/75 mg/m². Srednja dob bolesnika bila je 5 godina (raspon: od 6 mjeseci do 12 godina), pri čemu je 14 bolesnika bilo mlađe od 2 godine, a njih 6 bilo je u dobi od jedne godine ili mlađe. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T-stanica iznosila je na početku terapije 838 stanica/ mm³, a srednja početna vrijednost broja kopija HIV-1 RNK iznosila je 4,7 log₁₀ kopija/ml.

Tablica 5

Rezultati u 48. tjednu: studija M98-940		
	Bolesnici koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju (N=44)	Bolesnici koji su primali antiretrovirusnu terapiju (N=56)
HIV RNK < 400 kopija/ml	84%	75%
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektivno, multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje u kojem je ocijenjen farmakokinetički profil, djelotvornost i sigurnost doziranja dvaput na dan u odnosu na doziranje jednom dnevno lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletama doziranim na temelju tjelesne težine kao dio kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima (cART, engl. *combination antiretroviral therapy*) u virološki suprimirane djece s HIV-1 infekcijom (n=173). Djeca su morala imati <18 godina, ≥ 15 kg tjelesne težine, primati cART koji uključuje lopinavir/ritonavir, imati HIV-1 ribonukleinsku kiselinu (RNK) <50 kopija/ml najmanje 24 tjedna te su morala moći progutati tablete. U 48. tjednu su djelotvornost i sigurnost pri doziranju dvaput na dan (n=87) tabletama lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg kod pedijatrijske populacije bili u skladu s rezultatima dosadašnjih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika lopinavirom/ritonavirirom dvaput na dan. Postotak bolesnika s potvrđenim ponovnim porastom broja virusa (*rebound*) >50 kopija/ml tijekom 48 tjedana praćenja je bio viši u pedijatrijskih bolesnika koji su primali lopinavir/ritonavir tablete jednom dnevno (12%) u odnosu na bolesnike koji su primali lopinavir/ritonavir dvaput na dan (8%, p=0,19), uglavnom zbog slabije adherencije bolesnika u skupini koja je primala lijek jednom dnevno. Podaci o učinkovitosti govore u prilog doziranju dvaput na dan kao i razlike u farmakokinetičkim parametrima koji značajno govore u prilog doziranju dvaput na dan (vidjeti dio 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lopinavira, primijenjenog u kombinaciji s ritonavirirom, ocijenjena su u zdravih odraslih dragovoljaca i bolesnika zaraženih HIV-om; između dviju skupina nije uočena znatnija razlika. Lopinavir se gotovo posve metabolizira putem CYP3A. Ritonavir inhibira metabolizam lopinavira, čime povećava razinu lopinavira u plazmi. Ispitivanja su pokazala da se u bolesnika zaraženih HIV-om pri primjeni lijeka Kaletra u dozi od 400/100 mg dvaput na dan postižu, u stanju dinamičke ravnoteže, srednje vrijednosti plazmatske koncentracije lopinavira 15-20 puta veće od koncentracija ritonavira. Koncentracije ritonavira u plazmi su manje od 7 % od onih koje se postižu pri dozi ritonavira od 600 mg dvaput na dan. Antivirusni EC₅₀ lopinavira oko 10 puta je manja od one ritonavira *in vitro*. Stoga Kaletra djeluje antivirusno zahvaljujući lopinaviru.

Apsorpcija

Pri uzimanju lijeka Kaletra u dozi od 400/100 mg dvaput na dan tijekom 2 tjedna, bez ograničenja uzimanja hrane, vršna je koncentracija lopinavira u plazmi (C_{max}) postignuta oko 4 sata nakon uzimanja, a iznosila je $12,3 \pm 5,4$ µg/ml (srednja vrijednost \pm SD). Srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, prije jutarnje doze, iznosila je $8,1 \pm 5,7$ µg/ml. AUC lopinavira pri doziranju u razmacima po 12 sati iznosila je $113,2 \pm 60,5$ µg•h/ml. Apsolutna bioraspoloživost lopinavira, primijenjenog s ritonavirirom u kombiniranom pripravku, u čovjeka još nije određena.

Utjecaji hrane na apsorpciju nakon peroralne primjene

Primjena jedne 400/100 mg doze Kaletra tableta u uvjetima nakon obroka (hrana s visokim sadržajem masti, 872 kcal, 56% iz masti) u usporedbi sa stanjem natašte nije pokazala značajne promjene u C_{max} i AUC_{inf}. Iz toga proizlazi da se Kaletra tablete mogu uzimati s ili bez hrane. Kaletra tablete su također pokazale manju farmakokinetičku varijabilnost u svim uvjetima obroka u odnosu na Kaletra meke kapsule.

Distribucija

U stanju dinamičke ravnoteže, oko 98 – 99% lopinavira vezano je na serumske proteine. Lopinavir se veže i na alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG) i na albumin, no ima veći afinitet za AAG. U stanju dinamičke ravnoteže, vezanje lopinavira za proteine ostaje konstantno u rasponu koncentracija koje se postižu pri uzimanju lijeka Kaletra u dozi od 400/100 mg dvaput na dan, i slično je između zdravih dragovoljaca i bolesnika s HIV-om.

Biotransformacija

In vitro pokusi s ljudskim mikrosomima iz jetre pokazuju da se lopinavir metabolizira prvenstveno oksidacijskim metabolizmom. Lopinavir se ekstenzivno metabolizira sustavom citokroma P450 iz jetre i to gotovo isključivo putem izoenzima CYP3A. Ritonavir je snažan inhibitor CYP3A, koji koči

metabolizam lopinavira i stoga povisuje razinu lopinavira u plazmi. Ispitivanje provedeno u ljudi s ^{14}C -lopinavirom pokazalo je da je 89% radioaktivnosti izmjerene u plazmi nakon jednokratne doze lijeka Kaletra od 400/100 mg pripadalo nepromijenjenom lijeku. U čovjeka je otkriveno najmanje 13 metabolita koji su proizvod oksidacijskog metabolizma lopinavira. Epimerni par 4-okso- i 4-hidroksimetabolita glavni su metaboliti s antivirusnim djelovanjem, no njihov je udio u ukupno izmjerenoj radioaktivnosti u plazmi neznatan. Pokazalo se da ritonavir inducira metaboličke enzime, čime inducira i svoj vlastiti metabolizam, a vjerojatno i metabolizam lopinavira. Pri višekratnom doziranju, koncentracije lopinavira prije davanja sljedeće doze se s vremenom smanjuju i stabiliziraju nakon otprilike 10 dana do 2 tjedna.

Eliminacija

Nakon doze od 400/100 mg ^{14}C -lopinavira/ritonavira, oko $10,4 \pm 2,3\%$ primijenjene doze ^{14}C -lopinavira nađeno je u urinu, a oko $82,6 \pm 2,5\%$ u fecesu. U nepromijenjenu se obliku u urin izlučilo oko 2,2%, a u feces oko 19,8% lopinavira. Nakon višekratnog se doziranja u nepromijenjenu obliku u urin izlučilo manje od 3 % lopinavira. Efektivno poluvrijeme lopinavira (od najviše do najniže koncentracije), pri doziranju u razmacima po 12 sati, iznosilo je u prosjeku 5-6 sati, a prividni klirens lopinavira nakon peroralno uzete doze (CL/F) iznosio je 6 do 7 l/h.

Doziranje jednom dnevno: procjenjivana je farmakokinetika doziranja lijeka Kaletra jednom dnevno kod bolesnika zaraženih HIV-om koji nisu prethodno primali antiretrovirusne lijekove. Kaletra 800/200 mg je davana u kombinaciji s 200 mg emtricitabina i 300 mg tenofovira DF kao dio liječenja jednom dnevno. Višekratne doze lijeka Kaletra 800/200 mg jednom dnevno kroz 2 tjedna bez ograničavanja jela ($n=16$) proizvele su srednje vrijednosti \pm SD maksimalne koncentracije lopinavira u plazmi (C_{max}) od $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, koje se postižu otprilike 6 sati nakon primjene. U stanju dinamičke ravnoteže srednja najniža koncentracija prije jutarnje doze bila je $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Vrijednost AUC lopinavira je tijekom 24 satnog doziranja prosječno bila $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

U usporedbi s BID režimom, doziranje jednom dnevno je povezano sa smanjenjem $C_{\text{min}}/C_{\text{trough}}$ vrijednosti za otprilike 50%.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici

Ograničeni su farmakokinetički podaci u djece mlađe od 2 godine. Farmakokinetika Kaletra 100/25 mg tableta čije je doziranje vezano uz tjelesnu težinu primijenjenih dvaput dnevno ispitana je u ukupno 53 pedijatrijska bolesnika. Srednje vrijednosti \pm standardna devijacija u stanju dinamičke ravnoteže AUC, C_{max} , i C_{12} lopinavira iznosile su redom, $112,5 \pm 37,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $12,4 \pm 3,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ i $5,71 \pm 2,99$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Doziranjem vezanim uz tjelesnu težinu primijenjeno dvaput dnevno bez nevirapina koncentracije lopinavira u plazmi su bile slične onima u odraslih bolesnika koji su primali dozu od 400/100 mg dvaput na dan bez nevirapina.

Spol, rasa i dob

Farmakokinetika lijeka Kaletra u starijih ljudi nije ispitana. U odraslih bolesnika nisu uočene razlike u farmakokinetici s obzirom na dob niti s obzirom na spol. Nisu uočene ni razlike u farmakokinetici s obzirom na rasu.

Trudnoća i poslijeporođajno razdoblje

U otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju je 12 trudnica inficiranih HIV-om, koje su bile trudne manje od 20 tjedana i uzimale kombiniranu terapiju antiretrovirusnim lijekovima, početo uzimalo 400 mg/100 mg lopinavira/ritonavira (dvije 200/50 mg tablete) dvaput na dan do gestacijske dobi od 30 tjedana. U gestacijskoj dobi od 30 tjedana doza je povećana na 500/125 mg (dvije 200/50 mg tablete i jedna 100/25 mg tableta) dvaput na dan do razdoblja od 2 tjedna nakon poroda. Plazmatske koncentracije lopinavira mjerene su tijekom četiri 12-satna razdoblja u drugom tromjesečju (20-24 tjedana trudnoće), trećem tromjesečju prije povećanja doze (30 tjedana trudnoće), trećem tromjesečju nakon povećanja doze (32 tjedna trudnoće) i 8 tjedana nakon poroda. Povećanje doze nije dovelo do značajnog povećanja plazmatskih koncentracija lopinavira.

U drugom otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju je 19 trudnica inficiranih HIV-om uzimalo 400 mg/100 mg lopinavira/ritonavira dvaput na dan kao dio kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima tijekom trudnoće, a koja je započeta prije začeća. Sakupljena je serija uzoraka krvi prije početka liječenja te u vremenskim razmacima tijekom 12 sati u 2. tromjesečju i 3. tromjesečju, pri porodu, te od 4. - 6. tjedna nakon poroda (kod žena koje su nastavile liječenje nakon poroda) za farmakokinetičku analizu ukupne i nevezane koncentracije lopinavira u plazmi.

Farmakokinetički podaci trudnica s HIV-1 infekcijom koje su uzimale 400/100 mg tablete lopinavira/ritonavira dvaput na dan prikazani su u Tablici 6 (vidjeti dio 4.2).

Tablica 6

Srednja vrijednost (%CV) farmakokinetičkih parametara lopinavira u stanju dinamičke ravnoteže u trudnica s HIV infekcijom			
Farmakokinetički parametar	2. tromjesečje n = 17*	3. tromjesečje n = 23	Nakon poroda n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{prije početka liječenja} µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C _{max}			
** n = 16 for C _{prije početka liječenja}			

Insuficijencija bubrega

Farmakokinetika lijeka Kaletra u bolesnika s insuficijencijom bubrega nije ispitana; ali, budući da je bubrežni klirens lopinavira zanemarivo malen, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa lopinavira.

Insuficijencija jetre

Farmakokinetički pokazatelji lopinavira u stanju dinamičke ravnoteže, u ispitivanju pri višekratnim dozama lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dvaput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om, s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre uspoređeni su s onima u bolesnika zaraženih HIV-om u kojih je funkcija jetre bila uredna. Uočen je ograničeni porast ukupnih koncentracija lopinavira od oko 30%, no ne očekuje se da bi to moglo biti od kliničkog značaja (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanjem toksičnosti višekratnih doza u glodavaca i pasa pokazalo se da su glavni ciljni organi jetra, bubrezi, štitnjača, slezena i eritrociti u cirkulaciji. Promjene u jetri uputile su na oteknuće stanica praćeno fokalnom degeneracijom. Dok je izloženost koja je izazvala te promjene bila usporediva s kliničkom izloženošću u ljudi ili je bila manja, doze su u životinja bile više od šest puta veće od preporučenih kliničkih doza. Blaga degeneracija bubrežnih kanalića uočena je u miševa u kojih je izloženost bila najmanje dvostruko veća od one preporučene u ljudi; ni u štakora ni u pasa nije bilo učinaka na bubrege. Snižena razina serumskog tiroksina prouzročila je pojačano oslobađanje TSH, čija je posljedica bila hipertrofija folikularnih stanica štitnjače u štakora. Te su promjene bile reverzibilne i stanje se normaliziralo nakon obustave davanja djelatne tvari, a u miševa i pasa te se promjene nisu javile. U štakora, no ne i u miševa i pasa, uočene su anizocitoza i poikilocitoza negativne na Coombsov test. U štakora, ali ne i u drugih vrsta, uočena je povećana slezena praćena histiocitomom. Razina serumskog kolesterola bila je povišena u glodavaca, no ne i u pasa, dok je razina triglicerida bila povišena samo u miševa.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da su lopinavir/ritonavir pri najvećim koncentracijama inhibirali klonirane kalijeve kanale ljudskog srca (HERG) za 30 %, a te su koncentracije bile 7 puta veće od ukupnih koncentracija lopinavira i 15 puta veće od vršnih koncentracija lopinavira, koje se postižu u plazmi ljudi pri najvećim preporučenim terapijskim dozama. Nasuprot tome, lopinavir/ritonavir u tim sličnim koncentracijama nisu odgodili repolarizaciju Purkinjeovih vlakana iz psećeg srca. Lopinavir/ritonavir u manjim koncentracijama nisu izazvali znatniju blokadu struje kalija (HERG). Ispitivanja distribucije u tkivima, provedena u štakora, nisu uputila na znatnije zadržavanje lijeka u

srcu; AUC u srcu nakon 72 sata bio je otprilike 50 % od AUC-a izmjerenog u plazmi. Stoga ima razloga očekivati da razine lopinavira u srcu neće biti znatno više od onih u plazmi.

U pasa su uočeni izraženi U-valovi na elektrokardiogramu, povezani s produženim PR-intervalom, te bradikardijom. Drži se da su ti učinci bili prouzročeni poremećenom ravnotežom elektrolita.

Klinički značaj tih pretkliničkih podataka nije poznat, no ne mogu se isključiti mogući kardijalni učinci ovog lijeka u čovjeka (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

U štakora je, pri dozama koje izazivaju materinsku toksičnost, uočena embriofetotoksičnost (pobačaj, smanjena životnost ploda, smanjena tjelesna težina ploda, povećana učestalost promjena skeleta) i toksičnost tijekom postnatalnog razvoja (smanjeno preživljenje mladunčadi). Sistemska izloženost lopinaviru/ritonaviru pri dozama koje su izazvale materinsku i razvojnu toksičnost, bila je manja od one koja se pri terapijskim dozama očekuje u ljudi.

U dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti lopinavira/ritonavira u miševa uočena je indukcija tumora jetre, koja nije bila ni genotoksična ni mitogena, i općenito se drži da nema mnogo veze s rizikom u ljudi.

U ispitivanjima kancerogenosti u štakora nisu nađeni dokazi o tumorogenosti. Serija *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, uključujući i Amesov bakterijski test reverzne mutacije, test mišjeg limfoma, test mišjih mikronukleusa i test kromosomskih aberacija ljudskih limfocita, nije pokazala mutagenost niti klastogenost lopinavira/ritonavira.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tablete:

kopovidon
sorbitanlaurat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid
talk
makrogol 3350 (polietilenglikol 3350)
željezov oksid, crveni E172

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene propilenskim zatvaračem.

Boca sadrži 60 filmom obloženih tableta

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/172/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. ožujka 2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. ožujka 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Kaletra oralna otopina:

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

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

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obložene tablete i Kaletra 100 mg/25 mg filmom obložene tablete:

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

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obložene tablete:

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Oralna otopina – kutija koja sadrži 300 ml (5 boca x 60 ml) oralne otopine

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml oralna otopina
(lopinavir + ritonavir)
Za odrasle i djecu tjelesne težine veće od 15 kg.

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaki ml sadrži: 80 mg lopinavira i 20 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: alkohol, kukuruzni sirup bogat fruktozom, propilenglikol, glicerol, polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje, kalij (u obliku acesulfamkalija).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

300 ml (5 boca x 60 ml) **oralne otopine** i 5 štrcaljki **od 5 ml** za primjenu kroz usta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Za volumene veće od 2 ml.
Za odmjeravanje doze upotrijebite štrcaljku od 5 ml za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/172/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Oralna otopina – Kutija koja sadrži 120 ml (2 boce x 60 ml) oralne otopine****1. NAZIV LIJEKA**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml oralna otopina
(lopinavir + ritonavir)
Za djecu u dobi od 2 tjedna ili stariju i tjelesne težine do 15 kg.

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaki ml sadrži: 80 mg lopinavira i 20 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: alkohol, kukuruzni sirup bogat fruktozom, propilenglikol, glicerol, polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje, kalij (u obliku acesulfamkalija).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 ml (2 boce x 60 ml) **oralne otopine** i 2 štrcaljke **od 2 ml** za primjenu kroz usta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Za volumene do 2 ml.
Za odmjeravanje doze upotrijebite štrcaljku od 2 ml za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/172/009

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Oralna otopina – Naljepnica na boci

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml oralna otopina
(lopinavir + ritonavir)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaki ml sadrži 80 mg lopinavira i 20 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: alkohol (42 % *V/V* vidjeti uputu o lijeku), kukuruzni sirup bogat fruktozom, propilenglikol, glicerol, polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje, kalij (u obliku acesulfamkalija).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 ml **oralne otopine**

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Važno je otvoriti
Uvjerite se da imate štrcaljku koja odgovara dozi.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvati u hladnjaku**

Čuvanje lijeka u primjeni: Ako je izvan hladnjaka, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C, a lijek koji se ne potroši za 42 dana (6 tjedana) mora se zbrinuti. Preporučuje se na pakiranju napisati datum kada je lijek izvađen iz hladnjaka.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie (logo)

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

200 mg/50 mg tablete – kutija s 1 bocom

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/172/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kaletra 200 mg/50 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

200 mg/50 mg tablete – Kutija višestrukog pakiranja od 360 (3 boce od 120) filmom obloženih tableta - uključujući plavi okvir

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 360 (3 boce po 120) filmom obloženih tableta
Pakiranje za 3 mjeseca

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/172/007

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kaletra 200 mg/50 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

200 mg/50 mg tablete – Naljepnica na boci

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija višestrukog pakiranja od 120 (3 kutije s po 40 filmom obloženih tableta od 200 mg/50 mg) – s plavim okvirom
Kutija s blister pakiranjem koje sadrži 120 filmom obloženih tableta od 200 mg/50 mg

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 120 (3 pakiranja od 40) filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/172/005 – višestruko pakiranje: 120 (3 pakiranja od 40) filmom obloženih tableta
EU/1/01/172/008 – kutija sa 120 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kaletra 200 mg/50 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJOJ KUTIJI

Unutarnja kutija višestrukog pakiranja od 120 (3 pakiranja od 40) 200 mg/50 mg filmom obloženih tableta – bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

40 filmom obloženih tableta. Dio višestrukog pakiranja, ne može se izdavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/172/005

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kaletra 200 mg/50 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

200 mg/50 mg tablete – Blister s 8 filmom obloženih tableta ili blister s 12 filmom obloženih tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

100 mg/ 25 mg tablete – Kutija s 1 bocom

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra 100 mg/25 mg filmom obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg lopinavira u kombinaciji s 25 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/172/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kaletra 100 mg/25 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

100 mg/25 mg tablete – naljepnica na boci

1. NAZIV LIJEKA

Kaletra 100 mg/25 mg filmom obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg lopinavira u kombinaciji s 25 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/172/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml oralna otopina (lopinavir + ritonavir)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kaletra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Kaletra
3. Kako uzimati lijek Kaletra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kaletra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kaletra i za što se koristi

- Liječnik Vam je propisao lijek Kaletra kako bi Vam pomogla u kontroli infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV; engl. *Human Immunodeficiency Virus*). Kaletra to čini usporavajući širenje infekcije u Vašem tijelu.
- Kaletra neće izliječiti HIV infekciju ni sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS; engl. *acquired immunodeficiency syndrome*).
- Kaletra je namijenjena za liječenje djece u dobi od 14 dana i starije, adolescenata i odraslih koji su zaraženi HIV-om, tj. virusom koji uzrokuje AIDS.
- Kaletra sadrži djelatne tvari lopinavir i ritonavir. Kaletra je antiretrovirusni lijek i spada u skupinu lijekova koje nazivamo inhibitorima proteaze.
- Kaletra se koristi u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekovima. Liječnik će odrediti koji od tih lijekova su najbolji za Vas.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Kaletra

Nemojte uzimati lijek Kaletra

- ako ste alergični na lopinavir, ritonavir ili neki drugi sastojak lijeka Kaletra (pogledajte dio 6.).
- ako imate teške jetrene tegobe.

Nemojte uzimati lijek Kaletra ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- astemizol ili terfenadin (lijekovi koji se obično koriste za liječenje simptoma alergija – ovi lijekovi mogu se dobiti bez recepta);
- midazolam primijenjen peroralno (uzet kroz usta), triazolam (lijek za liječenje tjeskobe i/ili smetnji spavanja);
- pimoqid (lijek za liječenje shizofrenije);
- kvetiapin (lijek za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja);
- lurasidon (lijek za liječenje depresije);
- ranolazin (lijek za liječenje kronične boli u prsištu [angine]);
- cisaprid (lijek za ublažavanje određenih želučanih tegoba);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (lijekovi za liječenje glavobolje);

- amiodaron, dronedaron (lijekovi za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja);
- lovastatin, simvastatin (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- lomitapid (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- alfuzosin (lijek za liječenje simptoma povećane prostate kod muškaraca (benigna hiperplazija prostate, BHP));
- fusidatnu kiselinu (za liječenje kožnih infekcija uzrokovanih bakterijom roda *Staphylococcus* kao što su impetigo i infektivni dermatitis. Kada se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova, fusidatna kiselina se može uzimati pod liječničkim nadzorom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Kaletra**);
- kolhicin (lijek za liječenje gihta) ako imate tegobe s bubrežima i/ili jetrom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (lijek za liječenje raka dojke);
- avanafil ili vardenafil (lijek za liječenje erektilne disfunkcije);
- sildenafil koji se koristi za plućnu arterijsku hipertenziju (visok krvni tlak u plućnoj arteriji). Sildenafil koji se koristi za liječenje erektilne disfunkcije može se koristiti samo pod liječničkim nadzorom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Kaletra**);
- pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Pročitajte popis lijekova naveden u nastavku, u poglavlju "Drugi lijekovi i Kaletra" za informacije o posebnim upozorenjima kod uporabe s drugim lijekovima.

Ako uzimate bilo koji od spomenutih lijekova, zamolite svog liječnika da napravi nužne izmjene u liječenju drugih bolesti ili u antiretrovirusnom liječenju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Kaletra.

Važne informacije

- Ljudi koji uzimaju lijek Kaletra mogu ipak razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolesti i AIDS-om. Stoga je važno da budete pod nadzorom liječnika za vrijeme liječenja lijekom Kaletra.

Kažite svome liječniku ako ste Vi ili Vaše dijete imali/imate

- **Hemofiliju** tip A ili tip B jer Kaletra može povećati rizik od krvarenja.
- **Dijabetes** (šećernu bolest) jer je u bolesnika koji su uzimali lijek Kaletra zabilježena povećana razina šećera u krvi.
- **Jetrene tegobe** jer u bolesnika koji imaju ili su imali jetrene tegobe, uključujući kronični hepatitis B ili C, postoji povećan rizik od pojave teških i po život opasnih nuspojava vezanih za jetru.

Kažite svom liječniku ako Vi ili Vaše dijete iskusite

- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, otežano disanje i tešku slabost mišića u nogama i rukama jer ti simptomi mogu upućivati na povećanu koncentraciju mliječne kiseline.
- Žeđ, učestalo mokrenje, zamućenje vida ili gubitak težine jer to može upućivati na povišenje razine šećera u krvi.
- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, jer to može upućivati na pankreatitis (upalu gušterače) za koji povećana koncentracija triglicerida (masnoće u krvi) predstavlja rizičan faktor.
- Kod nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, znakovi i simptomi od prethodno preboljelih infekcija se mogu pojaviti ubrzo

nakon početka anti-HIV liječenja. Pretpostavlja se da se ti simptomi javljaju zbog poboljšanja u odgovoru imunološkog sustava omogućavajući organizmu da se bori protiv infekcije koja je bila prisutna bez jasnih simptoma. Nakon početka uzimanja lijeka za liječenje Vaše infekcije HIV-om, uz oportunističke infekcije dodatno se mogu pojaviti autoimuni poremećaji (stanja koja se događaju kada imunološki sustav napadne zdravo tkivo). Autoimuni poremećaji se mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja. Ukoliko primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja započinje u rukama i stopalima te se širi gore prema trupu, lupanje srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo da odmah obavijestite svog liječnika kako bi dobili potrebno liječenje.

- **Ukočenost zglobova, tupi bolovi i probadanja** (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i teškoće u kretanju jer neki bolesnici koji uzimaju ove lijekove mogu razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje tkiva kostiju zbog gubitka opskrbe krvlju). Neki od brojnih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti mogu biti i duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, uporaba kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija (smanjenje aktivnosti imunološkog sustava), povišen indeks tjelesne mase i dr.
- **Mišićnu bol**, osjetljivost ili slabost, osobito prilikom uzimanja ovih lijekova. U rijetkim slučajevima ovi su mišićni poremećaji bili ozbiljni.
- Simptome omaglice, ošamućenost, nesvjesticu ili osjećaj nepravilnih otkucaja srca. Kaletra može uzrokovati promjene u Vašem srčanom ritmu i u električnoj aktivnosti srca. Te promjene se mogu vidjeti na EKG-u (elektrokardiogram).

Drugi lijekovi i Kaletra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- antibiotici (npr. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- lijekovi za liječenje tumora (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, ali i vinkristin i vinblastin);
- antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, vorapaksar);
- antidepresivi (npr. trazodon, bupropion);
- lijekovi za liječenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin i valproat);
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- lijekovi za liječenje gihta (npr. kolhicin). Ne smijete uzimati lijek Kaletra s kolhicinom ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte i dio "**Nemojte uzimati lijek Kaletra**" iznad);
- lijek za liječenje tuberkuloze (bedakilin, delamanid);
- antivirusni lijekovi za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) kod odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir, simeprevir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir);
- lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (npr. sildenafil i tadalafil);
- fusidatna kiselina koja se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova (npr. osteomijelitis);
- lijekovi za srce uključujući:
 - digoksin;
 - antagoniste kalcijevih kanala (npr. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - lijekove za ispravljanje srčanog ritma (npr. bepridil, sistemski lidokain, kinidin);
- HIV CCR5 antagonisti (npr. maravirok);
- HIV-1 inhibitori integraza (npr. raltegravir);
- lijekovi za liječenje niskog broja trombocita (npr. fostamatini);
- levotiroksin (koristi se za liječenje problema štitnjače);
- lijekovi za sniženje razine kolesterola u krvi (npr. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ili simvastatin);
- lijekovi za liječenje astme i ostalih problema povezanih s plućima kao što je kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) (npr. salmeterol);
- lijekovi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak u plućnoj arteriji) (npr. bosentan, riocigvat, sildenafil, tadalafil);

- lijekovi koji djeluju na imunološki sustav (npr. ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus);
- lijekovi koji se koriste kod prestanka pušenja (npr. bupropion);
- lijekovi za ublažavanje bolova (npr. fentanil);
- lijekovi slični morfinu (npr. metadon);
- oralni kontraceptivi ili flaster-kontraceptivi u flasteru za prevenciju trudnoće (pogledajte dio **Kontraceptivi**);
- inhibitori proteaze (npr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir);
- sedativi (npr. midazolam primijenjen putem injekcije);
- steroidi (npr. budezonid, deksametazon, flutikazonpropionat, etinilestradiol, triamcinolon);
- lijekove koji uzrokuju reakciju s alkoholom (npr. disulfiram).

Pročitajte popis lijekova naveden prethodno u dijelu "Nemojte uzimati lijek Kaletra ako istodobno uzimate neke od sljedećih lijekova" za informacije o lijekovima koje ne smijete uzimati dok uzimate lijek Kaletra.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez recepta.

Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne uzimajte lijek Kaletra** ako trenutno uzimate avanafil ili vardenafil.
- Ne smijete uzimati lijek Kaletra sa sildenafilom koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak u plućnoj arteriji) (pogledajte prethodno naveden dio **Nemojte uzimati lijek Kaletra**).
- Ako uzimate sildenafil ili tadalafil i lijek Kaletra zajedno, možete riskirati pojavu nuspojava poput sniženog krvnog tlaka, gubitka svijesti, promjene vida i erekcije dulje od 4 sata. Ukoliko erekcija traje dulje od 4 sata, **odmah** potražite pomoć liječnika kako bi izbjegli trajno oštećenje penisa. Liječnik Vam može objasniti ove simptome.

Kontraceptivi

- Ukoliko koristite oralne ili flaster kontraceptive za prevenciju trudnoće, morali biste koristiti i dodatnu kontracepciju ili drugi oblik kontracepcije (npr. kondom) jer Kaletra može smanjiti učinkovitost oralnih i flaster kontraceptiva.

Trudnoća i dojenje

- Ako planirate imati dijete, ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni **odmah** o tome obavijestite svog liječnika.
- Ako dojite ili razmišljate o dojenju, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom što je prije moguće.
- Ako ste trudni ili dojite, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što uzmete ovaj lijek jer on sadrži propilenglikol i alkohol.
- Ne preporučuje se ženama koje žive s HIV-om da doje jer postoji mogućnost zaraze djeteta HIV-om putem majčinog mlijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije posebno proučavan učinak lijeka Kaletra na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ne vozite i ne upravljate strojem ukoliko primijetite bilo koju nuspojavu (npr. mučninu) koja može utjecati na Vašu sposobnost sigurne vožnje vozila ili upravljanje strojem. Umjesto toga se javite svom liječniku.

Kaletra sadrži 42% *V/V* alkohola. Količina alkohola u ovom lijeku može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima kao i na Vaše rasuđivanje i vrijeme reagiranja.

Važne informacije o nekim pomoćnim sastojcima u lijeku Kaletra

Kaletra sadrži 42% *V/V* alkohola i 15% *m/V* propilenglikola. Svaki mililitar Kaletra oralne otopine sadrži 356,3 mg alkohola i 152,7 mg propilenglikola. Alkohol i propilenglikol su potencijalno štetni za osobe s bolestima jetre, bolestima bubrega, alkoholizmom, epilepsijom, ozljedama i bolestima mozga, kao i za trudnice i djecu. Mogu promijeniti ili pojačati djelovanje drugih lijekova.

Procijenjena koncentracija alkohola u krvi kod primjene preporučene(ih) doze(a) za odrasle iznosi približno 0,002 - 0,01 g/dl. Ta je koncentracija slična onoj nakon što odrasla osoba popije 4 - 22 ml piva ili 1 - 4 ml vina.

Drugi lijekovi također mogu sadržavati alkohol, a alkohol se može unijeti u tijelo i putem hrane i pića. Objedinjeni učinci mogu dovesti do povišenih razina alkohola u krvi i pojačati nuspojave alkohola.

Ovaj lijek sadrži do 0,8 g fruktoze po dozi, ako se uzima u preporučenim dozama. Nije prikladno za primjenu u osoba s nasljednim nepodnošenjem fruktoze. Zbog mogućnosti postojanja neotkrivenog nepodnošenja fruktoze, ovaj se lijek smije davati djeci i dojenčadi samo nakon konzultacije s liječnikom.

Kaletra sadrži glicerol koji je štetan u visokim dozama. Može uzrokovati glavobolju, želučane smetnje i proljev.

Kaletra sadrži polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje. Uzeto u visokim dozama može izazvati mučninu, povraćanje, kolike (grčevi u trbuhu) i jak proljev. Ne treba ga davati ako postoji crijevna opstrukcija.

Kaletra sadrži kalij u obliku acesulfamkalija, koji može biti štetan bolesnike s ograničenjem unosa kalija. Visoke doze kalija u krvi mogu izazvati želučane smetnje i proljev.

Kaletra sadrži natrij u obliku saharinnatrija, natrijeva klorida i natrijeva citrata, koji može biti štetan za osobe s ograničenjem unosom natrija.

Kaletra sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Kaletra

Kaletra se preporučuje za primjenu u odraslih i djece u dobi od 14 dana i starije koji su inficirani virusom HIV-a.

Treba obratiti pažnju kod doziranja u djece. Kod djece koja teže manje od 40 kg doza treba biti manja od 5 ml dva puta na dan.

Ako Vi ili Vaše dijete možete progutati tablete, Kaletra je dostupna i u obliku filmom obloženih tableta koje sadrže 200 mg lopinavira i 50 mg ritonavira te u obliku filmom obloženih tableta koje sadrže 100 mg lopinavira i 25 mg ritonavira.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Proverite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni kako biste trebali uzimati Vaš lijek.

Kada i koliko lijeka Kaletra treba uzimati?

Djeca u dobi od 14 dana i starija i tjelesne težine do 15 kg

- Liječnik će odlučiti o odgovarajućoj dozi na temelju djetetove težine i visine.
- Važno je da se Kaletra oralna otopina uvijek uzima zajedno s hranom.
- Za odmjeravanje doze upotrijebite priloženu štrcaljku za usta od **2 ml**.

Djeca tjelesne težine veće od 15 kg

- Liječnik će odlučiti o odgovarajućoj dozi na temelju djetetove visine i težine.
- Važno je da se Kaletra oralna otopina uvijek uzima zajedno s hranom.
- Za odmjeravanje doze upotrijebite priloženu štrcaljku za usta od **5 ml**.

Primjena u odraslih

- Uobičajena doza za odrasle je 5 ml oralne otopine dva puta dnevno, tj. svakih 12 sati u kombinaciji s drugim anti-HIV lijekovima. Liječnik će Vam savjetovati količinu lijeka Kaletra koju trebate uzimati.
- Važno je da se Kaletra oralna otopina uvijek uzima zajedno s hranom.
- Za odmjeravanje doze upotrijebite priloženu štrcaljku za usta od **5 ml**.

Kako ćete izmjeriti točnu dozu?

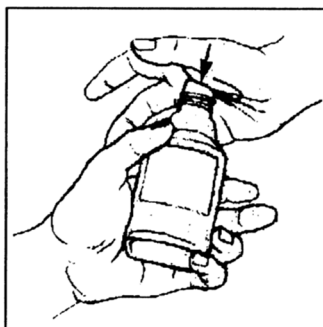
- Ako doza iznosi do 2 ml, odmjerite je štrcaljkom od **2 ml** za primjenu kroz usta.
- Ako doza iznosi između 2 ml i 5 ml, odmjerite je štrcaljkom od **5 ml** za primjenu kroz usta.

Provjerite sa svojim ljekarnikom imate li štrcaljku odgovarajućeg volumena. Ako niste sigurni kako koristiti štrcaljku za primjenu kroz usta, pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Oni će Vam reći kako pravilno koristiti štrcaljku.

Prije prvog korištenja štrcaljke operite klip i štrcaljku u toploj vodi i tekućem deterdžentu. Isperite čistom vodom i pustite da se osuši na zraku.

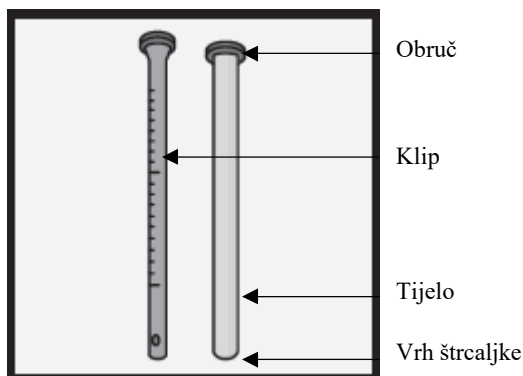
Nemojte tresti bocu jer tako mogu nastati mjehurići zraka koji će otežati precizno odmjeravanje doze.

Otvorite zatvarač siguran za djecu tako da ga pritisnete dlanom i zavrnete obrnuto od kazaljke na satu ili u smjeru strelice na vrhu zatvarača. Obratite se ljekarniku ako imate problema s otvaranjem boce.

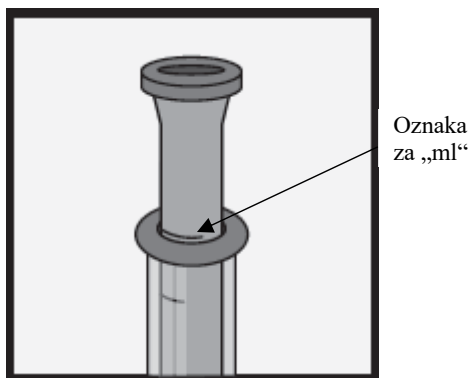


Korištenje štrcaljke od 2 ml za primjenu kroz usta doza do 2 ml

Štrcaljka ima dva glavna dijela, „klip“ i „tijelo“. Na ovoj je slici klip izvađen iz tijela štrcaljke tako da jasno možete vidjeti oba dijela.



1. Gurnite klip punom duljinom u tijelo štrcaljke.
2. Uronite vrh štrcaljke u tekućinu.
3. Izvlačite klip sve dok na njemu ne vidite točnu dozu. Oznaka za odgovarajući broj „ml“ mora biti u ravnini s gornjim dijelom obruča tijela štrcaljke.

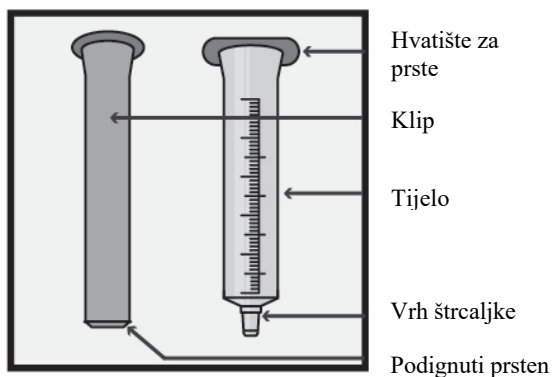


4. Okrenite štrcaljku vrhom prema gore, nježno je lupnite i potisnite klip kako biste uklonili sve mjehuriće zraka.
5. Nakon uklanjanja mjehurića zraka, pogledajte oznaku za dozu.
 - Ako je broj „ml“ u ravnini obruča veći od propisane doze, potiskujte klip dok se obruč ne poravna s oznakom za propisanu dozu.
 - Ako je broj „ml“ u ravnini obruča manji od propisane doze, uvucite još otopine kako biste dobili propisanu dozu.
6. Stavite štrcaljku za doziranje u djetetova usta, usmjerite je prema obrazu i nježno potiskujte klip kako biste istisnuli lijek.

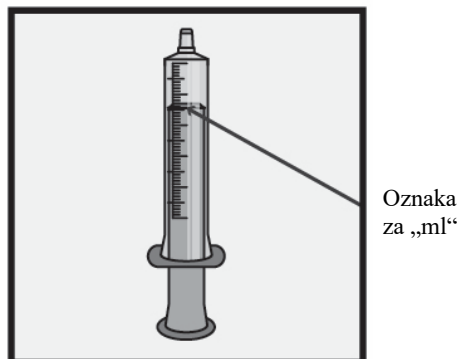
Nakon svake doze vratite zatvarač na bocu.

Korištenje štrcaljke od 5 ml za primjenu kroz usta doza većih od 2 ml

Štrcaljka ima dva glavna dijela, „klip“ i „tijelo“. Na ovoj je slici klip izvađen iz tijela štrcaljke tako da jasno možete vidjeti oba dijela.



1. Gurnite klip punom duljinom u tijelo štrcaljke.
2. Uronite vrh štrcaljke u tekućinu.
3. Izvlačite klip sve dok se podignuti prsten ne poravna s točnom oznakom za „ml“ na tijelu štrcaljke.
4. Okrenite štrcaljku vrhom prema gore, nježno je lupnite i potisnite klip kako biste uklonili sve mjehuriće zraka.
5. Nakon uklanjanja mjehurića zraka, pogledajte oznaku za dozu.



- Ako je broj „ml“ u ravnini s podignutim prstenom veći od propisane doze, potiskujte klip dok se prsten ne poravna s oznakom za propisanu dozu.
- Ako je broj „ml“ u ravnini s podignutim prstenom manji od propisane doze, uvucite još otopine kako biste dobili propisanu dozu.

6. Stavite štrcaljku za doziranje u djetetova usta, usmjerite je prema obrazu i nježno potiskujte klip kako biste istisnuli lijek.

Nakon svake doze vratite zatvarač na bocu.

Nakon svake doze lijeka Kaletra razdvojite klip i štrcaljku. Čim budete u mogućnosti operite klip i štrcaljku tekućim deterdžentom i toplom vodom; možete oboje namočiti u vodi sa sredstvom za pranje suđa tijekom 15 minuta. Isperite štrcaljku i klip čistom vodom. Ponovno stavite klip u štrcaljku te uvucite i izbacite vodu iz nje nekoliko puta kako biste je isprali. Ostavite štrcaljku da se posve osuši prije nego je upotrijebite za doziranje.

Nemojte koristiti štrcaljke za doziranje koje ste dobili s Kaletra oralnom otopinom za primjenu drugih lijekova koje Vi ili Vaše dijete možda uzimate.

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka Kaletra nego što ste trebali

- Ako shvatite da ste uzeli više lijeka nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika.
- Ako ne možete obavijestiti svog liječnika, javite se u bolnicu.

Ako ste Vi ili Vaše dijete zaboravili uzeti lijek Kaletra

- Ako unutar 6 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, što prije uzmite propuštenu dozu, a potom nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu kako Vam je propisao Vaš liječnik.
- Ako primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, a prošlo je više od 6 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati lijek Kaletra

- Ne prekidajte uzimanje i ne mijenjajte dnevnu dozu lijeka Kaletra bez prethodne konzultacije s liječnikom.
- Bez obzira koliko se bolje počnete osjećati, lijek Kaletra morate uzimati svaki dan kako bi pomogla u kontroli Vaše HIV infekcije.
- Uzimanje lijeka Kaletra sukladno preporukama daje najveće šanse za odgađanjem razvoja otpornosti na lijek.
- Ukoliko zbog nuspojave ne možete nastaviti uzimati lijek Kaletra, recite to svom liječniku odmah.
- Pazite da uvijek imate dovoljno lijeka Kaletra kako Vam ne bi ponestalo lijeka. Ukoliko putujete ili ostajete neko vrijeme u bolnici, uzmite dovoljnu količinu lijeka Kaletra koja će potrajati dok ne dobijete novu količinu lijeka Kaletra.
- Uzimajte ovaj lijek dok Vam liječnik ne kaže suprotno.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Kaletra može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Katkada je teško razlikovati nuspojave koje uzrokuje Kaletra od onih koje mogu biti uzrokovane drugim lijekovima koje uzimate istovremeno s lijekom Kaletra, odnosno od komplikacija same infekcije HIV-om.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod bolesnika koji su uzimali ovaj lijek. Odmah obavijestite liječnika o ovim ili bilo kojim drugim simptomima. Ukoliko simptomi potraju ili se pogoršaju, potražite medicinsku pomoć.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev;
- mučnina;
- infekcija gornjeg dišnog sustava.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala gušterače;
- povraćanje, povećanje trbuha, bol u donjem i gornjem području trbuha, vjetrovi, probavne tegobe, smanjen apetit, povrat sadržaja iz želuca u jednjak što može uzrokovati bol;
– **Obavijestite svog liječnika** ako se pojave mučnina, povraćanje ili bol u truhu jer to mogu biti simptomi pankreatitisa (upale gušterače).
- oticanje ili upala trbuha, tankog i debelog crijeva;
- povećane razine kolesterola u krvi, povećane razine triglicerida (oblik masnoće) u krvi, visoki krvni tlak;
- smanjena sposobnost tijela da regulira šećer, uključujući šećernu bolest (diabetes mellitus), gubitak tjelesne težine;
- nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica koje sudjeluju u obrani organizma od infekcije;
- osip, ekcem, nakupljanje ljuskica masne kože;
- omaglica, tjeskoba, poteškoće sa spavanjem;
- osjećaj umora, manjak snage i energije, glavobolja uključujući migrenu;
- hemoroidi;
- upala jetre uključujući povišenje jetrenih enzima;
- alergijske reakcije uključujući koprivnjaču i upale u ustima;
- infekcije donjih dišnih puteva;
- povećanje limfnih čvorova;
- impotencija, preobilno ili produženo menstrualno krvarenje ili izostanak menstruacije;
- poremećaj mišića kao što su slabosti i grčevi, bol u zglobovima, mišićima i leđima;
- oštećenje živaca perifernog živčanog sustava;
- noćno znojenje, svrbež, osip uključujući ispupčenja na koži, kožne infekcije, upalu kože ili pora dlačica, nakupljanje tekućine u stanicama ili tkivima.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- neuobičajeni snovi;
- gubitak ili promjena osjeta okusa;
- gubitak kose;
- promjene na elektrokardiogramu (EKG) koje se zovu atrioventrikularni blok;
- stvaranje plakova na stjenkama arterija koje mogu dovesti do srčanog ili moždanog udara;
- upala krvnih žila i kapilara;
- upala žučnog kanala;
- nekontrolirano drhtanje tijela;
- zatvor;
- duboka venska upala povezana s krvnim ugruškom;
- suha usta;
- nemogućnost kontrole crijeva;
- upala početnog dijela tankog crijeva koje se nastavlja odmah na želudac, rana ili čir probavnog trakta, krvarenje iz probavnog trakta ili rektuma (završni dio debelog crijeva);
- crvene krvne stanice u urinu;
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica);
- masne nakupine u jetri, povećana jetra;
- oslabljena funkcija testisa;

- pojava simptoma povezanih s neaktivnom infekcijom u Vašem tijelu (imunološka rekonstitucija);
- povećan apetit;
- neuobičajeno visoka razina bilirubina (pigmenta koji nastaje raspadanjem crvenih krvnih stanica) u krvi
- smanjena seksualna želja;
- upala bubrega;
- odumiranje kosti uzrokovano njenom slabom prokrvljenošću;
- rane i čirevi u usnoj šupljini, upala želuca i crijeva;
- zatajenje bubrega;
- pucanje mišićnih vlakana što rezultira oslobađanjem sadržaja mišićnih vlakana (mioglobina) u krvotok;
- zvuk u jednom ili oba uha, kao što je zujanje, zvonjenje ili zviždanje;
- nevoljno drhtanje;
- nepravilno zatvaranje jednog od zalistaka (trikuspidalni zalistak u srcu);
- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- poremećaj oka, poremećen vid;
- povećanje tjelesne težine.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba teški ili po život opasni osipi i mjehurići na koži (Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- bubrežni kamenci.

Ako bilo koja od ovih nuspojava postane ozbiljna ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Kaletra

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Kaletra se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina promjenila boju ili da sadrži čestice.

Kako trebam čuvati lijek Kaletra i koliko dugo?

- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Čuvanje lijeka u primjeni: Ako je izvan hladnjaka, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C, a lijek koji se ne potroši za 42 dana (6 tjedana) mora se zbrinuti. Preporučuje se na pakiranju napisati datum kada je lijek izvađen iz hladnjaka.
- Važno je čuvati lijek Kaletra u originalnoj boci i vratiti zatvarač na bocu nakon svake doze. Nemojte ju prebacivati u druge spremnike.

Kako treba ukloniti preostalu lijek Kaletra?

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kaletra sadrži

Djelatne tvari su lopinavir i ritonavir.

Svaki ml Kaletra oralne otopine sadrži 80 mg lopinavira i 20 mg ritonavira.

Drugi sastojci su:

Alkohol, kukuruzni sirup bogat fruktozom, propilenglikol, pročišćena voda, glicerol, povidon, aroma "Magnasweet 110" (mješavina monoamonijevog glicerizinata i glicerola), aroma vanilije (sadrži p-hidroksibenzoatnu kiselinu, p-hidroksibenzaldehid, vanilinsku kiselinu, vanilin, heliotropin, etilvanilin), polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje, aroma «Cotton candy» (sadrži etilmaltol, etilvanilin, acetoin, dihidrokumarin, propilenglikol), acesulfamkalij, saharinnatrij, natrijev klorid, eterično ulje paprene metvice, natrijev citrat, citratna kiselina i levomentol.

Kako Kaletra izgleda i sadržaj pakiranja

Kaletra oralna otopina je pakirana u višedozne boce smeđe boje od 60 ml. Svaki mililitar lijeka Kaletra sadrži 80 mg lopinavira i 20 mg ritonavira.

Dostupne su dvije veličine pakiranja:

- 120 ml (2 boce x 60 ml). Pakiranje s 2 boce sadrži i 2 štrcaljke od 2 ml s oznakama od 0,1 ml. Za volumene do 2 ml. Za veće volumene dostupno je alternativno pakiranje.
- 300 ml (5 boca x 60 ml). Pakiranje s 5 boca sadrži i 5 štrcaljki od 5 ml s oznakama od 0,1 ml. Za volumene veće od 2 ml. Za manje volumene dostupno je alternativno pakiranje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

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

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 Biofarmaceutvska 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obložene tablete lopinavir/ritonavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kaletra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Kaletra
3. Kako uzimati lijek Kaletra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kaletra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kaletra i za što se koristi

- Liječnik Vam je propisao lijek Kaletra kako bi Vam pomogla u kontroli infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV; engl. Human Immunodeficiency Virus). Kaletra to čini usporavajući širenje infekcije u Vašem tijelu.
- Kaletra neće izliječiti HIV infekciju ni sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS; engl. *acquired immunodeficiency syndrome*).
- Kaletra je namijenjena za liječenje djece s navršene 2 godine ili starije, adolescenata i odraslih koji su zaraženi HIV-om, tj. virusom koji uzrokuje AIDS.
- Kaletra sadrži djelatne tvari lopinavir i ritonavir. Kaletra je antiretrovirusni lijek i spada u skupinu lijekova koje nazivamo inhibitorima proteaze.
- Kaletra se koristi u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekovima. Liječnik će odrediti koji od tih lijekova su najbolji za Vas.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Kaletra

Nemojte uzimati lijek Kaletra

- ako ste alergični na lopinavir, ritonavir ili neki drugi sastojak lijeka Kaletra (pogledajte dio 6.).
- ako imate teške jetrene tegobe.

Nemojte uzimati lijek Kaletra ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- astemizol ili terfenadin (lijekovi koji se obično koriste za liječenje simptoma alergija – ovi lijekovi mogu se dobiti bez recepta);
- midazolam primijenjen peroralno (uzet kroz usta), triazolam (lijek za liječenje tjeskobe i/ili smetnji spavanja);
- pimoqid (lijek za liječenje shizofrenije);
- kvetiapin (lijek za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja);
- lurasidon (lijek za liječenje depresije);
- ranolazin (lijek za liječenje kronične boli u prsištu [angine]);
- cisaprid (lijek za ublažavanje određenih želučanih tegoba);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (lijekovi za liječenje glavobolje);

- amiodaron, dronedaron (lijekovi za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja);
- lovastatin, simvastatin (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- lomitapid (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- alfuzosin (lijek za liječenje simptoma povećane prostate kod muškaraca (benigna hiperplazija prostate, BHP));
- fusidatnu kiselinu (za liječenje kožnih infekcija uzrokovanih bakterijom roda *Staphylococcus* kao što su impetigo i infektivni dermatitis. Kada se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova, fusidatna kiselina se može uzimati pod liječničkim nadzorom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Kaletra**);
- kolhicin (lijek za liječenje gihta) ako imate tegobe s bubrežima i/ili jetrom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (lijek za liječenje raka dojke);
- avanafil ili vardenafil (lijek za liječenje erektilne disfunkcije);
- sildenafil koji se koristi za plućnu arterijsku hipertenziju (visok krvni tlak u plućnoj arteriji). Sildenafil koji se koristi za liječenje erektilne disfunkcije može se koristiti samo pod liječničkim nadzorom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Kaletra**);
- pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Pročitajte popis lijekova naveden u nastavku, u poglavlju "Drugi lijekovi i Kaletra" za informacije o posebnim upozorenjima kod uporabe s drugim lijekovima.

Ako uzimate bilo koji od spomenutih lijekova, zamolite svog liječnika da napravi nužne izmjene u liječenju drugih bolesti ili u antiretrovirusnom liječenju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Kaletra.

Važne informacije

- Ljudi koji uzimaju lijek Kaletra mogu ipak razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolesti i AIDS-om. Stoga je važno da budete pod nadzorom liječnika za vrijeme liječenja lijekom Kaletra.

Kažite svome liječniku ako ste Vi ili Vaše dijete imali/imate

- **Hemofiliju** tip A ili tip B jer Kaletra može povećati rizik od krvarenja.
- **Dijabetes** (šećernu bolest) jer je u bolesnika koji su uzimali lijek Kaletra zabilježena povećana razina šećera u krvi.
- **Jetrene tegobe** jer u bolesnika koji imaju ili su imali jetrene tegobe, uključujući kronični hepatitis B ili C, postoji povećan rizik od pojave teških i po život opasnih nuspojava vezanih za jetru.

Kažite svom liječniku ako Vi ili Vaše dijete iskusite

- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, otežano disanje i tešku slabost mišića u nogama i rukama jer ti simptomi mogu upućivati na povećanu koncentraciju mliječne kiseline.
- Žeđ, učestalo mokrenje, zamućenje vida ili gubitak težine jer to može upućivati na povišene razine šećera u krvi.
- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, jer to može upućivati na pankreatitis (upalu gušterače) za koji povećana koncentracija triglicerida (masnoće u krvi) predstavlja rizičan faktor.
- Kod nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, znakovi i simptomi upale od prethodno preboljelih infekcija mogu se pojaviti

ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Pretpostavlja se da se ti simptomi javljaju zbog poboljšanja u odgovoru imunološkog sustava omogućavajući organizmu da se bori protiv infekcije koja je bila prisutna bez jasnih simptoma.

- Nakon početka uzimanja lijeka za liječenje Vaše infekcije HIV-om, uz oportunističke infekcije dodatno se mogu pojaviti autoimuni poremećaji (stanja koja se događaju kada imunološki sustav napadne zdravo tkivo). Autoimuni poremećaji se mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja. Ukoliko primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja započinje u rukama i stopalima te se širi gore prema trupu, lupanje srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo da odmah obavijestite svog liječnika kako bi dobili potrebno liječenje.
- **Ukočenost zglobova, tupi bolovi i probadanja** (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i teškoće u kretanju jer neki bolesnici koji uzimaju ove lijekove mogu razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje tkiva kostiju zbog gubitka opskrbe krvlju). Neki od brojnih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti mogu biti i duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, uporaba kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija (smanjenje aktivnosti imunološkog sustava), povišen indeks tjelesne mase i dr.
- **Mišićnu bol**, osjetljivost ili slabost, osobito prilikom uzimanja ovih lijekova. U rijetkim slučajevima ovi su mišićni poremećaji bili ozbiljni.
- Simptome omaglice, ošamućenost, nesvjesticu ili osjećaj nepravilnih otkucaja srca. Kaletra može uzrokovati promjene u Vašem srčanom ritmu i u električnoj aktivnosti srca. Te promjene se mogu vidjeti na EKG-u (elektrokardiogram).

Drugi lijekovi i Kaletra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- antibiotici (npr. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- lijekovi za liječenje tumora (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, ali i vinkristin i vinblastin);
- antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, vorapaksar);
- antidepresivi (npr. trazodon, bupropion);
- lijekovi za liječenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin i valproat);
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- lijekovi za liječenje gihta (npr. kolhicin). Ne smijete uzimati lijek Kaletra s kolhicinom ako imate tegobe s bubrežima i/ili jetrom (pogledajte i dio "**Nemojte uzimati lijek Kaletra**" iznad);
- lijek za liječenje tuberkuloze (bedakilin, delamanid);
- antivirusni lijekovi za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) kod odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir, simeprevir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir);
- lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (npr. sildenafil i tadalafil);
- fusidatna kiselina koja se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova (npr. osteomijelitis);
- lijekovi za srce uključujući:
 - digoksin;
 - antagoniste kalcijevih kanala (npr. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - lijekove za ispravljanje srčanog ritma (npr. bepridil, sistemski lidokain, kinidin);
- HIV CCR5 antagonisti (npr. maravirok);
- HIV-1 inhibitori integraza (npr. raltegravir);
- lijekovi za liječenje niskog broja trombocita (npr. fostamatini);
- levotiroksin (koristi se za liječenje problema štitnjače);
- lijekovi za sniženje razine kolesterola u krvi (npr. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ili simvastatin);
- lijekovi za liječenje astme i ostalih problema povezanih s plućima kao što je kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) (npr. salmeterol);

- lijekovi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak u plućnoj arteriji) (npr. bosentan, riocigvat, sildenafil, tadalafil);
- lijekovi koji djeluju na imunološki sustav (npr. ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus);
- lijekovi koji se koriste kod prestanka pušenja (npr. bupropion);
- lijekovi za ublažavanje bolova (npr. fentanil);
- lijekovi slični morfinu (npr. metadon);
- nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. efavirenz, nevirapin);
- oralni kontraceptivi ili flaster kontraceptivi za prevenciju trudnoće (pogledajte dio **Kontraceptivi**);
- inhibitori proteaze (npr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir);
- sedativi (npr. midazolam primijenjen putem injekcije);
- steroidi (npr. budezonid, deksametazon, flutikazonpropionat, etinilestradiol, triamcinolon).

Pročitajte popis lijekova naveden u prethodnom dijelu "Nemojte uzimati lijek Kaletra ako istodobno uzimate neke od sljedećih lijekova" za informacije o lijekovima koje ne smijete uzimati dok uzimate lijek Kaletra.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez recepta.

Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne uzimajte lijek Kaletra** ako trenutno uzimate avanafil ili vardenafil.
- Ne smijete uzimati lijek Kaletra sa sildenafilom koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak u plućnoj arteriji) (pogledajte prethodno naveden dio **Nemojte uzimati lijek Kaletra**).
- Ako uzimate sildenafil ili tadalafil i lijek Kaletra zajedno, možete riskirati pojavu nuspojava poput sniženog krvnog tiska, gubitka svijesti, promjene vida i erekcije dulje od 4 sata. Ukoliko erekcija traje dulje od 4 sata, **odmah** potražite pomoć liječnika kako bi izbjegli trajno oštećenje penisa. Liječnik Vam može objasniti ove simptome.

Kontraceptivi

- Ukoliko koristite oralne ili flaster kontraceptive za prevenciju trudnoće, morali biste koristiti i dodatnu kontracepciju ili drugi oblik kontracepcije (npr. kondom) jer Kaletra može smanjiti učinkovitost oralnih i flaster kontraceptiva.

Trudnoća i dojenje

- Ako planirate imati dijete, ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni **odmah** o tome obavijestite svog liječnika.
- Ako dojite ili razmišljate o dojenju, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom što je prije moguće.
- Ne preporučuje se ženama koje žive s HIV-om da doje jer postoji mogućnost zaraze djeteta HIV-om putem majčinog mlijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije posebno proučavan učinak lijeka Kaletra na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ne vozite i ne upravljate strojem ukoliko primijetite bilo koju nuspojavu (npr. mučninu) koja može utjecati na Vašu sposobnost sigurne vožnje vozila ili upravljanje strojem. Umjesto toga se javite svom liječniku.

Kaletra sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Kaletra

Važno je da Kaletra tablete progutate cijele, nemojte ih žvakati, lomiti ili drobiti.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni kako biste trebali uzimati Vaš lijek.

Kada i koliko lijeka Kaletra treba uzimati?

Odrasli

- Uobičajena doza za odrasle je 400 mg/100 mg dva puta dnevno, tj. svakih 12 sati u kombinaciji s drugim anti- HIV lijekovima. Odrasli bolesnici koji prethodno nisu uzimali druge antivirusne lijekove mogu uzimati Kaletra tablete jednom dnevno u dozi od 800 mg/200 mg. Liječnik će Vam savjetovati broj tableta koje trebate uzimati. Odrasli bolesnici koji su prethodno uzimali druge antivirusne lijekove mogu uzimati Kaletra tablete jednom dnevno u dozi od 800 mg/200 mg ako je njihov liječnik tako odlučio.
- Kaletra se ne smije uzimati jednom dnevno s efavirenzom, nevirapinom, karbamazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom.
- Kaletra tablete mogu se uzimati neovisno o uzimanju hrane.

Primjena u djece

- Liječnik će odlučiti o odgovarajućoj dozi (broju tableta) lijeka Kaletra za dijete, na temelju djetetove težine i visine.
- Kaletra tablete mogu se uzimati neovisno o uzimanju hrane.

Kaletra je također dostupna u obliku 100 mg/25 mg filmom obloženih tableta. Kaletra oralna otopina je dostupna za bolesnike koji imaju problema s gutanjem tableta.

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka Kaletra nego što ste trebali

- Ako shvatite da ste uzeli više lijeka nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika.
- Ako ne možete obavijestiti svog liječnika, javite se u bolnicu.

Ako ste Vi ili Vaše dijete zaboravili uzeti lijek Kaletra

Ako uzimate lijek Kaletra dvaput na dan

- Ako unutar 6 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, što prije uzmite propuštenu dozu, a potom nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu kako Vam je propisao Vaš liječnik.
- Ako primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, a prošlo je više od 6 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

Ako uzimate lijek Kaletra jedanput na dan

- Ako unutar 12 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, što prije uzmite propuštenu dozu, a potom nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu kako Vam je propisao Vaš liječnik.
- Ako primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, a prošlo je više od 12 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati lijek Kaletra

- Ne prekidajte uzimanje i ne mijenjajte dnevnu dozu lijeka Kaletra bez prethodne konzultacije s liječnikom.
- Bez obzira koliko se bolje počnete osjećati, lijek Kaletra morate uzimati svaki dan kako bi pomogla u kontroli Vaše HIV infekcije.
- Uzimanje lijeka Kaletra sukladno preporukama daje najveće šanse za odgađanjem razvoja otpornosti na lijek.
- Ukoliko zbog nuspojave ne možete nastaviti uzimati lijek Kaletra, recite to svom liječniku odmah.
- Pazite da uvijek imate dovoljno lijeka Kaletra kako Vam ne bi ponestalo lijeka. Ukoliko putujete ili ostajete neko vrijeme u bolnici, uzmite dovoljnu količinu lijeka Kaletra koja će potrajati dok ne dobijete novu količinu lijeka Kaletra.
- Uzimajte ovaj lijek dok Vam liječnik ne kaže suprotno.

4. Moguće nuspojave

Kao i drugi lijekovi, Kaletra može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Katkada je teško razlikovati nuspojave koje uzrokuje Kaletra od onih koje mogu biti uzrokovane drugim lijekovima koje uzimate istovremeno s lijekom Kaletra, odnosno od komplikacija same infekcije HIV-om.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod bolesnika koji su uzimali ovaj lijek. Odmah obavijestite liječnika o ovim ili bilo kojim drugim simptomima. Ukoliko simptomi potraju ili se pogoršaju, potražite medicinsku pomoć.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev;
- mučnina;
- infekcija gornjeg dišnog sustava.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala gušterače;
- povraćanje, povećanje trbuha, bol u donjem i gornjem području trbuha, vjetrovi, probavne tegobe, smanjen apetit, povrat sadržaja iz želuca u jednjak što može uzrokovati bol;
 - **Obavijestite svog liječnika** ako se pojave mučnina, povraćanje ili bol u trbuhu jer to mogu biti simptomi pankreatitisa (upale gušterače).
- oticanje ili upala trbuha, tankog i debelog crijeva;
- povećane razine kolesterola u krvi, povećane razine triglicerida (oblik masnoće) u krvi, visoki krvni tlak;
- smanjena sposobnost tijela da regulira šećer uključujući šećernu bolest (diabetes mellitus), gubitak tjelesne težine;
- nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica koje sudjeluju u obrani organizma od infekcije;
- osip, ekcem, nakupljanje ljuskica masne kože;
- omaglica, tjeskoba, poteškoće sa spavanjem;
- osjećaj umora, manjak snage i energije, glavobolja uključujući migrenu;
- hemoroidi;
- upala jetre uključujući povišenje jetrenih enzima;
- alergijske reakcije uključujući koprivnjaču i upale u ustima;
- infekcije donjih dišnih puteva;

- povećanje limfnih čvorova;
- impotencija, preobilno ili produženo menstrualno krvarenje ili izostanak menstruacije;
- poremećaj mišića kao što su slabosti i grčevi, bol u zglobovima, mišićima i leđima;
- oštećenje živaca perifernog živčanog sustava;
- noćno znojenje, svrbež, osip uključujući ispupčenja na koži, kožne infekcije, upalu kože ili pora dlačica, nakupljanje tekućine u stanicama ili tkivima.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- neuobičajeni snovi;
- gubitak ili promjena osjeta okusa;
- gubitak kose;
- promjene na elektrokardiogramu (EKG) koje se zovu atrioventrikularni blok;
- stvaranje plakova na stijenkama arterija koje mogu dovesti do srčanog ili moždanog udara;
- upala krvnih žila i kapilara;
- upala žučnog kanala;
- nekontrolirano drhtanje tijela;
- zatvor;
- duboka venska upala povezana s krvnim ugruškom;
- suha usta;
- nemogućnost kontrole crijeva;
- upala početnog dijela tankog crijeva koje se nastavlja odmah na želudac, rana ili čir probavnog trakta, krvarenje iz probavnog trakta ili rektuma (završni dio debelog crijeva);
- crvene krvne stanice u urinu;
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica);
- masne nakupine u jetri, povećana jetra;
- oslabljena funkcija testisa;
- pojava simptoma povezanih s neaktivnom infekcijom u Vašem tijelu (imunološka rekonstitucija);
- povećan apetit;
- neuobičajeno visoka razina bilirubina (pigmenta koji nastaje raspadanjem crvenih krvnih stanica) u krvi
- smanjena seksualna želja;
- upala bubrega;
- odumiranje kosti uzrokovano njenom slabom prokrvljenošću;
- rane i čirevi u usnoj šupljini, upala želuca i crijeva;
- zatajenje bubrega;
- pucanje mišićnih vlakana što rezultira oslobađanjem sadržaja mišićnih vlakana (mioglobina) u krvotok;
- zvuk u jednom ili oba uha, kao što je zujanje, zvonjenje ili zviždanje;
- nevoljno drhtanje;
- nepravilno zatvaranje jednog od zalistaka (trikuspidalni zalistak u srcu);
- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- poremećaj oka, poremećen vid;
- povećanje tjelesne težine.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teški ili po život opasni osipi i mjehurići na koži (Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- bubrežni kamenci.

Ako bilo koja od ovih nuspojava postane ozbiljna ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Kaletra

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Kaletra se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjenu boje.

Kako treba ukloniti preostalu lijek Kaletra?

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kaletra sadrži

Djelatne tvari su lopinavir i ritonavir.

Svaka tableta lijeka Kaletra sadrži 200 mg lopinavira i 50 mg ritonavira

Drugi sastojci su:

Tableta

Kopovidon, sorbitanlaurat, bezvodni, koloidni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat.

Ovojnica tablete

Hipromeloza, titanijev dioksid, makrogol tip 400 (polietilenglikol 400), hidroksipropilceluloza, talk, bezvodni, koloidni silicijev dioksid, makrogol tip 3350 (polietilenglikol 3350), crveni željezov oksid (E172), polisorbitat 80.

Kako Kaletra izgleda i sadržaj pakiranja

Kaletra filmom obložene tablete su crvene boje s utisnutim [logotipom Abbotta] i oznakom "AL".

Kaletra filmom obložene tablete su dostupne u pakiranju od 120 tableta (1 plastična boca od 120 tableta) i višestrukom pakiranju 3 plastične boce od kojih svaka sadrži 120 tableta (360 tableta). Višestruko blister pakiranje sadrži 120 tableta (1 pakiranje od 120 tableta ili 3 pakiranja od kojih svako sadrži 40 tableta) je također dostupno.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođači:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie 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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie 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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kaletra 100 mg/25 mg filmom obložene tablete lopinavir/ritonavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kaletra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Kaletra
3. Kako uzimati lijek Kaletra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kaletra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kaletra i za što se koristi

- Liječnik Vam je propisao lijek Kaletra kako bi Vam pomogla u kontroli infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV; engl. Human Immunodeficiency Virus). Kaletra to čini usporavajući širenje infekcije u Vašem tijelu.
- Kaletra neće izliječiti HIV infekciju ni sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS; engl. *acquired immunodeficiency syndrome*).
- Kaletra je namijenjena za liječenje djece s navršene 2 godine ili starije, adolescenata i odraslih koji su zaraženi HIV-om, tj. virusom koji uzrokuje AIDS.
- Kaletra sadrži djelatne tvari lopinavir i ritonavir. Kaletra je antiretrovirusni lijek i spada u skupinu lijekova koje nazivamo inhibitorima proteaze.
- Kaletra se koristi u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekovima. Liječnik će odrediti koji od tih lijekova su najbolji za Vas.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Kaletra

Nemojte uzimati lijek Kaletra

- ako ste alergični na lopinavir, ritonavir ili neki drugi sastojak lijeka Kaletra (pogledajte dio 6.).
- ako imate teške jetrene tegobe.

Nemojte uzimati lijek Kaletra ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- astemizol ili terfenadin (lijekovi koji se obično koriste za liječenje simptoma alergija – ovi lijekovi mogu se dobiti bez recepta);
- midazolam primijenjen peroralno (uzet kroz usta), triazolam (lijek za liječenje tjeskobe i/ili smetnji spavanja);
- pimoqid (lijek za liječenje shizofrenije);
- kvetiapin (lijek za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja);
- lurasidon (lijek za liječenje depresije);
- ranolazin (lijek za liječenje kronične boli u prsištu [angine]);
- cisaprid (lijek za ublažavanje određenih želučanih tegoba);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (lijekovi za liječenje glavobolje);

- amiodaron, dronedaron (lijekovi za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja);
- lovastatin, simvastatin (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- lomitapid (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- alfuzosin (lijek za liječenje simptoma povećane prostate kod muškaraca (benigna hiperplazija prostate, BHP));
- fusidatnu kiselinu (za liječenje kožnih infekcija uzrokovanih bakterijom roda *Staphylococcus* kao što su impetigo i infektivni dermatitis. Kada se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova, fusidatna kiselina se može uzimati pod liječničkim nadzorom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Kaletra**);
- kolhicin (lijek za liječenje gihta) ako imate tegobe s bubrežima i/ili jetrom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (lijek za liječenje raka dojke);
- avanafil ili vardenafil (lijek za liječenje erektilne disfunkcije);
- sildenafil koji se koristi za plućnu arterijsku hipertenziju (visok krvni tlak u plućnoj arteriji). Sildenafil koji se koristi za liječenje erektilne disfunkcije može se koristiti samo pod liječničkim nadzorom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Kaletra**);
- pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Pročitajte popis lijekova naveden u nastavku, u poglavlju "Drugi lijekovi i Kaletra" za informacije o posebnim upozorenjima kod uporabe s drugim lijekovima.

Ako uzimate bilo koji od spomenutih lijekova, zamolite svog liječnika da napravi nužne izmjene u liječenju drugih bolesti ili u antiretrovirusnom liječenju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Kaletra.

Važne informacije

- Ljudi koji uzimaju lijek Kaletra mogu ipak razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolesti i AIDS-om. Stoga je važno da budete pod nadzorom liječnika za vrijeme liječenja lijekom Kaletra.

Kažite svome liječniku ako ste Vi ili Vaše dijete imali/imate

- **Hemofiliju** tip A ili tip B jer Kaletra može povećati rizik od krvarenja.
- **Dijabetes** (šećernu bolest) jer je u bolesnika koji su uzimali lijek Kaletra zabilježena povećana razina šećera u krvi.
- **Jetrene tegobe** jer u bolesnika koji imaju ili su imali jetrene tegobe, uključujući kronični hepatitis B ili C, postoji povećan rizik od pojave teških i po život opasnih nuspojava vezanih za jetru.

Kažite svom liječniku ako Vi ili Vaše dijete iskusite

- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, otežano disanje i tešku slabost mišića u nogama i rukama jer ti simptomi mogu upućivati na povećanu koncentraciju mliječne kiseline.
- Žeđ, učestalo mokrenje, zamućenje vida ili gubitak težine jer to može upućivati na povišene razine šećera u krvi.
- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu jer to može upućivati na pankreatitis (upalu gušterače) za koji povećana koncentracija triglicerida (masnoće u krvi) predstavlja rizičan faktor.
- Kod nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, znakovi i simptomi upale od prethodno preboljelih infekcija mogu se pojaviti

ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Pretpostavlja se da se ti simptomi javljaju zbog poboljšanja u odgovoru imunološkog sustava omogućavajući organizmu da se bori protiv infekcije koja je bila prisutna bez jasnih simptoma.

- Nakon početka uzimanja lijeka za liječenje Vaše infekcije HIV-om, uz oportunističke infekcije dodatno se mogu pojaviti autoimuni poremećaji (stanja koja se događaju kada imunološki sustav napadne zdravo tkivo). Autoimuni poremećaji se mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja. Ukoliko primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja započinje u rukama i stopalima te se širi gore prema trupu, lupanje srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo da odmah obavijestite svog liječnika kako bi dobili potrebno liječenje.
- **Ukočenost zglobova, tupi bolovi i probadanja** (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i teškoće u kretanju jer neki bolesnici koji uzimaju ove lijekove mogu razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje tkiva kostiju zbog gubitka opskrbe krvlju). Neki od brojnih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti mogu biti i duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, uporaba kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija (smanjenje aktivnosti imunološkog sustava), povišen indeks tjelesne mase i dr.
- **Mišićnu bol**, osjetljivost ili slabost, osobito prilikom uzimanja ovih lijekova. U rijetkim slučajevima ovi su mišićni poremećaji bili ozbiljni.
- Simptome omaglice, ošamućenost, nesvjesticu ili osjećaj nepravilnih otkucaja srca. Kaletra može uzrokovati promjene u Vašem srčanom ritmu i u električnoj aktivnosti srca. Te promjene se mogu vidjeti na EKG-u (elektrokardiogram).

Drugi lijekovi i Kaletra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- antibiotici (npr. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- lijekovi za liječenje tumora (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, ali i vinkristin i vinblastin);
- antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, vorapaksar);
- antidepresivi (npr. trazodon, bupropion);
- lijekovi za liječenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin i valproat);
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- lijekovi za liječenje gihta (npr. kolhicin). Ne smijete uzimati lijek Kaletra s kolhicinom ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte i dio "**Nemojte uzimati lijek Kaletra**" iznad);
- lijek za liječenje tuberkuloze (bedakilin, delamanid);
- antivirusni lijekovi za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) kod odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir, simeprevir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir);
- lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (npr. sildenafil i tadalafil);
- fusidatna kiselina koja se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova (npr. osteomijelitis);
- lijekovi za srce uključujući:
 - digoksin;
 - antagoniste kalcijevih kanala (npr. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - lijekove za ispravljanje srčanog ritma (npr. bepridil, sistemski lidokain, kinidin);
- HIV CCR5 antagonisti (npr. maravirok);
- HIV-1 inhibitori integraza (npr. raltegravir);
- lijekovi za liječenje niskog broja trombocita (npr. fostamatini);
- levotiroksin (koristi se za liječenje problema štitnjače);
- lijekovi za sniženje razine kolesterola u krvi (npr. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ili simvastatin);
- lijekovi za liječenje astme i ostalih problema povezanih s plućima kao što je kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) (npr. salmeterol);

- lijekovi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak u plućnoj arteriji) (npr. bosentan, riocigvat, sildenafil, tadalafil);
- lijekovi koji djeluju na imunološki sustav (npr. ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus);
- lijekovi koji se koriste kod prestanka pušenja (npr. bupropion);
- lijekovi za ublažavanje bolova (npr. fentanil);
- lijekovi slični morfinu (npr. metadon);
- nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. efavirenz, nevirapin);
- oralni kontraceptivi ili flaster kontraceptivi za prevenciju trudnoće (pogledajte dio **Kontraceptivi**);
- inhibitori proteaze (npr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir);
- sedativi (npr. midazolam primijenjen putem injekcije);
- steroidi (npr. budezonid, deksametazon, flutikazonpropionat, etinilestradiol, triamcinolon).

Pročitajte popis lijekova naveden u prethodnom dijelu "Nemojte uzimati lijek Kaletra ako istodobno uzimate neke od sljedećih lijekova" za informacije o lijekovima koje ne smijete uzimati dok uzimate lijek Kaletra.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez recepta.

Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne uzimajte lijek Kaletra** ako trenutno uzimate avanafil ili vardenafil.
- Ne smijete uzimati lijek Kaletra sa sildenafilom koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak u plućnoj arteriji) (pogledajte prethodno naveden dio **Nemojte uzimati lijek Kaletra**).
- Ako uzimate sildenafil ili tadalafil i lijek Kaletra zajedno, možete riskirati pojavu nuspojava poput sniženog krvnog tiska, gubitka svijesti, promjene vida i erekcije dulje od 4 sata. Ukoliko erekcija traje dulje od 4 sata, **odmah** potražite pomoć liječnika kako bi izbjegli trajno oštećenje penisa. Liječnik Vam može objasniti ove simptome.

Kontraceptivi

- Ukoliko koristite oralne ili flaster kontraceptive za prevenciju trudnoće, morali biste koristiti i dodatnu kontracepciju ili drugi oblik kontracepcije (npr. kondom) jer Kaletra može smanjiti učinkovitost oralnih i flaster kontraceptiva.

Trudnoća i dojenje

- Ako planirate imati dijete, ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni **odmah** o tome obavijestite svog liječnika.
- Ako dojite ili razmišljate o dojenju, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom što je prije moguće.
- Ne preporučuje se ženama koje žive s HIV-om da doje jer postoji mogućnost zaraze djeteta HIV-om putem majčinog mlijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije posebno proučavan učinak lijeka Kaletra na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ne vozite i ne upravljate strojem ukoliko primijetite bilo koju nuspojavu (npr. mučninu) koja može utjecati na Vašu sposobnost sigurne vožnje vozila ili upravljanje strojem. Umjesto toga se javite svom liječniku.

Kaletra sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Kaletra

Važno je da Kaletra tablete progutate cijele, nemojte ih žvakati, lomiti ili drobiti.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni kako biste trebali uzimati Vaš lijek.

Kada i koliko lijeka Kaletra treba uzimati?

Odrasli

- Uobičajena doza za odrasle je 400 mg/100 mg dva puta dnevno tj. svakih 12 sati u kombinaciji s drugim anti- HIV lijekovima. Odrasli bolesnici koji prethodno nisu uzimali druge antivirusne lijekove mogu uzimati Kaletra tablete jednom dnevno u dozi od 800 mg/200 mg. Liječnik će Vam savjetovati broj tableta koje trebate uzimati. Odrasli bolesnici koji su prethodno uzimali druge antivirusne lijekove mogu uzimati Kaletra tablete jednom dnevno u dozi od 800 mg/200 mg ako je njihov liječnik tako odlučio.
- Kaletra se ne smije uzimati jednom dnevno s efavirenzom, nevirapinom, karbamazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom.
- Kaletra tablete mogu se uzimati neovisno o uzimanju hrane.

Djeca u dobi od 2 godine i starija

- Liječnik će odlučiti o odgovarajućoj dozi (broju tableta) lijeka Kaletra za dijete, na temelju djetetove težine i visine.
- Kaletra tablete mogu se uzimati neovisno o uzimanju hrane.

Kaletra je također dostupna u obliku 200 mg/50 mg filmom obloženih tableta. Kaletra oralna otopina je dostupna za bolesnike koji imaju problema s gutanjem tableta.

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka Kaletra nego što ste trebali

- Ako shvatite da ste uzeli više lijeka nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika.
- Ako ne možete obavijestiti svog liječnika, javite se u bolnicu.

Ako ste Vi ili Vaše dijete zaboravili uzeti lijek Kaletra

Ako uzimate lijek Kaletra dvaput na dan

- Ako unutar 6 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, što prije uzmite propuštenu dozu, a potom nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu kako Vam je propisao Vaš liječnik.
- Ako primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, a prošlo je više od 6 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

Ako uzimate lijek Kaletra jedanput na dan

- Ako unutar 12 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, što prije uzmite propuštenu dozu, a potom nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu kako Vam je propisao Vaš liječnik.
- Ako primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, a prošlo je više od 12 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati lijek Kaletra

- Ne prekidajte uzimanje i ne mijenjajte dnevnu dozu lijeka Kaletra bez prethodne konzultacije s liječnikom.
- Bez obzira koliko se bolje počnete osjećati, lijek Kaletra morate uzimati svaki dan kako bi pomogla u kontroli Vaše HIV infekcije.
- Uzimanje lijeka Kaletra sukladno preporukama daje najveće šanse za odgađanjem razvoja otpornosti na lijek.
- Ukoliko zbog nuspojave ne možete nastaviti uzimati lijek Kaletra, recite to svom liječniku odmah.
- Pazite da uvijek imate dovoljno lijeka Kaletra kako Vam ne bi ponestalo lijeka. Ukoliko putujete ili ostajete neko vrijeme u bolnici, uzmite dovoljnu količinu lijeka Kaletra koja će potrajati dok ne dobijete novu količinu lijeka Kaletra.
- Uzimajte ovaj lijek dok Vam liječnik ne kaže suprotno.

4. Moguće nuspojave

Kao i drugi lijekovi, Kaletra može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Katkada je teško razlikovati nuspojave koje uzrokuje Kaletra od onih koje mogu biti uzrokovane drugim lijekovima koje uzimate istovremeno s lijekom Kaletra, odnosno od komplikacija same infekcije HIV-om.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod bolesnika koji su uzimali ovaj lijek. Odmah obavijestite liječnika o ovim ili bilo kojim drugim simptomima. Ukoliko simptomi potraju ili se pogoršaju, potražite medicinsku pomoć.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev;
- mučnina;
- infekcija gornjeg dišnog sustava.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala gušterače;
- povraćanje, povećanje trbuha, bol u donjem i gornjem području trbuha, vjetrovi, probavne tegobe, smanjen apetit, povrat sadržaja iz želuca u jednjak što može uzrokovati bol;
 - **Obavijestite svog liječnika** ako se pojave mučnina, povraćanje ili bol u trbuhu jer to mogu biti simptomi pankreatitisa (upale gušterače).
- oticanje ili upala trbuha, tankog i debelog crijeva;
- povećanje razine kolesterola u krvi, povećane razine triglicerida (oblik masnoće) u krvi, visoki krvni tlak;
- smanjena sposobnost tijela da regulira šećer uključujući šećernu bolest (diabetes mellitus), gubitak tjelesne težine;
- nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica koje sudjeluju u obrani organizma od infekcije;
- osip, ekcem, nakupljanje ljuskica masne kože;
- omaglica, tjeskoba, poteškoće sa spavanjem;
- osjećaj umora, manjak snage i energije, glavobolja uključujući migrenu;
- hemoroidi;
- upala jetre uključujući povišenje jetrenih enzima;
- alergijske reakcije uključujući koprivnjaču i upale u ustima;

- infekcije donjih dišnih puteva;
- povećanje limfnih čvorova;
- impotencija, preobilno ili produženo menstrualno krvarenje ili izostanak menstruacije;
- poremećaj mišića kao što su slabosti i grčevi, bol u zglobovima, mišićima i leđima;
- oštećenje živaca perifernog živčanog sustava;
- noćno znojenje, svrbež, osip uključujući ispupčenja na koži, kožne infekcije, upalu kože ili pora dlačica, nakupljanje tekućine u stanicama ili tkivima.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- neuobičajeni snovi;
- gubitak ili promjena osjeta okusa;
- gubitak kose;
- promjene na elektrokardiogramu (EKG) koje se zovu atrioventrikularni blok;
- stvaranje plakova na stjenkama arterija koje mogu dovesti do srčanog ili moždanog udara;
- upala krvnih žila i kapilara;
- upala žučnog kanala;
- nekontrolirano drhtanje tijela;
- zatvor;
- Duboka venska upala povezana s krvnim ugruškom;
- suha usta;
- nemogućnost kontrole crijeva;
- upala početnog dijela tankog crijeva koje se nastavlja odmah na želudac, rana ili čir probavnog trakta, krvarenje iz probavnog trakta ili rektuma (završni dio debelog crijeva);
- crvene krvne stanice u urinu;
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica);
- masne nakupine u jetri, povećana jetra;
- oslabljena funkcija testisa;
- pojava simptoma povezanih s neaktivnom infekcijom u Vašem tijelu (imunološka rekonstitucija);
- povećan apetit;
- neuobičajeno visoka razina bilirubina (pigmenta koji nastaje raspadanjem crvenih krvnih stanica) u krvi
- smanjena seksualna želja;
- upala bubrega;
- odumiranje kosti uzrokovano njenom slabom prokrvljenošću;
- rane i čirevi u usnoj šupljini, upala želuca i crijeva;
- zatajenje bubrega;
- pucanje mišićnih vlakana što rezultira oslobađanjem sadržaja mišićnih vlakana (mioglobina) u krvotok;
- zvuk u jednom ili oba uha, kao što je zujanje, zvonjenje ili zviždanje;
- nevoljno drhtanje;
- nepravilno zatvaranje jednog od zalistaka (trikuspidalni zalistak u srcu);
- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- poremećaj oka, poremećen vid;
- povećanje tjelesne težine.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teški ili po život opasni osipi i mjehurići na koži (Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- bubrežni kamenci.

Ako bilo koja od ovih nuspojava postane ozbiljna ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Kaletra

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Kaletra se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjenu boje.

Kako treba ukloniti preostalu lijek Kaletra?

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kaletra sadrži

Djelatne tvari su lopinavir i ritonavir.

Svaka tableta lijeka Kaletra sadrži 100 mg lopinavira i 25 mg ritonavira

Drugi sastojci su:

Tableta

Bezvodni, koloidni silicijev dioksid, kopovidon, natrijev stearilfumarat, sorbitanlaurat.

Ovojnica tablete

Poli(vinilni alkohol), talk, titanijev dioksid, makrogol tip 3350, crveni željezov oksid E172.

Kako Kaletra izgleda i sadržaj pakiranja

Kaletra filmom obložene tablete su blijedoružičaste boje s utisnutim [logotipom Abbotta] i oznakom "AC".

Kaletra 100 mg/25 mg filmom obložene tablete su dostupne u plastičnim bocama koje sadrže 60 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođači:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Κόπος

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

Latvija

AbbVie SIA

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie 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: +371 67605000

Tel: +44 (0)1628 561090

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.