

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Kaletra belsőleges oldat milliliterenként 80 mg lopinavirt tartalmaz 20 mg ritonavirral, mint farmakokinetikai hatásnövelővel.

Ismert hatású segédanyagok:

Milliliterenként 356,3 mg alkoholt (42,4%v/v), 168,6 mg magas fruktóz-tartalmú kukoricaszirupot, 152,7 mg propilénlikolt (15,3 m/v%) (lásd 4.3 pont), 10,2 mg makrogol-glicerin-hidroxisztearát 40-et és 4,1 mg aceszulfám-káliumot (lásd 4.4 pont) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Az oldat halványsárga vagy narancssárga színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kaletra más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt adva humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 14 napos és idősebb gyermekek kezelésére javallott.

A Kaletra-kezelést proteáz-inhibitorral már kezelt HIV-1-fertőzött betegek esetében az egyéni vírusrezisztencia teszt és az előzetesen használt gyógyszerek ismerete alapján kell választani (lásd 4.4 pont és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kaletra-t csak HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosok írhatják fel.

Adagolás

Felnőttek és serdülők

A Kaletra ajánlott adagja 5 ml belsőleges oldat (400/100 mg) naponta kétszer, étkezés közben bevéve.

Gyermekek (14 napos és idősebb) és serdülők

A belsőleges oldat gyógyszerformával történő kezelési mód javasolt a testfelület* vagy testtömeg alapján legpontosabban meghatározható mennyiség alkalmazása érdekében. Ha 40 kg-nál kisebb súlyú vagy 0,5-1,4 m² testfelületű gyermekek kezelése során a szilárd orális gyógyszerforma adását ítélik szükségesnek, és a beteg le tudja nyelni a tablettát, a Kaletra 100 mg/25 mg tablettát adható. A Kaletra tablettát felnőtt dózisa (400/100 mg naponta kétszer) azoknál a gyerekeknél alkalmazható, akiknek a testsúlya legalább 40 kg vagy a testfelülete legalább 1,4 m². A Kaletra tablettát szájon át kell bevenni, egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, szétörtni vagy összetörni. Kérjük, olvassa el a Kaletra 100 mg/25 mg filmtabletta Alkalmazási előírását.

A csecsemőknek adott valamennyi gyógyszer, így a Kaletra belsőleges oldat teljes alkohol és propilénlikol mennyiségét figyelembe kell venni, hogy el lehessen kerülni ezeknek a segédanyagoknak a toxicitását (lásd 4.4 pont).

Ajánlott adagolás gyermekgyógyászati betegek részére (14 napostól 6 hónapos korig).

Adagolási útmutató gyermekek számára 2 hetestől 6 hónapos korig		
Testtömeg alapján (mg/ttkg)	Testfelület alapján (mg/m²)*	Gyakoriság
16/4 mg/ttkg (0,2 ml/ttkg-nak felel meg)	300/75 mg/m ² (3,75 ml/m ² -nek felel meg)	Naponta kétszer, étkezés közben bevéve

*A testfelület a következő egyenlet alapján számítható ki:

$$\text{Testfelület (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{magasság (cm)} \times \text{testtömeg (kg)}) / 3600}$$

6 hónaposnál fiatalabb betegeknél a Kaletra alkalmazása efavirenzsel vagy nevirapinnal kombinációban nem javasolt.

Ajánlott adagolás gyermekek és serdülők részére (6 hónapostól 18 éves korig)

Egyidejű efavirenz- vagy nevirapin-kezelés nélkül:

Az alábbi táblázatok a Kaletra belsőleges oldatra vonatkozó adagolási irányelveket tartalmazzák testtömeg, valamint testfelület alapján.

Adagolási útmutató gyermekek esetén testtömeg alapján* > 6 hónapostól 18 éves korig		
Testtömeg (kg)	Napi kétszeri belsőleges oldat dózisa (dózis mg/ttkg-ban)	A belsőleges oldat térfogata naponta kétszer, étkezés közben bevéve (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir milliliterenként)**
7 – < 15 kg 7 – 10 kg > 10 – < 15 kg	12/3 mg/ttkg	1,25 ml 1,75 ml
≥ 15 – 40 kg 15 – 20 kg > 20 – 25 kg > 25 – 30 kg > 30 – 35 kg > 35 – 40 kg	10/2,5 mg/ttkg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Lásd a felnőtt adagolási javaslatot	

*a testtömeg alapján történő adagolási javaslat korlátozott adatokon alapszik

** a belsőleges oldat térfogata (ml) a testtömeg-tartomány átlagos dózisát mutatja

Adagolási útmutató gyermekek esetében 230/57,5 mg/m ² dózishoz > 6 hónaptól < 18 éves korig	
Testfelület* (m ²)	Napi kétszeri adag (dózis mg-ban)
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)

* A testfelület a következő egyenlet alapján számítható ki:
 Testfelület (m²) = $\sqrt{(\text{magasság (cm)} \times \text{testtömeg (kg)}) / 3600}$

Egyidejű kezelés: efavirenzzel vagy nevirapinnal

A 230/57,5 mg/m² dózis elégtelen lehet egyes gyermekeknél az efavirenzzel vagy nevirapinnal történő egyidejű kezelés esetén. Ezenél a betegeknél a Kaletra dózist 300/75 mg/m²-re kell megemlíni. Az ajánlott, naponta kétszeri 533/133 mg vagy 6,5 ml dózist nem szabad túllépni.

14 naposnál fiatalabb gyermekek és koraszülött csecsemők

A Kaletra belsőleges oldatot nem szabad adni újszülötteknek a poszt-menstruális életkor (az anya utolsó menstruációjának első napjától a szülésig plusz a szülés óta eltelt idő) 42. hetéig, illetve a szülést követő legalább 14. napig (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a lopinavir expozíciójában körülbelül 30%-os emelkedést észleltek, melynek azonban klinikai jelentősége nem várható (lásd 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazással kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. A Kaletra-t ezen betegek kezelésére tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Mivel a lopinavir és a ritonavir renális clearance-e elhanyagolható, ezért a beszűkült veseműködésű betegeknél nem várható emelkedett plazmakoncentrációk. Mivel a lopinavir és a ritonavir fehérjekötődése erős, nem valószínű, hogy a haemodialysis vagy a peritoneális dialysis jelentős mértékben eltávolítaná azokat.

Az alkalmazás módja

A Kaletra *per os* alkalmazandó és mindig étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). Az adagot egy kalibrált 2 vagy 5 ml-es adagoló szájfecskendővel kell beadni a felírt mennyiségnek való legjobb megfelelés érdekében.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni ismert túlérzékenység.

Súlyos májelégtelenség.

A Kaletra lopinavirt és ritonavirt tartalmaz, mindkét hatóanyag a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A Kaletra nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, melyek clearance-e erősen CYP3A-függő, és

amelyek esetében a megnövekedett plazmakoncentrációk súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatásokat okoznak. E hatóanyagok a következők:

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
Gyógyszerek, melyek szintje egyidejű alkalmazáskor magasabb lesz		
Alfa ₁ -adrenoreceptor-antagonista	Alfuzozin	Az alfuzozin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami súlyos hypotensiot eredményezhet. Az alfuzozin együttes adása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Antianginás szerek	Ranolazin	A ranolazin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
Antiarrhythmiaszerek	Amiodaron, dronedaron	Az amiodaron és a dronedaron plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért a ritmuszavarok és egyéb súlyos mellékhatások kockázata megnő (lásd 4.5 pont).
Antibiotikum	Fuzidinsav	A fuzidinsav plazmakoncentrációja magasabb lesz. Bőrgyógyászati fertőzések esetén a fuzidinsav egyidejű adása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Daganatellenes szerek	Neratinib	A megemelkedett neratinib plazmakoncentrációja növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont)
	Venetoklax	Megnő a venetoklax plazmakoncentrációja. Fokozódik a tumorlízis szindróma kockázata az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás fázisában (lásd 4.5 pont).
Köszvény-ellenes szerek	Kolchicin	A kolchicin plazmakoncentrációja magasabb lesz. Vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél előfordulhatnak súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Antihisztaminok	Asztemizol, terfenadin	Az asztemizol és a terfenadin plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ezek a készítmények fokozzák a súlyos ritmuszavarok kockázatát (lásd 4.5 pont).
Antipszichotikumok / Neuroleptikumok	Lurazidon	A lurazidon plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Pimozid	A pimozid plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ez a készítmény fokozza a súlyos vérképzőszervi rendellenességek vagy egyéb, súlyos mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont).

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
	Kvetiapin	Megnövekedett kvetiapin-plazmakoncentráció, ami kómához vezethet. A kvetiapin egyidejű adása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Ergot alkaloidok	Dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin	Az ergotszármazékok plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami akut ergot-intoxikációhoz, ezen belül vasospasmushoz és ischaemiahoz vezethet (lásd 4.5 pont).
Gasztrointesztinális motilitást fokozó anyagok	Ciszaprid	A ciszaprid plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ez a készítmény növeli a súlyos ritmuszavarok kockázatát (lásd 4.5 pont).
Hepatitis C vírusra direkt ható antivirális szerek	Elbasvir/grazoprevir	Növekszik az alanin-transzamináz- (ALT-) szint emelkedésének kockázata (lásd 4.5 pont).
	Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir daszabuvirral vagy anélkül	A paritaprevir plazmakoncentrációja magasabb lesz, ezáltal fokozódik az alanin transzamináz- (ALT-) szint emelkedésének kockázata (lásd 4.5 pont).
Lipidszint-módosító szerek		
HMG-CoA-reduktáz gátlók	Lovasztatin, szimvasztatin	A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ezért megnő a myopathia, beleértve a rhabdomyolysis kockázata (lásd 4.5 pont).
Mikroszomális triglicerid transzfer fehérje (MTTP) inhibitor	Lomitapid	Megnő a lomitapid plazmakoncentrációja (lásd 4.5 pont).
Foszfodiészteráz (PDE5) gátlók	Avanafil	Megnövekedett avanafil plazmakoncentráció (lásd 4.4 és 4.5 pont).
	Szildenafil	Ellenjavallt, ha csak pulmonális artériás hipertónia (PAH) kezelésére alkalmazzák. A sildenafil plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért nagyobb valószínűséggel alakulhat ki sildenafil alkalmazásával kapcsolatos nemkívánatos esemény (beleértve a hypotoniát és az ájulást). Lásd a 4.4 és 4.5 pontot a sildenafil egyidejű alkalmazásáról erektilis dysfunctióban szenvedő betegeknél.
	Vardenafil	A vardenafil plazmakoncentrációja magasabb lesz (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
Szedatívumok, altatószerek	Orális midazolám, triazolám	Az orális midazolám és triazolám plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ezek a készítmények a nagyfokú szedáció és a légzésdepresszió kockázatát fokozzák. A parenteralisan alkalmazott midazolám egyéb veszélyével kapcsolatban lásd a 4.5 pontot.
Lopinavir/ritonavir gyógyszerek szintje alacsonyabb lesz		
Gyógynövények	Orbánfű	A közönséges orbánfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövénykészítmények a lopinavir- és a ritonavir-plazmakoncentráció csökkenésének és a klinikai hatásosságuk csökkenésének kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

A Kaletra belsőleges oldat alkalmazása ellenjavallt 14 naposnál fiatalabb gyermekek, terhes nők, máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek, továbbá diszulfirámmal vagy metronidazollal kezelt betegek esetében a propilén-glikol segédanyag toxicitásának potenciális kockázata miatt (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Egyéb betegségekben szenvedő betegek

Májkárosodás

A Kaletra hatékonyságát és biztonságosságát nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedőkben. A Kaletra használata súlyos májelégtelenségben ellenjavallott (lásd 4.3 pont). Krónikus hepatitis B és C vírusfertőzésben szenvedő és kombinált retrovirális kezelésben részesülő betegeknél nagyobb a súlyos és potenciálisan halálos hepaticus mellékhatások előfordulásának kockázata. Egyidejűleg alkalmazott hepatitis B vagy C elleni antivirális kezelés esetén kérjük olvassa el e készítmények Alkalmazási előírásait.

Régebb óta fennálló májkárosodásban (beleértve a krónikus hepatitist is) szenvedő betegek kombinált antiretrovirális kezelése alatt nagyobb gyakorisággal fordulhatnak elő májfunkciós rendellenességek, ezért a szokásos gyakorlatnak megfelelően ezen esetekben a májfunkció ellenőrzése szükséges. Ha ezen betegek májfunkciójának rosszabbodását tapasztaljuk, a kezelés megszakítása vagy végleges felfüggesztése megfontolandó.

A más antiretrovirális szerekkel együtt adott lopinavir/ritonavir elkezdése után már 7 nappal a transzaminázszint bilirubinszint emelkedésével vagy anélkül járó emelkedéséről számoltak be a kizárólag HIV-1-vírussal fertőzötteknél, és postexpoziációs profilaxis céljából kezelt személyeknél. Néhány esetben a májműködési zavar súlyos volt.

A lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése előtt megfelelő laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni, és a kezelés ideje alatt szoros monitorozást kell folytatni.

Vesekárosodás

Mivel a lopinavir és a ritonavir vese clearance-e jelentéktelen, vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a plazmakoncentráció megemelkedése nem várható. A lopinavir és ritonavir erősen kötődik a proteinekhez, ezért nem valószínű, hogy jelentős mennyiségben eltávolítható hemo- vagy peritoneális dialízissel.

Hemofília

Proteáz-inhibitorokkal kezelt, A és B típusú hemofiliában szenvedő betegek esetében a vérzés fokozódásáról, többek között spontán bőrhaematomákról és haemarthrosisokról számoltak be. Egyes betegek esetében további VIII-as faktor adására került sor. A jelentett esetek több, mint felében a proteáz-inhibitorokkal való kezelést tovább folytatták vagy a kezelés megszakítása után újrakezdték. A proteázgátló-kezelés és a fenti jelenségek között ok-okozati kapcsolatot állapítottak meg, noha a hatásmechanizmust nem sikerült tisztázni. A hemofiliás betegek figyelmét ezért fel kell hívni a fokozott vérzés lehetőségére.

Pancreatitis

Kaletra-t szedő betegek körében pancreatitis előfordulásról számoltak be, beleértve azokat is, akiknél hypertriglycerideamia alakult ki. Az esetek többségében a betegek kórelőzményében előfordult pancreatitis és/vagy egyéb, pancreatitissal összefüggésbe hozható gyógyszeres kezelés. A jelentős trigliceridszint-emelkedés a pancreatitis kialakulásának kockázati tényezője. Előrehaladott HIV betegségben szenvedőknél fennállhat a nagy trigliceridszint és a pancreatitis kialakulásának kockázata.

Pancreatitis-szel akkor kell számolni, ha a klinikai tünetek (émelygés, hányás, hasi fájdalom) vagy a laboratóriumi értékek eltérései (mint pl. megnövekedett szérum lipáz- vagy amiláz-értékek) pancreatitis lehetőségére utalnak. Ilyen jelek vagy tünetek esetén a betegeket ki kell vizsgálni és amennyiben a pancreatitis diagnózisa igazolódott, a terápiát fel kell függeszteni (lásd 4.8 pont).

Immunrekonstitúciós gyulladáso szindróma

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladáso reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáso tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Az immunrekonstitúciós szindróma keretében autoimmun betegségek (például Graves-kór és autoimmun hepatitis) kialakulásáról is beszámoltak, mindazonáltal a betegség kialakulásáig eltelt idő a jelentések szerint eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

PR-távolság megnyúlása

A lopinavir/ritonavir szedése során néhány egészséges felnőtt egyénnél a PR-távolság csekély, tünetmentes megnyúlását mutatták ki. Strukturális szívbetegségben és korábról fennálló ingervezetési-zavarban szenvedő, illetve a PR-távolságot ismert módon megnyújtó gyógyszereket (mint pl. verapamil vagy atazanavirt) szedő, lopinavir/ritonavir-kezelés alatt álló betegek körében ritkán II. és III. fokú atrioventricularis blokkot jelentettek. A Kaletra csak óvatosan alkalmazható ilyen betegeknél (lásd 5.1 pont).

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Gyógyszerkölsönhatások

A Kaletra lopinavirt és ritonavirt tartalmaz. Mindkettő a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A Kaletra megemelheti azon gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyeket főként a CYP3A enzim metabolizál. Az együttesen alkalmazott gyógyszerek e plazmakoncentráció emelkedései a terápiás- és a mellékhatások fokozódásához vagy megnyúlásához vezethetnek (lásd 4.3 pont és 4.5 pont).

Az erős CYP3A4-inhibitorok, mint például a proteázgátlók, megnövelhetik a bedakvilin expozícióját, ami potenciálisan növelheti a bedakvilinnel összefüggő mellékhatások előfordulásának kockázatát. Ezért a bedakvilin és lopinavir/ritonavir együttes adását kerülni kell. Amennyiben azonban az együttes alkalmazás előnye felülmúlja a kezelés kockázatát, a bedakvilint és a lopinavir/ritonavir körütekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.5 pont, valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).

A delamanid és egy erős CYP3A-inhibitor (pl. a lopinavir/ritonavir) együttes adása növelheti a delamanid metabolit expozícióját, amit összefüggésbe hoztak a QTc-szakasz megnyúlásával. Következésképpen, amennyiben a delamanid és a lopinavir/ritonavir együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG-monitorozás ajánlott a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírását).

Életveszélyes és halálos gyógyszerkölsönhatásokat jelentettek kolhicinnel és erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. ritonavir) kezelt betegeknek. A kolhicinnel történő együttadás ellenjavallt csökkent vese- és/vagy májfunkciójú betegeknek (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A Kaletra kombinációja:

- nem ajánlott taldafilel, amit pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmaznak (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott riociguattal (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott vorapaxárral (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott fuzidinsavval osteoarticularis fertőzésekben (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott szalmeterollal (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott rivaroxabánnal (lásd 4.5 pont).

A Kaletra és az atorvasztatin kombinációja nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a biztonságosság gondos monitorozása mellett az atorvasztatin lehető legalacsonyabb dózisát kell alkalmazni. Óvatosság szükséges, ill. fontolóra kell venni a dózis csökkentését a Kaletra és a rozuvasztatin együttadásakor. Amennyiben HMG-CoA redukáz inhibitorral történő kezelés javasolt, pravasztatin vagy fluvasztatin alkalmazása ajánlott (lásd 4.5 pont).

PDE5-inhibitorok

Különleges elővigyázatosság szükséges, ha a Kaletra-t kapó betegeknek szildenafilfil vagy tadalafil rendelnek az erectilis dysfunctio kezelésére. A Kaletra együttes alkalmazása ezen gyógyszerekkel várhatóan jelentősen növeli azok koncentrációját, és olyan nemkívánatos eseményekkel jár, mint a hypotonia, az ájulás, a látászavarok és az elhúzódó erectio (lásd 4.5 pont). Az avanafil, vagy a vardenafil és a lopinavir/ritonavir együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A pulmonalis arteriás hipertonia kezelésre rendelt sildenafilfil Kaletra-val történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Különös óvatosság szükséges Kaletra és egyéb, a QT-intervallum megnyúlását tudottan előidéző gyógyszerek (mint pl. klórfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin) együttadása esetén. A készítmény megnövelheti az együttesen alkalmazott gyógyszerek koncentrációját, ezzel fokozhatja azok cardialis mellékhatásait. Kaletra-val folytatott preklinikai vizsgálatok során beszámoltak cardialis eseményekről, ezért a gyógyszer potenciális cardialis hatásait jelenleg nem lehet kizárni (lásd 4.8 pont és 5.3 pont).

A Kaletra rifampicinnal való együttadása nem ajánlott. Rifampicint nem szabad a Kaletra-val együttesen alkalmazni, mivel az nagymértékben csökkentheti a lopinavir koncentrációját, melynek következtében jelentősen csökkenhet a lopinavir terápiás hatása. Megfelelő lopinavir/ritonavir expozíció érhető el, ha a Kaletra-t nagyobb dózisban alkalmazzák, de ez a máj- és a gastrointestinalis toxicitás nagyobb kockázatával szövődik. Ezért ezt az egyidejű alkalmazást kerülni kell, hacsak szigorúan szükségesnek nem ítélik (lásd 4.5 pont).

A Kaletra és a flutikazon, illetve egyéb, a CYP3A4-en metabolizálódó glükokortikoidok, mint pl. budeszid és triamcinolon, egyidejű alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroid hatásokból eredő kockázatokat, beleértve a Cushing szindrómát és a mellékvese-működés szuppresszióját (lásd 4.5 pont).

Egyéb

A belsőleges oldatot szedő betegeket, különösen a vesekárosodottakat, illetve a propilén-glikol metabolizálására csökkent képességűeket (pl. ázsiai származású betegek) megfigyelés alatt kell tartani a propilén-glikol-toxicitással potenciálisan kapcsolatos mellékhatások (pl. görcsrohamok, stupor, tachycardia, hiperozmolaritás, tejsav-acidózis, vesetoxicitás, haemolysis) vonatkozásában (lásd 4.3 pont).

A Kaletra nem gyógyítja a HIV-fertőzést és az AIDS-t. A készítményt szedő betegeknél kialakulhatnak fertőzések vagy a HIV-hez társuló más betegségek és az AIDS.

A fent említett propilén-glikolon kívül a belsőleges oldat etanolt (42% v/v) is tartalmaz, amely ártalmas lehet májkárosodásban, alkoholizmusban, epilepsziában, agykárosodásban vagy más agykárosodásban szenvedők, valamint terhes nők és gyermekek esetén. Az etanol megváltoztathatja vagy fokozhatja más gyógyszerek hatásait. A Kaletra belsőleges oldat adagonként max. 0,8 g fruktózt is tartalmaz. Amennyiben az adagolási útmutató szerint alkalmazzák, veleszületett fruktóz intolerancia esetén óvatosan adható. A belsőleges oldat adagonként maximum 0,3 g glicerint tartalmaz. Csak gondatlanság esetén bevett magas adagok esetén okozhat fejfájást és gastrointestinális zavarokat. Az oldatban levő polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj és a kálium csak gondatlanság esetén bevett magas adagok esetén okozhat gastrointestinális zavarokat. Az alacsony káliumtartalmú diétán levő betegeket figyelmeztetni kell erre.

A toxicitás fokozott kockázata a Kaletra belsőleges oldat alkohol és propilén-glikol tartalma miatt

Az egészségügyi dolgozóknak tudatában kell lenniük, hogy a Kaletra belsőleges oldat nagymértékben koncentrált, 42,2% alkoholt (v/v) és 15,3% propilén-glikolt (w/v) tartalmaz. A Kaletra belsőleges oldat 1 ml-enként 356,3 mg alkoholt és 152,7 mg propilén-glikolt tartalmaz.

Fokozott figyelmet kell szentelni a Kaletra adagjának pontos kiszámolásakor, a recept értelmezésekor, az információ és az adagolásra vonatkozó utasítások átadásakor, hogy a gyógyszerelési hibák és a túladagolás kockázatát minimalizálják. Ez különösen fontos csecsemők és kisgyermekek esetében.

A csecsemőknek adott valamennyi gyógyszer teljes alkohol és propilén-glikol mennyiségét figyelembe kell venni, hogy el lehessen kerülni ezen segédanyagok toxicitását. A csecsemőket szorosan meg kell figyelni a Kaletra belsőleges oldat alkalmazásával kapcsolatos toxicitás miatt: hyperosmolaritás tejsavas acidózissal vagy anélkül, vesetoxicitás, a központi idegrendszer depressziója (köztük stupor, kóma, apnoe), görcsrohamok, hypotonia, szívritmuszavar és EKG változások, hemolízis. Életveszélyes kardiotoxikus (köztük harmadfokú atrioventricularis (AV) blokk, bradycardia és cardiomyopathia), laktát acidózis, akut veseelégtelenség, központi idegrendszeri depresszió eseteiről és halálos kimenetelű légúti szövődményekről számoltak be posztmarketing tapasztalatok alapján, főleg koraszülötteknél, akik Kaletra belsőleges oldatot kaptak (lásd 4.3 és 4.9 pont).

Gyermekeknél végzett klinikai vizsgálatból kapott eredmények alapján (a megfigyelt expozíció a felnőttekhez képest hozzávetőlegesen 35%-kal kisebb AUC₁₂ és 75%-kal kisebb C_{min} értéket mutatott), a 14 napos és 3 hónapos kor közötti fiatal gyermekeknél az expozíció az optimálistól elmaradhat, ami

a nem megfelelő virológiai szupresszió és a rezisztencia megjelenésének potenciális veszélyét hordozza (lásd 5.2 pont).

Mivel a Kaletra belsőleges oldat alkoholt tartalmaz, poliuretán etetőcsővel való használata a lehetséges inkompatibilitás miatt nem ajánlott.

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Kaletra lopinavirt és ritonavirt tartalmaz. *In vitro* mindkettő a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A Kaletra együttes alkalmazása elsődlegesen a CYP3A által metabolizálódó gyógyszerekkel megnövelheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami fokozhatja vagy megnyújthatja a terápiás- és a mellékhatásokat. Klinikailag alkalmazott koncentrációban a Kaletra nem gátolja a CYP2D6, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2E1, a CYP2B6 vagy a CYP1A2 izoenzimet (lásd 4.3 pont).

A Kaletra *in vivo* bizonyítottan indukálja saját metabolizmusát és megnöveli néhány, a citokróm P450 enzimek (köztük a CYP2C9 és a CYP2C19) által és glukuronidációval metabolizálódó gyógyszer biotranszformációját. Ez alacsonyabb plazmakoncentrációkat és az együttesen alkalmazott gyógyszereknél a hatékonyság potenciális csökkenését eredményezheti.

Azok a gyógyszerek, amelyek konkrétan a várható jelentős kölcsönhatások és a potenciálisan súlyos mellékhatások fellépése miatt ellenjavalltak, a 4.3 pontban kerültek felsorolásra.

Az egyes antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel való ismert és teoretikus kölcsönhatásokat az alábbi táblázat sorolja fel. A lista nem feltétlenül teljes és nem feltétlenül tartalmaz minden információt. El kell olvasni az adott gyógyszerek alkalmazási előírását.

Interakciós táblázat

A Kaletra és a vele együtt alkalmazott gyógyszerek közti gyógyszerkölsönhatásokat az alábbi táblázat sorolja fel (az emelkedést a „↑”, a csökkenést a „↓”, míg azt, hogy nincs változás, a „↔” jelzi, a „QD” a naponta egyszer, a „BID” a naponta kétszer és a „TID” a naponta háromszor).

Ha másképpen nem kerül jelzésre, akkor az alább részletezett vizsgálatokat a lopinavir/ritonavir javasolt adagolásával végezték (azaz 400/100 mg, naponta kétszer).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C_{max}-ban és a C_{min}-ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Antiretrovirális szerek</i>		
<i>Nukleozid/Nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)</i>		
Sztavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Abakavir, Zidovudin	Abakavir, Zidovudin: A lopinavir/ritonavir fokozott glukuronidációja következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	A csökkent abakavir- és zidovudin-koncentrációk klinikai jelentősége nem ismert.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Tenofovir-dizoproxil-fumarát (DF), 300 mg QD (245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges. A magasabb tenofovir-koncentrációk potenciálhatják a tenofovirral járó nemkívánatos eseményeket, köztük a vesebetegségeket.
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Efavirennel történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra tablettá adagját naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (az önmagában adott naponta kétszer 400/100 mg-hoz viszonyítva)	
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Nevirapinnel történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra tablettá adagját naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablettá 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapszula 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (a CYP3A enzimek gátlása)	A Kaletra és a rilpivirin együttes adása megnöveli a rilpivirin plazmakoncentrációját, de dózismódosítás nem szükséges.
<i>HIV CCR 5 antagonisták</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% a lopinavir/ritonavir által okozott CYP3A-gátlás miatt	A maravirok dózísát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni naponta kétszer 400/100 mg Kaletra egyidejű adása esetén.
<i>Integráz inhibitorok</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Egyéb HIV proteáz inhibitorokkal (PI-k) történő egyidejű alkalmazás</i> A jelenleg érvényben lévő terápiás ajánlásoknak megfelelően a proteáz inhibitorokkal végzett kettős terápia általában nem javasolt.		
Fozampreanir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) vagy Fozampreanir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fozampreanir: Az amprenavir koncentrációk jelentősen csökkennek.	Proteáz inhibitorokat már kapott betegeknél a megemelt fozampreanir (1400 mg BID) és Kaletra (533/133 mg BID) dózisok együttes alkalmazása a nemkívánatos gastrointestinalis események magasabb előfordulási gyakoriságát és a triglyceridek szintjének növekedését eredményezte, miközben a kombinációs rezsim nem növelte a virológiai hatásosságot, ha a fozampreanir/ritonavir standard dózisaival hasonlították össze. Ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-szeres C _{max} : ↓ (az önmagában adott naponta háromszor 800 mg indinavirhoz viszonyítva) Lopinavir: ↔ (korábbi összehasonlításokhoz viszonyítva)	A hatásosság és a biztonságosság tekintetében ennek a kombinációnak a megfelelő dózisait nem állapították meg.
Szakinavir 1000 mg BID	Szakinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Ezeknek a gyógyszereknek az együttes alkalmazása nem javasolt.
<i>Savcsökkentő szerek</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Ranitidin (egyszeri 150 mg-os adag)	Ranitidin: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Alfa₁-adrenoreceptor gátlók</i>		
Alfuzozin	Alfuzozin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt az alfuzozin koncentrációja várhatóan megnő.	A Kaletra és az alfuzozin együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel megnő az alfuzozin adásával összefüggő toxicitás, beleértve a hypotensiót.
<i>Analgetikumok</i>		
Fentanil	Fentanil: a mellékhatások fokozott kockázata (légszűkület, szédáció) a lopinavir/ritonavir CYP3A4 gátlása által okozott nagyobb plazma-koncentrációk miatt.	A mellékhatások (különösen a légszűkület, de a szédáció is) gondos monitorozása javasolt, ha a fentanil és a Kaletra egyidejű alkalmazására kerül sor.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Antianginás szerek</i>		
Ranolazin	A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a ranolazin koncentrációja várhatóan megnő.	A Kaletra és ranolazin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: a lopinavir/ritonavir CYP3A4-gátló hatása miatt a plazmakoncentrációk növekedhetnek.	A Kaletra és amiodaron vagy dronedaron egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel az arrhythmia és egyéb súlyos mellékhatások kockázata fokozódhat.
Digoxin	Digoxin: A lopinavir/ritonavir P-glikoprotein gátlása következtében a plazmakoncentrációk növekedhetnek. Ahogy a P-gp-indukció kialakul, az emelkedett digoxin-szint idővel csökkenhet.	A Kaletra és digoxin egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság indokolt, és amennyiben rendelkezésre áll, a digoxin-koncentrációk terápiás gyógyszer-szint-monitorozása javasolt. Rendkívüli óvatosság szükséges, ha a Kaletra-t digoxint szedő betegeknek rendelik, mivel a ritonavir P-gp-re gyakorolt akut gátló hatása várhatóan jelentősen emeli a digoxin-szintet. A már Kaletra-t szedő betegeknél a digoxin elkezdése a digoxin-koncentrációknak a vártnál valószínűleg kisebb emelkedését eredményezi.
Bepridil, szisztémás lidokain és kinidin	Bepridil, szisztémás lidokain, kinidin A lopinavir/ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazáskor a koncentrációk nőhetnek.	Elővigyázatosság indokolt, és amennyiben rendelkezésre áll, a terápiás gyógyszer-koncentrációk monitorozása javasolt.
<i>Antibiotikumok</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a klaritromicin-AUC közepes mértékű emelkedése várható.	A vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/min) mérlegelni kell a klaritromicin adagjának csökkentését (lásd 4.4 pont). Óvatosságnak kell lenni, ha a klaritromicint a Kaletra-val együtt károsodott máj- vagy veseműködésű betegeknek adják.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszerszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Daganatellenes szerek és kinázgátlók</i>		
Abemaciklib	A ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet.	Az abemaciklib és a Kaletra együttes alkalmazását kerülni kell. Ha az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az abemaciklib Alkalmazási előírásában. Az abemaciklibbel összefüggő mellékhatásokat monitorozni kell.
Apalutamid	Az apalutamid közepes-erős CYP3A4-induktor, ennek következtében csökkenhet a lopinavir/ritonavir expozíciója. A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt az apalutamid szérumkoncentrációja emelkedhet.	A Kaletra csökkent expozíciója miatt megszűnhet a virológiai válasz. Ezenkívül az apalutamid és a Kaletra egyidejű alkalmazása a magasabb apalutamidszintek miatt súlyos mellékhatásokhoz – például görcsrohamokhoz – vezethet. A Kaletra apalutamiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt.
Afatinib (naponta kétszer 200 mg ritonavir)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ A növekedés nagysága a ritonavir alkalmazásának időzítésétől függ. A lopinavir/ritonavir BCRP- (emlő carcinoma rezisztencia fehérje/ABCG2) és akut P-gp-gátló hatása miatt.	A Kaletra afatinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az afatinib Alkalmazási előírásában. Az afatinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.
Ceritinib	A lopinavir/ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A Kaletra ceritinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd a ceritinib Alkalmazási előírásában. A ceritinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.
A legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. a dazatinib és a nilotinib, valamint a vinkrisztin és a vinblasztin	A legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. a dazatinib és a nilotinib, valamint a vinkrisztin és a vinblasztin is: a fokozottabb mellékhatások kockázata a lopinavir/ritonavir CYP3A4-gátlása által okozott nagyobb szérum-koncentrációk miatt.	E daganatellenes szerek toleranciára irányuló gondos monitorozása ajánlott.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Enkorafenib	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet.	A Kaletra-val történő egyidejű alkalmazáskor megnőhet az enkorafenib szérumkoncentrációja, ami növelheti a toxicitás kockázatát, beleértve a súlyos mellékhatások – például megnyúlt QT-intervallum – kockázatát is. Az enkorafenib és a Kaletra együttes alkalmazását kerülni kell. Ha úgy ítélik meg, hogy a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a Kaletra használata szükséges, a betegeket gondosan monitorozni kell a biztonságosság tekintetében.
Fosztamatinib	Növekedik a fosztamatinib R406 metabolitjának expozíciója.	A fosztamatinib és a Kaletra egyidejű alkalmazása megemelheti a fosztamatinib R406 metabolitjának expozícióját, ami dóziszfüggő nemkívánatos eseményeket – például májtoxicitást, neutropeniát, hipertóniát vagy hasmenést – okozhat. Ha ilyen események fordulnak elő, a fosztamatinib alkalmazási előírásából tájékozódjon a dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlásokról.
Ibrutinib	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	Az ibrutinib és a Kaletra egyidejű alkalmazása megemelheti az ibrutinib szérumkoncentrációját, ami fokozhatja a toxicitás, köztük a tumorlízis szindróma kockázatát is. Az ibrutinib és a Kaletra egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a Kaletra-t feltétlenül alkalmazni kell, az ibrutinib dózisát 140 mg-ra kell csökkenteni, és a betegeknél szorosan monitorozni kell a toxicitására utaló jeleket.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Neratinib	A ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet.	A neratinib és a Kaletra együttes alkalmazása ellenjavallt a lehetséges súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. májtoxicitás miatt (lásd 4.3 pont).
Venetoklax	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt, amely a tumorlízis szindróma kockázatának növekedéséhez vezet az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás fázisában (lásd 4.3 pont és a venetoklax Alkalmazási előírása). Azoknál a betegeknél, akik túl vannak a dózisztitrálás fázisán és állandó napi venetoklax adagot kapnak, a venetoklax dózist legalább 75%-kal csökkenteni kell, ha erős CYP3A-gátlószerekkel együtt alkalmazzák (az adagolási utasításokért lásd 4.3 pont és a venetoklax Alkalmazási előírása). A betegeknél szorosan monitorozni kell a venetoklax toxicitására utaló jeleket.
<i>Antikoagulánsok</i>		
Warfarin	Warfarin: A lopinavir/ritonavir kombinációval történő együttes alkalmazáskor a CYP2C9-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Az INR (nemzetközi normalizált arány) ellenőrzése javasolt.
Rivaroxabán (naponta kétszer 600 mg ritonavir)	Rivaroxabán: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% A lopinavir/ritonavir által okozott CYP3A- és P-gp-gátlás miatt.	A rivaroxabán és a Kaletra együttes adása megemelheti a rivaroxabán szintjét, ami fokozhatja a vérzés kockázatát. A rivaroxabán alkalmazása nem javasolt egyidejűleg Kaletra-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).
Vorapaxár	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A vorapaxár és a Kaletra együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a vorapaxár Alkalmazási előírása).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Antikonvulzív szerek</i>		
Fenitoin	<p>Fenitoin: A dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk a lopinavir/ritonavir okozta CYP2C9- és CYP2C19- indukció következtében közepes mértékben csökkentek.</p> <p>Lopinavir: A fenitoin okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkennek.</p>	<p>A fenitoin Kaletra-val történő együttes alkalmazása esetén óvatosan kell eljárni.</p> <p>A Kaletra-val történő együttes alkalmazás esetén a fenitoin-szintet monitorozni kell.</p> <p>Fenitoinnal történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra adagjának emelésére lehet szükség. A dózismódosítást a klinikai gyakorlatban nem értékelték.</p>
Karbamazepin és fenobarbitál	<p>Karbamazepin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentrációk növekedhetnek.</p> <p>Lopinavir: A koncentrációk a karbamazepin és fenobarbitál okozta CYP3A-indukció következtében csökkenhetnek.</p>	<p>A Kaletra karbamazepinnel vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges.</p> <p>A karbamazepin- és a fenobarbitál-szinteket a Kaletra-val történő együttes adás esetén monitorozni kell.</p> <p>Karbamazepinnel vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra adagjának emelésére lehet szükség. A dózismódosítást a klinikai gyakorlatban nem értékelték.</p>

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Lamotrigin és valproát	Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 56% A lamotrigin glukuronidációjának indukciója miatt. Valproát: ↓	A betegeket szorosan ellenőrizni kell a csökkent valproinsav hatás miatt, ha a Kaletra-t együttesen alkalmazzák valproinsavval vagy valproáttal. <u>Kaletra-kezelést kezdő vagy abbahagyó betegek, akik egyidejűleg fenntartó dózisban lamotrigint szednek:</u> szükséges lehet a lamotrigin dózisának emelése a Kaletra megkezdésekor, illetve csökkentése a Kaletra abbahagyásakor, ezért a lamotrigin plazmakoncentrációját monitorozni kell, különösen a Kaletra-kezelés megkezdése vagy abbahagyása előtt és további két hétig annak eldöntésére, hogy szükséges-e a lamotrigin dózismódosítása. <u>Kaletra-t szedő betegeknél, akiknél lamotrigint kezdenek alkalmazni:</u> valószínűleg nem szükséges a lamotrigin ajánlott dózistitrálásának módosítása.
<i>Antidepresszánsok és anxiolitikumok</i>		
Trazodon, egyszeri adag (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-szeres A trazodon és a ritonavir egyidejű adását követően nemkívánatos eseményként hányingert, szédülést, hypotóniát és ájulást észleltek.	Nem ismert, hogy a Kaletra a trazodon-expozíció hasonló emelkedését okozza-e. A kombinációt óvatosan kell alkalmazni, és mérlegelni kell alacsonyabb trazodon dózis alkalmazását.
<i>Gombaellenes szerek</i>		
Ketokonazol és itraconazol	Ketokonazol, itraconazol: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentrációk növekedhetnek.	A ketokonazol és itraconazol magas dózisa (> 200 mg/nap) nem ajánlottak.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Vorikonazol	Vorikonazol: A koncentrációk csökkenhetnek.	A vorikonazol és az alacsony dózisú ritonavir (100 mg BID), ahogy azt a Kaletra is tartalmazza, együttes adását kerülni kell, kivéve, ha a haszon/kockázat arány értékelése az adott betegnél indokolja a vorikonazol alkalmazását.
<i>Köszvény elleni szerek</i>		
Kolchicin – egyszeri adag (Ritonavir 200 mg BID)	Kolchicin: AUC: ↑ 3-szoros C _{max} : ↑ 1,8-szeres A ritonavir okozta P-gp- és/vagy CYP3A4-gátlás miatt.	A Kaletra és a kolchicin együttes alkalmazása ellenjavallt csökkent vese- és/vagy májműködésű betegeknél a kolchicin adásával összefüggő súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. neuromuskuláris toxicitás (beleértve a rhabdomyolysist) esetleges nagyobb valószínűsége miatt (lásd 4.3 és 4.4 pont). Normál vese- vagy májfunkciójú betegeknél a kolchicin adagjának csökkentése vagy a kolchicin-kezelés felfüggesztése javasolt a Kaletra-kezelés szükségessége esetén. Lásd a kolchicin Alkalmazási előírását.
<i>Antihisztaminok</i>		
Asztemizol terfenadin	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt	A Kaletra és az asztemizol és terfenadin együttes adása ellenjavallt, mivel ezek a készítmények fokozhatják a súlyos ritmuszavarok kialakulásának kockázatát (lásd 4.3 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszeres szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Fertőzés elleni szerek</i>		
Fuzidinsav	Fuzidinsav: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a koncentrációja megnőhet.	A Kaletra és a fuzidinsav együttes adása ellenjavallt bőrgyógyászati indikációkban a fuzidinsav alkalmazásával összefüggő nemkívánatos események fokozott kockázata, különösen a rhabdomyolysis miatt (lásd 4.3 pont). Ha osteoarticularis fertőzésekben alkalmazzák, ahol az egyidejű adás elkerülhetetlen, különösen javasolt az izomeredetű nemkívánatos eseményekre irányuló szoros klinikai monitorozás (lásd 4.4 pont).
<i>Mycobacterium-ellenes szerek</i>		
Bedakvilin (egyszeri dózis) (Lopinavir/ritonavir 400 /100 mg BID, többszöri dózis)	Bedakvilin: AUC: ↑ 22 % C _{max} : ↔ A bedakvilin plazma-expozíciójára gyakorolt erőteljes hatás figyelhető meg a lopinavir/ritonavir hosszan tartó együttes alkalmazása során. CYP3A4 gátlás valószínűleg a lopinavir/ritonavir alkalmazás következménye.	A bedakvilin okozta nemkívánatos események kockázata miatt a bedakvilin és a Kaletra kombinált adását kerülni kell. Amennyiben az együttes alkalmazás haszna felülmúlja a kockázatot, a bedakvilint és a Kaletra-t körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400 /100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (delamanid aktív metabolit): AUC: ↑ 30% A DM-6705 expozícióra gyakorolt erőteljesebb hatás figyelhető meg a lopinavir/ritonavir hosszan tartó együttes alkalmazása során.	A DM-6705 összefüggésbe hozható a QTc szakasz megnyúlásának kockázatával, így amennyiben a delamanid és a Kaletra együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG monitorozás ajánlott a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírása).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (az anyavegyület és az aktív 25-O-dezacetil metabolit): AUC: ↑ 5,7-szeres C _{max} : ↑ 3,5-szeres	A Kaletra és a rifabutin egyidejű alkalmazása esetén a rifabutin javasolt dózisa hetente háromszor 150 mg, meghatározott napokon (pl. hétfőn, szerdán és pénteken). A rifabutin-koncentráció várható növekedése miatt indokolt a rifabutinnal kapcsolatos mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis szorosabb ellenőrzése. Javasolt a rifabutin dózisát tovább csökkenteni hetente kétszer 150 mg-ra a hét meghatározott napjain azoknál a betegeknél, akik a heti háromszor 150 mg-os dózist nem tolerálják. Szemelőtt kell tartani, hogy a heti kétszer 150 mg-os dózis nem feltétlenül biztosít optimális rifabutin koncentrációt, ami rifamicin-rezisztencia kockázatához és sikertelen kezeléshez vezethet. A Kaletra esetén dózis módosítására nincs szükség.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Rifampicin	Lopinavir: A rifampicin okozta CYP3A-indukció következtében a lopinavir-koncentrációk nagymértékű csökkenését lehet észlelni.	A Kaletra és a rifampicin egyidejű alkalmazása nem javasolt, mivel a lopinavir-koncentrációk csökkenése következtében jelentősen csökkenhet a lopinavir terápiás hatása. A rifampicin CYP 3A4-induktor hatásának kompenzálása érdekében a Kaletra adagjának naponta kétszer 400 mg/400 mg-ra (vagyis Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) történő módosítása megengedett. Ez a dózismódosítás azonban ALT/AST-emelkedéssel és a gastrointestinalis zavarok fokozódásával járhat. Ezért ezt a kombinációt kerülni kell, kivéve, ha azt feltétlenül szükségesnek tartják. Ha ennek a kombinációnak az alkalmazását elkerülhetetlennek ítélik, akkor a rifampicin mellett a Kaletra naponta kétszer 400 mg/400 mg-ra emelt adagját csak a biztonságosság és a terápiás gyógyszer szint szigorú ellenőrzése mellett lehet alkalmazni. A Kaletra adagját csak a rifampicin adásának megkezdését követően lehet megemelni (lásd 4.4 pont).
<i>Antipszichotikumok</i>		
Lurazidon	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lurazidon koncentrációja.	Lurazidonnal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Pimozid	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a pimozid koncentrációja.	A Kaletra és a pimozid egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez a készítmény fokozhatja a súlyos vérképzőszervi rendellenességek vagy egyéb, súlyos mellékhatások kockázatát (lásd 4.3 pont).
Kvetiapin	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a kvetiapin koncentrációja.	A Kaletra és a kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatja a kvetiapinnal összefüggő toxicitást.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Benzodiazepinek</i>		
Midazolám	<i>Per os</i> midazolám: AUC: ↑ 13-szoros Parenterális midazolám: AUC: ↑ 4-szeres a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A Kaletra-t tilos <i>per os</i> midazolámmal együtt alkalmazni (lásd 4.3 pont), míg a Kaletra és a parenterális midazolám együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. Ha a Kaletra-t parenterális midazolámmal adják egyidejűleg, akkor azt intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között kell végezni, ami légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén lehetővé teszi a szoros klinikai megfigyelést és a megfelelő orvosi kezelést. Mérlegelni kell a midazolám dózisának módosítását, különösen akkor, ha több mint egy midazolám adagot adnak.
<i>Béta₂-receptor-agonista (hosszú hatású)</i>		
Szalmeterol	Szalmeterol: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a koncentrációja várhatóan megnő.	A két szer kombinációja a szalmeterol adásával összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események fokozott kockázatával járhat, így pl. QT-megnyúlással, palpitáció érzéssel és sinus tachycardiával. Ezért a szalmeterol együttes adása Kaletra-val nem javasolt (lásd 4.4 pont).
<i>Kalciumcsatorna-blokkolók</i>		
Felodipin, nifedipin és nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek.	Ezeknek a gyógyszereknek a Kaletra-val történő egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és a mellékhatások klinikai ellenőrzése javasolt.
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Dexametazon	Lopinavir: A dexametazon okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Ezeknek a gyógyszereknek a Kaletra-val történő egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és a mellékhatások klinikai ellenőrzése javasolt.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Inhalációs, injektálható vagy intranazális flutikazon-propionát, budezonid, triamcinolon	Flutikazon propionát, 50 µg intranazálisan naponta négyszer: Plazmakoncentrációk ↑ Kortizol-szint ↓ 86%	Erőteljesebb hatások várhatók, ha a flutikazon-propionátot inhalálják. Szisztémás kortikoszteroid hatásokról, köztük Cushing-szindrómáról és mellékvese szuppresszióról számoltak be a ritonavirt és inhalált vagy intranasálisan alkalmazott flutikazon-propionátot kapó betegeknél. Ez a P450 3A útvonalon keresztül metabolizálódó egyéb kortikoszteroidoknál, például a budezonidnál és triamcinolonnál is felléphet. Ennek következtében a Kaletra és ezen glükokortikoidok egyidejű alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroid hatások kockázatát (lásd 4.4 pont). A lokális és a szisztémás hatások ellenőrzése mellett mérlegelni kell a glükokortikoidok dózisének csökkentését vagy egy olyan glükokortikoidra történő váltást, ami nem szubsztrátja a CYP3A4-nek (pl. beklometazon). Ezen kívül a glükokortikoidok megvonása esetén a progresszív dóziscsökkentést esetleg hosszabb időn keresztül kell végezni.
<i>Foszfodiészteráz-(PDE5) inhibitorok</i>		
Avanafil (600 mg ritonavir BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-szoros a CYP3A lopinavir/ritonavir okozta gátlása miatt	A Kaletra és az avanafil együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-szeres A lopinavir/ritonavirokozta CYP3A4-gátlás következtében.	A pulmonalis artériás hipertónia kezelésében: A Kaletra és a szildenafil együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Szildenafil	Szildenafil: AUC: ↑ 11-szeres A lopinavir/ritonavirokozta CYP3A-gátlás következtében.	A Kaletra és a tadalafil egyidejű alkalmazása nem javasolt. Erectilis dysfunctióban: Ha a Kaletra-t kapó betegeknek szildenafil vagy tadalafilt rendelnek, akkor különös elővigyázatosság szükséges, valamint a nemkívánatos események, köztük a hypotonia, az ájulás, a látászavar és a tartós erectio fokozott monitorozása (lásd 4.4 pont). Ha a Kaletra-val egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szildenafil dózisa 48 óra alatt semmilyen körülmények között nem haladhatja meg a 25 mg-ot, és a tadalafil adagja 72 óra alatt nem haladhatja meg a 10 mg-ot.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A vardenafil és a Kaletra együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Ergot-alkaloidok</i>		
Dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A Kaletra és az ergot alkaloidok egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel akut ergot-toxicitáshoz vezethet, beleértve a vasospasmust és az ischaemiát is (lásd 4.3 pont).
<i>Gasztrintesztinális motilitást fokozó anyagok</i>		
Ciszaprid	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A Kaletra és a ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez a készítmény növelheti a súlyos ritmuszavar kialakulásának kockázatát (lásd 4.3 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszereszközre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>HCV-re direkt ható antivirális szerek</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-szoros C _{max} : ↑ 1,87-szoros C ₂₄ : ↑ 3,58-szoros Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-szoros C _{max} : ↑ 6,31-szoros C ₂₄ : ↑ 20,70-szoros (több mechanizmus kombinációja, beleértve a CYP3A-gátlást).	A Kaletra és az elbasvir/grazoprevir egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Glecaprevir/pibrentaszvir	A szérumkoncentráció emelkedhet a lopinavir/ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B-gátló hatása miatt.	A glecaprevir/pibrentaszvir és a Kaletra együttes alkalmazása nem ajánlott a megnövekedett glecaprevir expozícióval összefüggő ALT-szint emelkedés nagyobb kockázata miatt.
Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + daszabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitaszvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-szoros C _{max} : ↑ 2,04-szoros C _{trough} : ↑ 2,36-szoros (CYP3A/efflux transzporterek gátlása) Daszabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Egyidejű alkalmazása ellenjavallt. Napi 800/200 mg lopinavir/ritonavir kombinációt együtt adtak ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval, daszabuvirral vagy anélkül. Az antivirális szerekre és a lopinavirre gyakorolt hatás hasonló volt a lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID adásakor megfigyelthez (lásd 4.3 pont).
Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitaszvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10- szoros C _{max} : ↑ 4,76- szoros C _{trough} : ↑ 12,33- szoros (CYP3A/efflux transzporterek gátlása) Lopinavir: ↔	

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Szofoszbuvir/ velpataszvir/ voxilaprevir	A szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir szérumkoncentrációja megnövekedhet a lopinavir/ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B1/3-gátló hatása miatt. Azonban egyedül a voxilaprevir expozíció növekedése tekinthető klinikailag relevánsnak.	A Kaletra és a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
<i>HCV proteáz inhibitorok</i>		
Szimeprevir naponta 200 mg (100 mg ritonavir BID)	Szimeprevir: AUC: ↑ 7,2-szeres C _{max} : ↑ 4,7-szeres C _{min} : ↑ 14,4-szeres	A Kaletra és a szimeprevir egyidejű adása nem ajánlott.
<i>Gyógynövénykészítmények</i>		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Az orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítmények okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Az orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményeket tilos lopinavirrel és ritonavirrel kombinálni. Ha a beteg már orbáncfűvet szed, akkor az orbáncfű alkalmazását abba kell hagyni, és amennyiben lehetséges, a vírusszintet ellenőrizni kell. A lopinavir és a ritonavir szintje az orbáncfű abbahagyásakor növekedhet. A Kaletra dózisának módosítására lehet szükséges. Az induktor hatás az orbáncfű-kezelés abbahagyását követően legalább két hétig fennmaradhat (lásd 4.3 pont). Ezért a Kaletra alkalmazását az orbáncfű elhagyását követően 2 héttel lehet biztonságosan elkezdni.
<i>Immunszuppresszánsok</i>		
Ciklosporin, szirolimusz (rapamicin) és takrolimusz	Ciklosporin, szirolimusz (rapamicin), takrolimusz: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek.	Ezen gyógyszerek plazmaszintjének stabilizálásáig a terápiás koncentrációk gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Lipidszintcsökkentők</i>		
Lovasztatin és szimvasztatin	Lovasztatin és szimvasztatin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a plazmakoncentrációk jelentősen növekednek.	Mivel a HMG-CoA reduktáz inhibitorok koncentrációjának növekedése myopathiát, köztük rhabdomyolysist is okozhat, ezért ezeknek a szereknek a Kaletra-val történő kombinálása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Lipidszint-módosító szerek</i>		
Lomitapid	A CYP3A4 inhibitorok növelik a lomitapid expozícióját, az erős inhibitorok körülbelül 27-szeresére növelik az expozíciót. A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lomitapid koncentrációja.	A Kaletra lomitapiddal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd a lomitapid Alkalmazási előírását) (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin	Atorvasztatin: AUC: ↑ 5,9-szeres C _{max} : ↑ 4,7-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A Kaletra atorvasztatinnal történő kombinálása nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a lehető legalacsonyabb atorvasztatin dózist kell alkalmazni, és a biztonságosságot gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Rozuvasztatin, 20 mg QD	Rozuvasztatin: AUC: ↑ 2-szeres C _{max} : ↑ 5-szörös Mivel a rozuvasztatint a CYP3A4 gyengén metabolizálja, ezért a plazmakoncentrációi emelkedését észlelték. Ennek az interakciónak a mechanizmusa eredhet a transzportfehérjék gátlásából.	A Kaletra és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazásakor óvatosan kell eljárni, és csökkentett dózisok adását kell mérlegelni (lásd 4.4 pont).
Fluvasztatin vagy pravasztatin	Fluvasztatin, pravasztatin: Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható. A pravasztatin nem metabolizálódik a CYP450-en. A fluvasztatin részben metabolizálódik a CYP2C9-en.	Ha egy HMG-CoA reduktáz inhibitorral végzett kezelés javallott, akkor fluvasztatin vagy pravasztatin alkalmazása javasolt.
<i>Opioidok</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Metadon	Metadon: ↓	A metadon plazmakoncentrációk monitorozása javasolt.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinil-ösztadiol	Etinil-ösztadiol: ↓	A Kaletra és az etinil-ösztadiol tartalmú fogamzásgátlók egyidejű alkalmazása esetén (a fogamzásgátló formulájától függetlenül, pl. orális vagy tapasz), kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.
<i>Dohányzásról való leszokást segítő szerek</i>		
Bupropion	Bupropion és aktív metabolitja, a hidroxibupropion: AUC és C _{max} ↓ ~50% Ez a hatás a bupropion metabolizmus indukciójának lehet a következménye.	Amennyiben a Kaletra bupropionnal történő egyidejű alkalmazását elkerülhetetlennek ítélik, akkor azt a megfigyelt indukció ellenére a javasolt adag túllépése nélkül, a bupropion hatásosságának szoros klinikai ellenőrzése mellett kell végezni.
<i>Pajzsmirigyhormon-pótló terápia</i>		
Levotiroxin	A forgalomba hozatalt követően jelentettek eseteket a ritonavir tartalmozó gyógyszerek és a levotiroxin között fellépő lehetséges interakcióról.	A levotiroxinnal kezelt betegeknél a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjét a lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése és/vagy befejezése után legalább az első hónapban monitorozni kell.
<i>Vasodilatatót okozó szerek</i>		
Boszentán	Lopinavir - ritonavir: A lopinavir/ritonavir plazmakoncentrációja lecsökkenhet a boszentán okozta CYP3A4-indukció miatt. Boszentán: AUC: ↑ 5-szörös C _{max} : ↑ 6-szoros Kezdetben, boszentán C _{min} : ↑ kb. 48-szorosával a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A4-gátlás miatt.	A Kaletra és a boszentán együttes adásakor óvatosan kell eljárni. Ha a Kaletra-t és a boszentánt egyidejűleg alkalmazzák, a HIV kezelés hatásosságát monitorozni kell, és a betegeket szorosan obszerválni kell a boszentán toxicitása irányában, különösen az egyidejű alkalmazás első hetében.
Riociguat	A lopinavir/ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A riociguat és a Kaletra együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a riociguat Alkalmazási előírása).
<i>Egyéb gyógyszerek</i>		
Az ismert metabolikus profilok alapján klinikailag jelentős interakciók nem várhatók a Kaletra és a dapszon, a trimetoprim/szulfametoxazol, azitromicin vagy flukonazol között.		

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabály, hogy amikor terhes nők HIV-fertőzésének antiretrovirális szerekkel történő kezeléséről és következésképpen a HIV-fertőzés újszülöttre történő vertikális átvitele kockázatának csökkentéséről döntünk, a magzat biztonságának jellemzésére az állatkísérletes adatokat és a terhes nőknél szerzett klinikai tapasztalatot kell figyelembe venni.

A lopinavir/ritonavir-kombinációt több mint 3000 várandós nőnél értékelték, közülük több, mint ezret az első trimeszter során.

Az 1989. januárban alapított Antiretrovirális Terhességi Regiszter által végzett poszt-marketing felmérésben az első trimeszterben Kaletra-val kezelt több, mint 1000 nőnél nem jelentették a születési rendellenességek kockázatának emelkedését. A születési rendellenességek előfordulási gyakorisága bármely trimeszterben történt lopinavir-kezelés után összehasonlítható az általános népességnél tapasztalt gyakorisággal. Nem észleltek közös etiológiára utaló születési rendellenességeket. Állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Az említett korlátozott adatok alapján a rendellenességek kockázata emberben nem valószínű. A lopinavir használható terhességben, amennyiben az klinikailag szükséges.

Szoptatás

Patkányokon végzett vizsgálatokban a lopinavir kiválasztódott a tejbe. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Állatkísérletek nem mutattak hatást a termékenységre. Humán adatok nem állnak rendelkezésre a lopinavir/ritonavir termékenységre gyakorolt hatásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy émelygést jelentettek a Kaletra-val való kezelés során (lásd 4.8 pont).

A Kaletra belsőleges oldat 42% v/v alkoholt tartalmaz.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

A Kaletra biztonságosságát több mint 2600 beteg esetében vizsgálták II-IV fázisú klinikai vizsgálatokban, amelyekben több, mint 700-an kaptak naponta egyszer 800/200 mg dózist (6 kapszulát vagy 4 tablettát). A nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NRIT-k) mellett néhány vizsgálatban a Kaletra efivarennzel vagy nevirapinnel együttesen került alkalmazásra.

A Kaletra-val összefüggő leggyakoribb mellékhatások közé a klinikai vizsgálatok során a hasmenés, az émelygés, a hányás, a hypertriglycerinaemia és a hypercholesterinaemia tartozott. Hasmenés, émelygés és hányás a kezelés kezdetén, míg a hypertriglycerinaemia és a hypercholesterinaemia később fordulhat elő. A kezelés során bekövetkező mellékhatások a II-IV. fázisú vizsgálatokban résztvevők 7%-a esetében vezettek a vizsgálat idő előtti megszakításához.

Fontos megjegyezni, hogy Kaletra-t szedő betegek esetén pancreatitis előfordulásáról számoltak be, beleértve azokat, akiknél hypertriglyceridaemia fejlődött ki. A Kaletra-terápia során a PR intervallum ritkán bekövetkező megnyúlásáról számoltak be (lásd 4.4 pont).

b. A mellékhatások táblázatos felsorolása

Klinikai vizsgálatokban és posztmarketing tapasztalatok során megfigyelt mellékhatások felnőtt és gyermek betegeknél

Az alábbi eseményeket azonosították mellékhatásként. A gyakorisági kategóriák minden jelentett, közepesen súlyos, illetve súlyos eseményt magukban foglalnak, tekintet nélkül az egyéni ok-okozati értékelésre. A nemkívánatos hatások szervrendszer szerint csoportosítva szerepelnek. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nemkívánatos hatások felnőtt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok és posztmarketing megfigyelések adatai alapján		
Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés
	Gyakori	Alsó légúti fertőzés, bőrfertőzések, köztük cellulitis, folliculitis és furunkulus
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia, leucopenia, neutropenia, lymphadenopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenység, közte urticaria és angioedema
	Nem gyakori	Immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma
Endokrin betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hypogonadismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Vércukor-rendellenességek, köztük diabetes mellitus, hypertriglycerinaemia, hypercholesterinaemia, testtömeg-csökkenés, étvágycsökkenés
	Nem gyakori	Testtömeg-gyarapodás, étvágyfokozódás
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás
	Nem gyakori	Szokatlan álmok, csökkent libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás (közte migrén), neuropathia (közte perifériás neuropathia), szédülés, insomnia
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történések, görcsök, dysgeusia, ageusia, tremor
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Látáskárosodás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Tinnitus, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Atherosclerosis, pl. myocardialis infarctus, atrioventricularis block, tricuspidalis billentyű-elégtelenség
Érbetegségek és tünetek Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hypertonia
	Nem gyakori	Mélyvénás thrombosis
	Nagyon gyakori	Hasmenés, émelygés
	Gyakori	Pancreatitis ¹ , hányás, gastrooesophagealis reflux betegség, gastroenteritis és colitis, hasi fájdalom (felhasi és alhasi), hasi feszülés, dyspepsia, aranyeres csomók, haspuffadás
	Nem gyakori	Gastrointestinalis vérzés, közte gastrointestinalis fekély, duodenitis, gastritis és rectalis vérzés, stomatitis és szájüregi fekélyek, széklet-inkontinencia, székrekedés, szájszárazság

Nemkívánatos hatások felnőtt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok és posztmarketing megfigyelések adatai alapján		
Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hepatitis, közte AST-, ALT- és GGT-emelkedések
	Nem gyakori	Sárgaság, hepatikus steatosis, májmegnagyobbodás, cholangitis, hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés, közte maculopapulás bőrkiütés, dermatitis/bőrkiütés, közte ekcéma és seborrhoeás dermatitis, éjszakai izzadások, pruritus
	Nem gyakori	Alopecia, capillaritis, vasculitis
	Ritka	Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Myalgia, csont-izomrendszeri fájdalom, közte artralgia és hátfájás, izomrendellenességek, pl. gyengeség és görcsök
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, osteonecrosis
Vese- és húgyúti rendellenességek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent kreatinin-clearance, nephritis, haematuria
	Nem ismert	Vesekövesség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Erectilis dysfunctio, menstruációs zavarok - amenorrhoea, menorrhagia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság, közte asthenia

¹Lásd a 4.4 pontban a pancreatitist és a lipideket

c. Válogatott mellékhatások leírása

Ritonavirt és inhalációsan, illetve intranasalisán adagolt flutikazon-propionátot kapó betegeknél Cushing-szindrómát jelentettek; ez más, a P450 3A úton metabolizált kortikoszteroidokkal, pl. budezoniddal is előfordulhat (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Kreatinin-foszfokináz (CPK)-szint-emelkedést, myalgiát, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek proteázgátlókkal, különösen nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal történő együttes adagoláskor.

Metabolikus paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásozó reakció léphet fel. Autoimmun betegségeket (például Graves-kórt és autoimmun hepatitist) is jelentettek, ugyanakkor a betegség kialakulásáig eltelt idő eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan elismert kockázati tényezőkkel rendelkező betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált

antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

d. Gyermekek és serdülők

A 14 napos és idősebb gyermekeknél a biztonságossági profil jellege a felnőtteknél látotthoz hasonló (lásd a táblázatot a b. pontban)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Ezidáig humán tapasztalat a Kaletra akut túlادagolásáról korlátozottan áll rendelkezésre.

Léteznek beszámolók a Kaletra belsőleges oldat túlادagolásáról (köztük halálos kimenetelről is). A következő nemkívánatos eseményekről számoltak be koraszülötteknél nem szándékos túlادagolással összefüggésben: harmadfokú AV-blokk, cardiomyopathia, laktacidózis és akut veseelégtelenség.

Kutyáknál megfigyelt klinikai mellékhatások a következők: nyáladzás, hányás és hasmenés/rendellenes széklet. az egerek, patkányok és kutyák esetében megfigyelt toxicitási tünetek a következők: csökkent aktivitás, ataxia, súlyos lesóványodás, dehidratáció és remegés.

Túlادagolás esetén nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. Ha túlادagolás történik, standard szupportív kezelést kell alkalmazni, amely magába foglalja az életfunkciók monitorozását és a beteg klinikai állapotának folyamatos ellenőrzését. Szükség esetén a fel nem szívódott hatóanyag eltávolítását hánytatással vagy gyomormosással kell elérni. Aktív szén is alkalmazható a fel nem szívódott hatóanyag eltávolításának elősegítésére. Mivel a Kaletra erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy a dialízis előnyös lenne a hatóanyag jelentős mennyiségeinek eltávolítására.

Azonban dialízissel eltávolítható az alkohol és a propilénglikol is a Kaletra belsőleges oldat túlادagolása esetén.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, antivirális szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC-kód: J05AR10

Hatásmechanizmus

A Kaletra vírusellenes hatásáért a lopinavir felelős. A lopinavir a HIV-1- és a HIV-2-proteáz inhibitora. A HIV-proteáz gátlása megakadályozza a *gag-pol* poliprotein hasadását, ennek következtében éretlen, nem-fertőző vírus jön létre.

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

A QTcF-intervallumot randomizált, placebo- és aktív kontrollos (naponta egyszer 400 mg moxifloxacin), kereszttezett elrendezésű vizsgálatban értékelték 39 egészséges felnőtténél, 10 mérésrel 12 óra alatt, a 3. napon. A QTcF-intervallum maximális átlagos (95% felső konfidenciahatár) különbségei a placebohoz viszonyítva napi kétszer 400/100 mg lopinavir/ritonavir esetében 3,6 (6,3), míg a szupraterápiás napi kétszer 800/200 mg lopinavir/ritonavir esetében 13,1 (15,8) volt. A QRS-intervallum nagy dózisu lopinavir/ritonavir (napi kétszeri 800/200 mg) által indukált, 6 ms-ról 9,5 ms-ra történő meghosszabbodása hozzájárul a QT-megnyúláshoz. A két rezsím a 3. napon olyan

expozíciós értékeket eredményezett, amelyek körülbelül 1,5-szer, illetve 3-szor voltak nagyobbak, mint azok, amiket az ajánlott napi egyszeri vagy kétszeri lopinavir/ritonavir dózisok esetében figyeltek meg dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban. Egyetlen vizsgálati alanynál sem tapasztaltak a kiindulási értékhez viszonyítva ≥ 60 ms értéket meghaladó QTcF-megnyúlást, illetve olyan QTcF-intervallumot, amely meghaladta volna a potenciálisan klinikailag releváns 500 ms küszöbértéket.

Ugyanebben a vizsgálatban a PR-távolság csekély megnyúlását is észlelték a lopinavir/ritonavir-kezelésben részesülő vizsgált egyéneknél a 3. napon. A PR-távolság kiindulási értékhez viszonyított átlagos változásai a dózis bevitelét követő 12 órás intervallumban 11,6 ms és 24,4 ms között voltak. A PR-megnyúlás maximális értéke 286 ms volt, és nem figyeltek meg II., illetve III. fokú AV-blokkot (lásd 4.4 pont).

In vitro vírusellenes hatás

A lopinavir laboratóriumi és klinikai HIV-törzsekkel szemben mutatott *in vitro* antivirális aktivitását akut fertőzött lymphoblastos sejtvonalakon, illetve perifériás vér lymphocytákon értékelték. Humán szérumban a lopinavir IC₅₀ átlagértéke öt különböző HIV-1 laboratóriumi törzssel szemben 19 nM volt. Humán szérumban, ill. 50% humán szérumban jelenlétében a lopinavir IC₅₀ átlagértéke HIV-1_{III B}-el szemben az MT4-es sejtekben 17 nM, illetve 102 nM volt. Humán szérumban a lopinavir IC₅₀ átlagértéke 6,5 nM volt számos klinikai HIV-1 izolátumon.

Rezisztencia

A rezisztencia in vitro szelekciója:

A lopinavirral szemben csökkent érzékenységet mutató HIV-1-izolátumok szelektálódtak ki *in vitro*. A HIV-1 vírusokat *in vitro* tovább oltották csak lopinavirral, és lopinavir + ritonavir olyan arányú koncentrációjával, ami megegyezik a Kaletra-terápia során megfigyelt plazmakoncentrációs aránnyal. Ezen vizsgálatok során kiszelektálódott vírusok geno- és fenotípusos vizsgálatai arra utalnak, hogy ezen koncentrációs arányok mellett a ritonavir jelenléte nem befolyásolja mérhető módon a lopinavir-rezisztens vírusok szelektálódását. Összességében, a lopinavir és más proteáz inhibitorok közötti keresztrezisztencia *in vitro* fenotípusos jellemzése azt mutatja, hogy a lopinavirral szembeni csökkent érzékenység szoros összefüggésben volt a ritonavirral és indinavirral szembeni csökkent érzékenységgel, de nem állt szoros összefüggésben az amprenavirral, szakvinavirral és nelfinavirral szembeni érzékenység csökkenésével.

A rezisztencia elemzése ARV-naív betegekben:

Klinikai tanulmányokban, amelyekben korlátozott számú izolátumot elemeztek, nem figyelték meg a lopinavirral szembeni rezisztencia szelekcióját jelentős kiindulási proteázgátló-rezisztencia nélküli ARV-naív betegekben. A klinikai vizsgálatok részletes leírását lásd lentebb.

A rezisztencia elemzése proteázgátlókkal korábban már kezelt betegekben:

A lopinavirra rezisztens vírusok szelektálódását olyan betegekben vizsgálták, akiken kudarcot vallott a korábbi proteázgátló-kezelés. Két II. fázisú és egy III. fázisú vizsgálat 19, proteázgátlóval már kezelt résztvevőjének terápiaja során longitudinális izolátumokat elemeztek. E betegekben vagy nem volt teljes mértékű a virológiai szuppresszió, vagy virális rebound következett be a Kaletra-ra adott kezdeti terápia választ követően, továbbá a kezelés elkezdésétől a rebound kialakulásáig egyre növekvő mértékű *in vitro* rezisztencia volt kimutatható (új mutációk jelentek meg, vagy kétszeresen változott a fenotípusos lopinavir-érzékenység). A növekvő rezisztencia azokban a betegekben volt a leggyakoribb, akiknek a kezelés előtt vett izolátumai számos proteázgátlóval összefüggő mutációt, de negyvenszeresnél kisebb mértékben csökkent kiindulási lopinavir-érzékenységet mutattak. Leggyakrabban V82A, I54V és M46I mutációk következtek be. Ezen kívül L33F, I50V mutációt, valamint V32I és I47V/A mutációk kombinációját is megfigyelték. A 19 izolátumban – a kezelés elkezdése előtt vett mintákhoz képest – az IC₅₀ 4,3-szeres növekedését mutatták ki (a vad típusú vírussal összevetve 6,2-szeresről 43-szorosra).

Egyéb proteáz inhibitorok által kiszelektálódott vírusokban a lopinavir iránt csökkent fenotípusos érzékenység a genotípussal korrelációt mutat. A lopinavir *in vitro* vírusellenes aktivitását 112 olyan

klínikai izolátummal szemben vizsgálták, amelyek egy vagy több proteáz inhibitorral sikertelenül kezelt betegből származtak. Ezekben az izolátumokban a HIV-proteáz következő mutációi társultak a lopinavirral szembeni csökkent *in vitro* érzékenységgel: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V és L90M. A lopinavir EC₅₀ középértéke a fenti aminosav pozíciók 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7, ill. 8 – 10 mutációkkal rendelkező izolátumokkal szemben 0,8, 2,7, 13,5, ill. 44,0-szeresen volt magasabb, mint a vad típusú HIV-vel szembeni EC₅₀. Azon 16 vírus mindegyike, amelyek érzékenysége > 20-szoros változást mutatott, mindegyike rendelkezett a 10-es, 54-es, 63-as plusz 82-es és/vagy 84-es pozíciókon lévő mutációkkal. Ezen kívül átlagban 3-at tartalmaztak a 20-as, 24-es, 46-os, 53-as, 71-es és 90-es aminosav pozícióknál lévő mutációk közül. A fent ismertetett mutációkon kívül V32I és I47A mutációkat is megfigyeltek Kaletra-t szedő, proteázgátlóval korábban már kezelt betegektől, a virális rebound kialakulása után vett, csökkent lopinavir-érzékenységu izolátumokban, valamint I47A és L76V mutációkat észleltek a Kaletra-kezelést kapó, korábban már proteázgátlót kapott betegekből vett, csökkent lopinavir-érzékenységu rebound-izolátumokban.

A konkrét mutációk vagy mutáció-mintázatok jelentőségére vonatkozó következtetések az újabb adatok hatására változnak, ezért a rezisztencia-teszt eredmények elemzésekor minden esetben ajánlott utánanézni az aktuális értékelő rendszereknek.

A Kaletra vírusellenes hatása sikertelen proteáz- inhibitor terápiaiban részesült betegeknél:

A lopinavirral szembeni *in vitro* csökkent érzékenység klínikai jelentőségét 56 olyan Kaletra terápiát kapó betegben vizsgálták, akiknél előzőleg több proteáz-inhibitorral sikertelenül végeztek kezelést, a virológiai válasz értékelése alapján, figyelembe véve a vírus kezdeti geno- és fenotípusát. A lopinavir EC₅₀ tartománya az 56 alap izolált vírussal szemben 0,6-96-szor volt magasabb, mint a vad típusú HIV vírusokkal szemben. Kaletra-val, efivarensz-el és nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal végzett 48 hetes kezelést követően ≤ 400 kópia/ml plazma HIV RNS értéket figyeltek meg az adatok elemzése során a megadott sorrendben a betegek 91%-a (21/23), 71%-a (15/21), illetve 33%-a (2/6) esetében, a lopinavir érzékenység alapértékhez viszonyított < 10-szeres, 10-40-szeres, és > 40-szeres csökkenésével. Továbbá, virológiai választ figyeltek meg olyan betegek 96%-a (24/25), 76%-a (16/21) és 33%-a (2/6) esetén, akik a fenti *in vitro* lopinavir-érzékenység csökkentéssel összefüggő 0-5, 6-7 és 8-10 HIV-proteáz-mutációkkal rendelkeznek. Mivel ezeket a betegeket előzőleg nem kezelték sem Kaletra-val, sem efivarenszszel, a jelenség egy része az efivarensz vírusellenes hatásának tudható be, különösen azoknál a betegeknél, akiknél erősen lopinavir-rezisztens vírus található. Ez a vizsgálat Kaletra-t nem kapó betegek kontrollcsoportját nem foglalta magában.

Keresztrezisztencia

Más proteázgátlók Kaletra-kezelés után lopinavirra egyre inkább rezisztenssé vált izolátumok ellen kifejtett hatása proteázgátlókkal korábban már kezelt betegek esetében: a más proteázgátlókkal szemben kialakult keresztrezisztenciát 18, a virális rebound kialakulása után vett izolátumban elemezték. Ezen izolátumok esetében a proteázgátló-kezelésben már részesült betegek körében végzett 3 II. fázisú és egy III fázisú tanulmány során rezisztencia kialakulását igazolták. Ebben a 18 izolátumban a lopinavir IC₅₀ értékének változása (medián érték) a kezelés elkezdése előtt 6,9-szeres, míg a rebound kialakulásakor 63-szoros volt (a vad típusú vírussal összevetve). Általában véve, a rebound izolátumokban vagy fennmaradt a (már a kezelés elkezdése előtt is fennálló) keresztrezisztencia, vagy jelentős mértékű keresztrezisztencia alakult ki az indinavirral, a szakvinavirral és az atazanavirral szemben. Az amprenavir aktivitásának csekély mértékű csökkenését is észlelték: az IC₅₀ (medián) növekedése a kezelés előtti izolátumokban 3,7-szeres, míg a virális rebound bekövetkezése utáni izolátumokban 8-szoros volt. Az izolátumok érzékenyek maradtak tipranavirral szemben: a kezelés előtti, ill. a rebound utáni izolátumokban rendre 1,9-szeres, ill. 1,8-szeres volt az IC₅₀ medián növekedése (a vad típusú vírushoz viszonyítva). A tipranavir lopinavir-rezisztens HIV-1 fertőzés kezelésére történő alkalmazásával kapcsolatos további tájékoztatást (többek között a várható terápiás hatást előre jelző genotípusos jellemzőket) lásd az Aptivus Alkalmazási előírásában.

Klinikai eredmények

A Kaletra hatásait (egyéb antiretrovirális szerekkel való kombinációban) a biológiai markerekre (plazma HIV RNS szintek és CD4+T sejtszám) 48–360 hetes időtartamú kontrollos vizsgálatokban, tanulmányozták.

Felnőttek kezelése

Antiretrovirális terápiában előzőleg nem részesült betegek

M98-863 randomizált, kettős vak vizsgálat során 653 antiretrovirális szerekkel nem kezelt (terápiánai) betegben tanulmányozták a Kaletra hatását (400/100 mg naponta kétszer) nelfinavirral (750 mg naponta háromszor), plusz sztavudinnal és lamivudinnal összehasonlítva. A kezdeti CD4+T-sejtszám átlagértéke 259 sejt/mm³ volt (2–949 sejt/mm³) és a kezdeti plazma HIV-1 RNS értéke 4,9 log₁₀ kópia/ml (2,6–6,8 log₁₀ kópia/ml) volt.

1. táblázat

Eredmények a 48. héten: M98-863 vizsgálat		
	Kaletra (N = 326)	Nelfinavir (N = 327)
HIV RNS < 400 kópia/ml*	75%	63%
HIV RNS < 50 kópia/ml*†	67%	52%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	207	195

* beválogatás szerinti (intent to treat) elemzés, amelyben a hiányzó eredményekkel rendelkező betegeket virológiailag sikertelennek tekintették

† p < 0,001

113 nelfinavirral és 74 lopinavir/ritonavir kombinációval kezelt betegnek volt 400 kópia/ml feletti HIV RNS értéke a kezelés során, a 24. héttől a 96. hétig. Ezek közül 96 nelfinavirral és 51 lopinavir/ritonavir kombinációval kezelt beteg izolátumát tudták sokszorozni a rezisztencia vizsgálatához. A nelfinavirral szembeni rezisztenciát (amelyet a proteázban történt D30N vagy L90M mutáció jelenlétével definiáltak) a 96-ból 41 betegnél (43%) figyelték meg. A lopinavirral szembeni rezisztenciát (amelyet a proteázban történt bármely primer vagy aktív hely mutáció (lásd fentebb) jelenlétével definiáltak) 51 beteg közül 0 esetben (0%) figyelték meg. A lopinavirral szembeni rezisztencia hiányát fenotípus elemzéssel is megerősítették.

Szintén tartós virológiai hatást figyeltek meg a Kaletra-val (nukleozid/nukleotid reverz transzkriptázgátlókkal kombinálva), egy kisebb, 360 hetes, II. fázisú vizsgálat (M97-720) során. Ebben a vizsgálatban a 100 résztvevőt eredetileg Kaletra-val kezelték (51 beteg 400/100 mg-os, míg 49 beteg 200/100 mg-os vagy 400/200 mg-os adagot szedett, naponta kétszer). A 48-72. hét közötti időszakban az összes beteget naponta kétszer, 400/100 mg-os dózisban adagolt nyílt Kaletra-kezelésre állították át. A vizsgálatot 39 beteg (39%) hagyta abba, köztük 16 (16%) beteg mellékhatások miatt, amelyek közül egy halálos kimenetelű volt. A vizsgálatot 61 beteg fejezte be (35 beteg a vizsgálat teljes időtartama alatt a javasolt, 2×400/100 mg-os napi adagot kapta).

2. táblázat

Eredmények a 360. héten: M97-720 vizsgálat	
	Kaletra (N = 100)
HIV RNS < 400 kópia/ml	61%
HIV RNS < 50 kópia/ml	59%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	501

A kezelés 360 hete során a 400 kópia/ml feletti igazolt HIV RNS értékű 28 betegből 19-nél sikeresen elvégezték a vírusizolátumok genotípus-elemzését, amely nem tárt fel a proteázban primer vagy aktív hely mutációkat (8., 30., 32., 46., 47., 48., 50., 82., 84. és 90. pozícióban lévő aminosavak), illetve proteázgátlóval szembeni fenotípusos rezisztenciát.

Előzetesen antiretrovirális terápiában részesült betegek

Az M97-765 randomizált, kettős vak klinikai vizsgálat során 70, egyetlen proteáz inhibitorral kezelt, NNRTI-naiv betegnél két dózisban alkalmazott Kaletra (400/100 mg és 400/200 mg mindkettőt naponta kétszer) és a nevirapin (200 mg naponta kétszer) hatását vizsgálták két NRTI-ral kombinációban A kezdeti CD₄ sejtszám átlagértéke 349 sejt/mm³ volt (72-807 sejt/mm³) és 4,0 log₁₀ kópia/ml (2,9–5,8 log₁₀ kópia/ml) volt.

3. táblázat

Eredmények a 24. héten: M97-765 vizsgálat	
	Kaletra 400/100 mg (N = 36)
HIV RNS < 400 kópia/ml (ITT)*	75%
HIV RNS < 50 kópia/ml (ITT)*	58%
A CD ₄ + T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	174

* beválogatás szerinti (intent to treat - ITT) elemzés, amelyben a hiányzó eredményekkel rendelkező betegeket virológiailag sikertelennek tekintették

Az M98-957 randomizált, nyílt vizsgálat során 57, több proteáz inhibitorral kezelt, NNRTI-naiv betegnél két dózisban alkalmazott Kaletra (400/100 mg és 533/133 mg, mindkettőt naponta kétszer) és az efavirenz (600 mg naponta egyszer) hatását vizsgálták. A 24. és 48. hét között a randomizáció során a 400/100 mg dózist 533/133 mg mennyiségre változtatták. A kezdeti CD₄ sejtszám átlagértéke 220 sejt/mm³ volt (13-1030 sejt/mm³) volt.

4. táblázat

Eredmények a 48. héten: M98-957 vizsgálat	
	Kaletra 400/100 mg (N = 57)
HIV RNS < 400 kópia/ml*	65%
A CD ₄ + T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	94

* beválogatás szerinti (intent to treat) elemzés, amelyben a hiányzó eredményekkel rendelkező betegeket virológiailag sikertelennek tekintették

Gyermekek

Az M98-940 nyílt klinikai vizsgálat során a Kaletra folyékony gyógyszerformáját 100 antiretrovirális kezelésben még nem részesült (terápia-naiv) (44%), valamint antiretrovirális kezelésben már részesült (56%) gyermek kezelése során értékelték. Minden beteg nukleozid reverz transzkriptázgátló-naiv volt. A betegek randomizálás után vagy 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m², vagy 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m² adagot kaptak. A terápia-naiv betegek nukleozid reverz transzkriptázgátló szereket is kaptak. Az antiretrovirális kezelésben már részesült betegek még nevirapint és legfeljebb két nukleozid reverz transzkriptázgátló is kaptak. A két dózis biztonságossági, hatékonysági és farmakokinetikai tulajdonságait minden betegnél 3 hetes kezelés után értékelték. Ezt követően minden beteg kezelését 300/75 mg/m² dózissal folytatták. A betegek átlagéletkora 5 év volt (6 hónaptól 12 évig), 14 beteg két évesnél fiatalabb, ill. 6 beteg egy éves vagy annál fiatalabb volt. A

kezdeti CD4+T-sejtszám átlagértéke 838 sejt/mm³ volt és a kezdeti plazma HIV-1 RNS átlagértéke 4,7 log₁₀ kópia/ml volt.

5. táblázat

Eredmények a 48. héten: M98-940 vizsgálat*		
	Antiretrovirális terápia-naiv betegek (N = 44)	Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek (N = 56)
HIV RNS < 400 kópia/ml	84%	75%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	404	284

*kezelési szándék szerinti (intent to treat) elemzés, amelyben a hiányzó eredményekkel rendelkező betegeket virológiailag sikertelennek tekintették.

A P1030 jelű nyílt, dóziskereső vizsgálat során a Kaletra belsőleges oldat farmakokinetikai profilját, tolerálhatóságát, biztonságosságát és a hatásosságát értékelték naponta kétszer alkalmazott 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir/négyzetméter dózisban, két NRTI adása mellett, 14 napos vagy idősebb és 6 hónapnál fiatalabb, HIV-1-el fertőzött csecsemőknél. A vizsgálat kezdetekor a medián (tartomány) HIV-1 RNS 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ kópia/ml volt, és a medián (tartomány) CD4+ T-sejt százalék 41 (16-59) volt.

6. táblázat

Eredmények a 24. héten: P1030 vizsgálat		
	Kor: ≥ 14 nap és < 6 hét (N = 10)	Kor: ≥ 6 hét és < 6 hónap (N = 21)
HIV RNS < 400 kópia/ml*	70%	48%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) változásának átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	- 1% (95% CI: -10, 18) (n = 6)	+ 4% (95% CI: -1, 9) (n = 19)

*400 kópia/ml-nél kevesebb HIV-1 értékű betegek aránya, akik tovább kapták a vizsgálati kezelést.

A P1060 jelű, randomizált, kontrollos vizsgálat során a nevirapint a lopinavir/ritonavir-alapú terápiával összehasonlítva vizsgálták 2–36 hónapos, HIV-1 fertőzött betegeknél, akik ki voltak téve (I. kohorsz) és nem voltak kitéve (II. kohorsz) nevirapin-expozíciónak a terhesség alatt, az anyáról gyermekre történő transzmisszió megakadályozása érdekében. A lopinavir/ritonavir kombinációt naponta kétszer alkalmazták 16/4 mg/ttkg-os dózisban 2–6 hónapos betegeknél, 12/3 mg/ttkg-os dózisban 6 hónapos vagy idősebb és 15 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél, 10/2,5 mg/ttkg-os dózisban 6 hónapos vagy idősebb és 15–40 kg testtömegű betegeknél, és 400/100 mg-os dózisban 40 kg vagy nagyobb testtömegű betegeknél. A nevirapin-alapú kezelést 160–200 mg/m² dózisban alkalmazták naponta egyszer 14 napig, majd 160–200 mg/m² dózisban minden 12 órában. Mindkét kezelési karon alkalmaztak 180 mg/m² zidovudint 12 óránként és 4 mg/ttkg lamivudint 12 óránként A medián követési idő 48 hét volt az I. kohorszban és 72 hét a II. kohorszban. A vizsgálat megkezdésekor a medián életkor 0,7 év, a medián CD4+ T-sejtszám 1147 sejt/mm³, a medián CD4 T-sejt 19%, és a medián HIV-1 RNS > 750 000 kópia/ml volt. A 13, virológiai sikertelenséget mutató beteg közül a rezisztencia-adatokkal rendelkező lopinavir/ritonavir csoportban nem mutattak ki lopinavir/ritonavir rezisztenciát.

7. táblázat

Eredmények a 24. héten: P1060 vizsgálat				
	I. kohorsz		II. kohorsz	
	lopinavir/ritonavir (N = 82)	nevirapin (N = 82)	lopinavir/ritonavir (N = 140)	nevirapin (N = 147)
Virologiai sikertelenség*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

*A virológiai sikertelenség meghatározás szerint: a plazmában kimutatható HIV-1 RNS-érték nagyobb mint 400 kópia/ml a 24. kezelési héten vagy a virális rebound nagyobb mint 4000 kópia/ml a 24. kezelési hetet követően. A teljes sikertelenségi arány összesíti a kezelési különbségeket az életkori sztrátumon belül, súlyozva a becslési pontossággal az egyes életkori sztrátumokon belül

p = 0,015 (I. kohorsz); p < 0,001 (II. kohorsz)

A CHER randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat során 3 kezelési stratégiát hasonlítottak össze (késleltetett kezelés, korai kezelés 40 hétig, és korai kezelés 96 hétig) perinatálisan szerzett HIV-1-fertőzött gyermekeknél. A kezelési protokollban zidovudin, lamivudin és 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir/m² szerepelt naponta kétszer 6 hónapos korig, majd 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir/m² naponta kétszer. Nem jelentettek terápiát korlátozó toxicitásnak tulajdonított sikertelenséget.

8. táblázat

A halál vagy az első vonalbeli terápia késleltetett anti-retrovirális terápiához viszonyított sikertelenségének relatív házárdja: CHER-vizsgálat		
	40 hetes kezelési kar (N = 13)	96 hetes kezelési kar (N = 13)
Halál vagy terápiai sikertelenség relatív házárdja	0,319	0,332

* A sikertelenség definíció szerint klinikai, immunológiai betegség progressziója, virológiai sikertelenség vagy kezelést korlátozó anti-retrovirális toxicitás.

p = 0,0005 (40 hetes kezelési kar); p < 0,0008 (96 hetes kezelési kar)

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lopinavir ritonavirral való együttes alkalmazásának farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt önkéntesekben és HIV-fertőzött betegekben vizsgálták. A két csoport között jelentős eltéréseket nem figyeltek meg. A lopinavir szinte teljesen a CYP3A-n keresztül metabolizálódik. A ritonavir gátolja a lopinavir metabolizmusát, ezáltal növeli a lopinavir plazma szintjeit. Azokban a vizsgálatokban, melyekben a Kaletra dózisa napi kétszer 400/100 mg volt a lopinavir átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú plazma koncentrációja 15–20-szor magasabb volt mint a ritonavir koncentrációja HIV-fertőzött betegek esetén. A ritonavir plazmaszintek értéke kisebb, mint azon betegek ritonavir plazmakoncentráció értékének 7%-a, akik 600 mg ritonavirt kaptak naponta két alkalommal. A lopinavir *in vitro* EC₅₀ értéke megközelítőleg 10-szer alacsonyabb, mint a ritonavir ezen értéke, ezért a Kaletra vírusellenes hatása a lopinavirnak tudható be.

Felszívódás

Többszöri adagot alkalmazva, napi kétszer 400/100 mg 2 héten keresztül, diétás megszorítások nélkül a bevétel után kb. 4 órával a lopinavir C_{max} 12,3 ± 5,4 µg/ml értékét eredményezte. A legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú koncentráció a reggeli adag előtt 8,1 ± 5,7 µg/ml volt. A lopinavir AUC-átlagértéke egy 12 órás adagolási intervallum alatt 113,2 ± 60,5 µg•h/ml volt. A lopinavir abszolút biohasznosulását ritonavirral történő együttadás esetén embereknél nem vizsgálták.

A táplálék hatásai az orális felszívódásra

A Kaletra lágy kapszula és folyadék nem éhgyomorra történt bevétellel (mérsékelten zsíros étrend) bioegyenértékű volt. Egyetlen 400/100 mg Kaletra lágy kapszula alkalmazása mérsékelten zsíros étellel (500-682 kcal, 22,7–25,1% zsír) a lopinavir AUC-értékének 48%-os és a C_{max} értékének 23%-os átlagos növekedésével járt együtt, összehasonlítva az éhgyomorra történt bevétellel. A Kaletra belsőleges oldat esetében a lopinavir AUC, ill. C_{max} értékeinek növekedése 80%, ill. 54% volt. A Kaletra alkalmazása nagyon zsíros étellel (872 kcal, 55,8% zsír) a lopinavir AUC-értékét 96%-kal, ill. a C_{max} értékét 43%-kal növelte lágy kapszulák esetében, és 130%-kal, ill. 56%-kal az belsőleges oldat esetében. A biohasznosulás fokozása és az eltérések csökkentése miatt a Kaletra-t táplálékkal együtt kell alkalmazni.

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a lopinavir kb. 98-99%-ban kötődik a szérum proteinekhez. A lopinavir, mind az alfa-1-acid glikoproteinhez (AAG), mind az albuminhoz kötődik, azonban az AAG-hez nagyobb az affinitása. Dinamikus egyensúlyi állapotban a lopinavir proteinkötődése változatlan marad a naponta kétszer 400/100 mg Kaletra alkalmazását követően megfigyelt koncentráció-tartományon belül. Az egészségesek és a HIV-pozitív betegek között a fehérjekötés mértéke hasonló.

Biotranszformáció

Humán májmikroszómákon végzett *in vitro* kísérletek szerint a lopinavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. Jelentős mértékben metabolizálódik a máj citokróm P450 rendszerén keresztül, majdnem kizárólag a CYP3A izoenzim által. A ritonavir erős CYP3A inhibitor, amely gátolja a lopinavir metabolizmusát és ezért növeli a lopinavir plazmaszintjeit. Emberekben végzett ^{14}C -lopinavir vizsgálat kimutatta, hogy egy 400/100 mg Kaletra adagot követően a plazma radioaktivitásának 89%-a változatlan hatóanyagként tulajdonítható. Emberben legalább 13 lopinavir oxidatív metabolitot azonosítottak. A 4-oxo és 4-hidroximetabolit epimerek a jelentősebb vírusellenes hatással rendelkező metabolitok, de ezek a teljes plazma radioaktivitás csak egészen kis részéért felelősek. A ritonavir indukálja a metabolikus enzimeket, ennek eredményeképpen indukálja a saját, és valószínűleg a lopinavir metabolizmusát. Az adagolás előtti lopinavir koncentrációk a többszörös adagolás során idővel csökkennek és kb. 10 nap - 2 hét után stabilizálódnak.

Elimináció

400/100 mg ^{14}C -lopinavir/ritonavir adagot követően a ^{14}C -lopinavir kb. $10,4 \pm 2,3\%$ -a, ill. $82,6 \pm 2,5\%$ -a található a vizeletben, ill. a székletben, a megadott sorrendben. A beadott lopinavir változatlan formában kb. 2,2%, ill. 19,8%-ban volt kimutatható a vizeletben, ill. a székletben. Többszörös adagolás után, az adag kevesebb, mint 3%-a választódott ki a vizeletben változatlan formában. Tényleges (max.-tól a min.-ig) felezési ideje egy 12 órás adagolási intervallum alatt átlagosan 5-6 óra és a lopinavir látszólagos orális clearance-e (CL/F) 6-7 l/h.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek

2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében a rendelkezésre álló klinikai adatok tartalmazzák a Kaletra 300/75 mg/m² farmakokinetikájának vizsgálatát, összesen 31, 14 napos és hat hónapos kor közötti gyermeknél, naponta kétszeri adagolás esetén. A nevirapin mellett naponta kétszer adott Kaletra 300/75 mg/m² és az önmagában napi kétszer adott Kaletra 230/57,5 mg/m² farmakokinetikáját összesen 53, hat hónapos és 12 éves kor közötti gyermeknél vizsgálták. A vizsgálatban kapott átlag (SD) értékek az alábbi táblázatban láthatók. A naponta kétszer 230/57,5 mg/m² alkalmazása nevirapin nélkül és a 300/75 mg/m² nevirapinnal együtt hasonló plazmakoncentrációkat eredményezett, mint a naponta kétszer 400/100 mg adása nevirapin nélkül felnőtt betegek esetében.

C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	AUC ₁₂ (µg•h/ml)
≥14 napos - < 6 hónapos kohorsz (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
≥6 hetes - < 6 hónapos kohorsz (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)

C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
≥ 6 hónapos - < 12 éves kohorsz (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
Felnőttek^c		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

a. Kaletra 230/57,5 mg/m² belsőleges oldat, naponta kétszer, nevirapin kezelés nélkül

b. Kaletra 300/75 mg/m² belsőleges oldat, naponta kétszer, nevirapin kezeléssel együtt

c. Kaletra 400/100 mg filmtabletta, naponta kétszer, dinamikus egyensúlyi állapotban

Nem, rassz és életkor

A Kaletra farmakokinetikáját idősebb betegeknél nem tanulmányozták. Felnőtt betegek esetében nem figyeltek meg kortól vagy nemtől függő farmakokinetikai eltéréseket. Rassztól függő farmakokinetikai eltéréseket nem állapítottak meg.

Veseelégtelenség

A gyógyszer farmakokinetikáját nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél; azonban, mivel a lopinavir vese clearance-e elhanyagolható, így a teljes testfelületre számított clearance csökkenése veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem várható.

Májelégtelenség

Enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegeken a lopinavir farmakokinetikai paramétereit hasonlították össze normál májfunkciójú HIV fertőzött betegekével többdózisú vizsgálatban naponta kétszer alkalmazott 400/100 mg lopinavir/ritonavir adásakor. A lopinavir összkoncentráció mérsékelt, megközelítőleg 30%-os emelkedését észlelték, amelynek klinikai következménye nem várható (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Rágcsálókön és kutyákon végzett ismételt adagú toxicitási vizsgálatokban a máj, a vese, a pajzsmirigy, a lép és a keringő vörösvérsejtek bizonyultak célszervnek. A májelváltozások fokális degenerációval járó sejtduzzanatra utaltak. Bár a fenti változásokat okozó gyógyszer-expozíció hasonló vagy kisebb volt, mint a humán klinikai expozíció, az állatoknál alkalmazott adag több, mint 6-szor volt magasabb, mint az ajánlott klinikai dózis. Enyhe renális tubuláris degenerációt csak egereknél figyeltek meg, az ajánlott humán expozíció több mint kétszeresénél. Patkányok és kutyák veséin nem voltak elváltozások. A csökkent szérumban tiroxinszint megnövelte a TSH termelést, ami follicularis sejthipertrófiát okozott a patkányok pajzsmirigyében. Ezek az elváltozások reverzibilisek voltak az adagolás megszüntetésével. Egereknél és kutyáknál nem fordultak elő. Coombs-negatív anisocytosist és poikilocytosist figyeltek meg patkányoknál, azonban egereknél és kutyáknál nem. Histiocytosissal járó lépmegnagyobbodást figyeltek meg patkányoknál, de más fajoknál nem. A szérumban koleszterinszint megemelkedett rágcsálóknál, de a kutyáknál nem, míg a trigliceridszintek csak az egereknél emelkedtek meg.

In vitro vizsgálatokban, klónozott humán cardialis kálium csatornák (HERG) 30%-a gátlódott a legmagasabb vizsgált koncentrációban alkalmazott lopinavir/ritonavir hatására. Ez a koncentráció az emberi használatra javasolt legmagasabb terápiás dózissal elért teljes, illetve szabad plazma csúcskoncentráció 7-szeresének, illetve 15-szörösének felel meg. Ellenben, kutyából származó cardialis Purkinje rostokban a lopinavir/ritonavir hasonló koncentrációi nem okoztak repolarizációs zavart. Lopinavir/ritonavir alacsonyabb koncentrációi nem okoztak jelentős káliumáramlási (HERG) blokádot. Szöveti disztribúciót vizsgáló patkány kísérletek alapján úgy tűnik, a hatóanyag nem marad vissza jelentős mértékben a cardialis szövetben, a szívben mérhető 72 órás AUC-érték hozzávetőlegesen 50%-kal volt alacsonyabb, mint a plazmában mérhető AUC. Ennek alapján feltételezhető, hogy a cardialis lopinavir koncentrációk szignifikánsan nem magasabbak, mint a plazmakoncentrációk.

Kutyáknál megfigyeltek kiemelkedő U hullámokat az EKG-n, amelyek megnyúlt PR-intervallummal és bradycardiával társultak. Ezeket a tüneteket feltételezhetően elektrolitzavarok okozták.

Ezen preklinikai vizsgálati eredmények klinikai jelentősége nem ismert, azonban a gyógyszer potenciális szívhatása emberben nem zárható ki (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Patkányoknál magzati toxicitást (vetélés, csökkent magzati életképesség, csökkent magzati testtömeg, csontvázvariációk megnövekedett gyakorisága) és születés utáni fejlődési toxicitást (a kölykök csökkent túlélése) figyeltek meg az anyára nézve toxikus adagok mellett. Az anyapatkányok szisztémás lopinavir/ritonavir expozíciója és a fejlődési toxicitást okozó dózisosok alacsonyabbak voltak, mint a terápiás humán expozíció.

A lopinavir/ritonavir egerekkel végzett, hosszú távú karcinogenitási vizsgálatai a májtumorok nem genotoxikus, mitogén indukcióját tárták fel, általánosságban véve ezek kevésbé relevánsak a humán kockázat tekintetében.

Patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok nem tártak fel tumorkeltő elváltozásokat. A lopinavir/ritonavir nem mutatkozott mutagénnek és clastogénnek egy sor *in vitro* és *in vivo* vizsgálat során, beleértve az Ames bakteriális reverz mutációs tesztet, az egér lymphoma vizsgálatot, az egér mikronucleus tesztet, és kromoszóma rendellenességek vizsgálatát humán lymphocytákban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Belsőleges oldat tartalma:

alkohol (42,4% v/v),

magas fruktóz-tartalmú kukoricaszirup,

propilén-glikol (15,3% w/v),

tisztított víz,

glicerin,

povidon,

Magnasweet 110 aroma (monoammónium-glicirrizinát és glicerin keveréke),

vanília aroma (p-parahidroxibenzoesav, p-parahidroxibenzaldehid, vanillinsav, vanillin, heliotropin és etil-vanillin tartalmú),

makrogol-glicerin-hidroxisztearát 40,

vattacukor aroma (etil-maltol, etil-vanillin, acetoin, dihidrokumarin, propilén-glikol),

aceszulfám-kálium,

szacharimid-nátrium,

nátrium-klorid,

borsmentaolaj,

trinátrium-citrát,

citromsav,

levomentol.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C – 8 °C).

Használat közben, ha hűtőszekrényen kívül tartják, 25 °C felett nem szabad tárolni, és a fel nem használt mennyiséget 42 nap (6 hét) után meg kell semmisíteni. Célszerű a hűtőszekrényből történő kivétel napját a csomagolásra felírni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Kaletra belsőleges oldat 60 ml-es barna színű, többadagos polietilén tereftalát (PET) palackban kerül forgalomba.

A Kaletra belsőleges oldat két kiszerelésben érhető el:

120 ml (2 db 60 ml-es palack), 2 db 2 ml-es, 0,1 ml-es beosztású fecskendővel.

Legfeljebb 2 ml-es térfogat kimérésére. Nagyobb térfogat kimérésére alternatív csomagolás áll rendelkezésre.

300 ml (5 db 60 ml-es palack), 5 db 5 ml-es, 0,1 ml-es beosztású fecskendővel

2 ml-nél nagyobb térfogat kimérésére. Kisebb térfogat kimérésére alternatív csomagolás áll rendelkezésre.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/01/172/003

EU/1/01/172/009

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /MEGUJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. március 20.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. március 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra 200 mg/50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg lopinavirt tartalmaz filmtablettánként, 50 mg ritonavirral, mint farmakokinetikai hatásművelővel.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Piros, mélynyomásos Abbott cégjelzéssel és „AL” jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kaletra más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt adva humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 2 évesnél idősebb gyermekek kezelésére javallott.

A Kaletra-kezelést proteáz-inhibitorral már kezelt HIV-1 fertőzött betegek esetében az egyéni vírusrezisztencia teszt és az előzetesen használt gyógyszerek ismerete alapján kell választani (lásd 4.4 pont és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kaletra-t csak HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosok írhatják fel.

A Kaletra filmtablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, széttörni vagy összetörni.

Adagolás

Felnőttek és serdülők

A Kaletra filmtabletta standard ajánlott adagja 400/100 mg (két 200/50 mg-os) tablettát naponta kétszer, táplálékkal vagy attól függetlenül bevéve. Felnőtt betegeknél, azokban az esetekben, amikor a beteg kezelése érdekében a napi egyszeri adagolást tartják fontosnak, a Kaletra tablettát naponta egyszer, 800/200 mg-os adagban (négy, 200/50 mg-os tablettát), étkezéssel együtt vagy anélkül. A napi egyszeri adagolást csak azokra a felnőtt betegekre szabad korlátozni, akiknél csak nagyon kevés proteáz-inhibitorral (PI) összefüggő mutáció (azaz a klinikai vizsgálati eredményekkel összhangban kevesebb mint 3 PI-mutáció, a populáció teljes jellemzését lásd az 5.1 pontban) figyelhető meg, és számításba kell venni egy alacsonyabb szintű virológiai szuppresszió fenntartásának kockázatát (lásd 5.1 pont) és a hasmenés magasabb kockázatát (lásd 4.8 pont), mint az ajánlott, standard, napi kétszeri adagolás esetén. Nyelési nehézséggel küzdő betegek esetében a belsőleges oldat alkalmazható. Adagolási útmutatásért tanulmányozza át a Kaletra belsőleges oldat Alkalmazási előírását.

Gyermekek (2 éves és idősebb életkor)

Legalább 40 kg testtömegű, illetve 1,4 m² feletti testfelületű* gyermekek esetében a Kaletra tablettát felnőtt adagja (400/100 mg kétszer naponta) alkalmazható. 40 kg-nál kisebb testtömegű vagy 0,5 - 1,4 m² közötti testfelületű és a tabletták lenyelésére képes gyermekek esetében kérjük, tanulmányozza át a Kaletra 100 mg/25 mg filmtabletta Alkalmazási előírását. A filmtablettákat lenyelni képtelen

gyermekes esetében tanulmányozza át a Kaletra belsőleges oldat Alkalmazási előírását. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a Kaletra nem adható napi egyszeri adagolással gyermekeknek (lásd 5.1 pont).

* A testfelület a következő egyenlet alapján számítható ki:

$$\text{Testfelület (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{magasság (cm)} \times \text{testtömeg (kg)} / 3600)}$$

2 évesnél fiatalabb gyermekek

A Kaletra biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Egyidejűleg alkalmazott terápia: efavirenz vagy nevirapin

Az alábbi táblázat a Kaletra filmtablettákra vonatkozó adagolási irányelveket tartalmazza a testfelület alapján olyan gyermekek számára, akik kombinált kezelésként efavirenzt vagy nevirapint is kapnak.

Gyermekgyógyászati adagolási irányelvek efavirenzel vagy nevirapinnal való egyidejű kezelés esetén	
Testfelület (m ²)	Ajánlott lopinavir/ritonavir adagolás (mg) naponta kétszer. A megfelelő adagolás a Kaletra filmtabletta két forgalomban lévő hatáserősségével (100/25 mg és a 200/50 mg) valósítható meg.*
≥ 0,5 – < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 – < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 – < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* A Kaletra filmtablettákat nem szabad szétrágni, szétörni vagy összetörni.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a lopinavir expozíciójában körülbelül 30%-os emelkedést észleltek, melynek azonban klinikai jelentősége nem várható (lásd 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazással kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. A Kaletra-t ezen betegek kezelésére tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Mivel a lopinavir és a ritonavir renális clearance-e elhanyagolható, ezért a beszűkült veseműködésű betegeknél nem várható emelkedett plazmakoncentrációk. Mivel a lopinavir és a ritonavir fehérjekötődése erős, nem valószínű, hogy a haemodialysis vagy a peritoneális dialysis jelentős mértékben eltávolítaná azokat.

Terhesség és postpartum

- A lopinavir/ritonavir dózisát nem szükséges terhesség során és szülést követően módosítani.
- A lopinavir/ritonavir napi egyszeri adagolása nem ajánlott terhes nőknek a farmakokinetikai és klinikai adatok hiánya miatt.

Az alkalmazás módja

A Kaletra filmtablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, szétörni vagy összetörni. A Kaletra tabletták étkezéstől függetlenül szedhetők.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében.

A Kaletra lopinavirt és ritonavirt tartalmaz, mindkét hatóanyag a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A Kaletra em adható együtt olyan gyógyszerekkel, melyek clearance-e erősen CYP3A-függő, és amelyek esetében a megnövekedett plazmakoncentrációk súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatásokat okoznak. E hatóanyagok a következők:

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
Gyógyszerek, melyek szintje egyidejű alkalmazáskor magasabb lesz		
Alfa ₁ -adrenoreceptor antagonisták	Alfuzozin	Az alfuzozin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami súlyos hypotensiót eredményezhet. Az alfuzozin együttes adása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Antianginás szerek	Ranolazin	A ranolazin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
Antiarrhythmias szerek	Amiodaron, dronedaron	Az amiodaron és a dronedaron plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért a ritmuszavarok és egyéb súlyos mellékhatások kockázata megnő (lásd 4.5 pont).
Antibiotikum	Fuzidinsav	A fuzidinsav plazmakoncentrációja magasabb lesz. Bőrgyógyászati fertőzések esetén a fuzidinsav egyidejű adása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Daganatellenes szerek	Neratinib	Emelkedik a neratinib plazmakoncentrációja, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont)
	Venetoklax	Megnő a venetoklax plazmakoncentrációja. Fokozódik a tumorlízis szindróma kockázata az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás fázisában (lásd 4.5 pont).
Köszvényellenes szerek	Kolchicin	A kolchicin plazmakoncentrációja magasabb lesz. Vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél előfordulhatnak súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Antihisztaminok	Asztemizol, terfenadin	Az asztemizol és a terfenadin plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ezek a készítmények fokozzák a súlyos ritmuszavarok kockázatát (lásd 4.5 pont).
Antipszichotikumok / Neuroleptikumok	Lurazidon	A lurazidon plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
	Pimozid	A pimozid plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ez a készítmény fokozza a súlyos vérképzőszervi rendellenességek vagy egyéb, súlyos mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Kvetiapin	Megnövekedett kvetiapin plazmakoncentráció, ami kómához vezethet. A kvetiapin egyidejű adása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Ergot alkaloidok	Dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin	Az ergotszármazékok plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami akut ergot-intoxikációhoz, ezen belül vasospasmushoz és ischaemiahoz vezethet (lásd 4.5 pont).
Gasztrointesztinális motilitást fokozó anyagok	Ciszaprid	A ciszaprid plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ez a készítmény növeli a súlyos ritmuszavarok kockázatát (lásd 4.5 pont)
Hepatitis C-vírusra direkt ható antivirális szerek	Elbasvir/grazoprevir	Növekszik az alanin-transzamináz- (ALT-) szint emelkedésének kockázata (lásd 4.5 pont).
	Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir daszabuvirral vagy anélkül	A paritaprevir plazmakoncentrációja magasabb lesz, ezáltal fokozódik az alanin transzamináz- (ALT-) szint emelkedésének kockázata (lásd 4.5 pont).
Lipidszint-módosító szerek		
HMG-CoA-reduktáz gátlók	Lovasztatin, szimvasztatin	A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ezért megnő a myopathia, beleértve a rhabdomyolysis kockázata (lásd 4.5 pont).
Mikroszomális triglicerid transzfer fehérje (MTTP) inhibitor	Lomitapid	Megnő a lomitapid plazmakoncentrációja (lásd 4.5 pont).
Foszfodiészteráz- (PDE5) gátlók	Avanafil	Megnövekedett avanafil plazmakoncentráció (lásd 4.4 és 4.5 pont).
	Szildenafilil	Ellenjavallt, ha csak pulmonális artériás hipertónia (PAH) kezelésére alkalmazzák. A sildenafilil plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért nagyobb valószínűséggel alakulhat ki sildenafilil alkalmazásával kapcsolatos nemkívánatos esemény (beleértve a hypotoniát és az ájulást). Lásd a 4.4 és 4.5 pontot a sildenafilil egyidejű alkalmazásáról erectilis dysfunctióban szenvedő betegeknél.
	Vardenafil	A vardenafil plazmakoncentrációja magasabb lesz (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
Szedatívumok, altatószerek	Orális midazolám, triazolám	Az orális midazolám és triazolám plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ezek a készítmények a nagyfokú szedáció és a légzésdepresszió kockázatát fokozzák. A parenteralisan alkalmazott midazolám egyéb veszélyével kapcsolatban lásd a 4.5 pontot.
Lopinavir/ritonavir gyógyszerek szintje alacsonyabb lesz		
Gyógynövények	Orbánfű	A közönséges orbánfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövénykészítmények a lopinavir- és a ritonavir-plazmakoncentráció csökkenésének és a klinikai hatásosságuk csökkenésének kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Egyéb betegségben szenvedő betegek

Májkárosodás

A Kaletra hatékonyságát és biztonságosságát nem vizsgálták súlyos májbetegségben szenvedőkben. A Kaletra használata súlyos májelégtelenségben ellenjavallott (lásd 4.3 pont). Krónikus hepatitis B és C vírusfertőzésben szenvedő és kombinált retrovirális kezelésben részesülő betegeknél nagyobb a súlyos és potenciálisan halálos hepaticus mellékhatások előfordulásának kockázata. Egyidejűleg alkalmazott hepatitis B vagy C elleni antivirális kezelés esetén kérjük olvassa el e készítmények Alkalmazási előírásait.

Régebb óta fennálló májkárosodásban (beleértve a krónikus hepatitist is) szenvedő betegek kombinált antiretrovirális kezelése alatt nagyobb gyakorisággal fordulhatnak elő májfunkciós rendellenességek, ezért a szokásos gyakorlatnak megfelelően ezen esetekben a májfunkció ellenőrzése szükséges. Ha ezen betegek májfunkciójának rosszabbodását tapasztaljuk, a kezelés megszakítása vagy végleges felfüggesztése megfontolandó.

A más antiretrovirális szerekkel együtt adott lopinavir/ritonavir elkezdése után már 7 nappal a transzaminázszint bilirubinszint emelkedésével vagy anélkül járó emelkedéséről számoltak be a kizárólag HIV-1-vírussal fertőzötteknél, és postexpoziációs profilaxis céljából kezelt személyeknél. Néhány esetben a májműködési zavar súlyos volt.

A lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése előtt megfelelő laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni, és a kezelés ideje alatt szoros monitorozást kell folytatni.

Vesekárosodás

Mivel a lopinavir és a ritonavir vese clearance-e jelentéktelen, vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a plazmakoncentráció megemelkedése nem várható. A lopinavir és ritonavir erősen kötődik a proteinekhez, ezért nem valószínű, hogy jelentős mennyiségben eltávolítható hemo- vagy peritoneális dialízissel.

Hemofília

Proteáz-inhibitorokkal kezelt, A és B típusú hemofiliában szenvedő betegek esetében a vérzés fokozódásáról, többek között spontán bőrhaematomákról és haemarthrosisokról számoltak be. Egyes betegek esetében további VIII-as faktor adására került sor. A jelentett esetek több, mint felében a proteáz-inhibitorokkal való kezelést tovább folytatták vagy a kezelés megszakítása után újakezdték. A proteázgátló-kezelés és a fenti jelenségek között ok-okozati kapcsolatot állapítottak meg, noha a

hatásmechanizmust nem sikerült tisztázni. A hemofiliás betegek figyelmét ezért fel kell hívni a fokozott vérzés lehetőségére.

Pancreatitis

Kaletra-t szedő betegek körében pancreatitis előfordulásról számoltak be, beleértve azokat is, akiknél hypertriglycerideamia alakult ki. Az esetek többségében a betegek kórelőzményében előfordult pancreatitis és/vagy egyéb, pancreatitissal összefüggésbe hozható gyógyszeres kezelés. A jelentős trigliceridszint-emelkedés a pancreatitis kialakulásának kockázati tényezője. Előrehaladott HIV betegségben szenvedőknél fennállhat a nagy trigliceridszint és a pancreatitis kialakulásának kockázata.

Pancreatitis-szel akkor kell számolni, ha a klinikai tünetek (émelygés, hányás, hasi fájdalom) vagy a laboratóriumi értékek eltérései (mint pl. megnövekedett szérum lipáz- vagy amiláz-értékek) pancreatitis lehetőségére utalnak. Ilyen jelek vagy tünetek esetén a beteget ki kell vizsgálni és amennyiben a pancreatitis diagnózisa igazolódott, a terápiát fel kell függeszteni (lásd 4.8 pont).

Immunrekonstitúciós gyulladási szindróma

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladási reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladási tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Az immunrekonstitúciós szindróma keretében autoimmun betegségek (például Graves-kór és autoimmun hepatitis) kialakulásáról is beszámoltak, mindazonáltal a betegség kialakulásáig eltelt idő a jelentések szerint eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

PR-távolság megnyúlása

A lopinavir/ritonavir szedése során néhány egészséges felnőtt egyénél a PR-távolság csekély, tünetmentes megnyúlását mutatták ki. Strukturális szívbetegségben és korábban fennálló ingervezetési-zavarban szenvedő, illetve a PR-távolságot ismert módon megnyújtó gyógyszereket (mint pl. verapamil vagy atazanavirt) szedő, lopinavir/ritonavir-kezelés alatt álló betegek körében ritkán II. és III. fokú atrioventricularis blokkot jelentettek. A Kaletra csak óvatosan alkalmazható ilyen betegeknél (lásd 5.1 pont).

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Gyógyszerkölcsönhatások

A Kaletra lopinavirt és ritonavirt tartalmaz. Mindkettő a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A Kaletra megemeli azon gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyeket főként a CYP3A enzim metabolizál. Az együttesen alkalmazott gyógyszerek e plazmakoncentráció emelkedései a terápiás- és a mellékhatások fokozódásához vagy megnyúlásához vezethetnek (lásd 4.3 pont és 4.5 pont).

Az erős CYP3A4-inhibitorok, mint például a proteázgátlók, megnövelhetik a bedakvilin expozícióját, ami potenciálisan növelheti a bedakvilinnel összefüggő mellékhatások előfordulásának kockázatát. Ezért a bedakvilin és lopinavir/ritonavir együttes adását kerülni kell. Amennyiben azonban az együttes alkalmazás előnye felülmúlja a kezelés kockázatát, a bedakvilint és a lopinavir/ritonavirt körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.5 pont, valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).

A delamanid és egy erős CYP3A-inhibitor (pl. a lopinavir/ritonavir) együttes adása növelheti a delamanid metabolit expozícióját, amit összefüggésbe hoztak a QTc-szakasz megnyúlásával. Következésképpen, amennyiben a delamanid és a lopinavir/ritonavir együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG-monitorozás ajánlott a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírását).

Életveszélyes és halálos gyógyszerkölsönhatásokat jelentettek kolchicinnel és erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. ritonavir) kezelt betegeknél. A kolchicinnel történő együttladás ellenjavallt csökkent vese- és/vagy májfunkciójú betegeknél (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A Kaletra kombinációja:

- nem ajánlott taldalafillel, amit pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmaznak (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott riociguattal (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott vorapaxárral (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott fuzidinsavval osteoarticularis fertőzésekben (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott szalmeterollal (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott rivaroxabánnal (lásd 4.5 pont).

A Kaletra és az atorvasztatin kombinációja nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a biztonságosság gondos monitorozása mellett az atorvasztatin lehető legalacsonyabb dózisát kell alkalmazni. Óvatosság szükséges, ill. fontolóra kell venni a dózis csökkentését Kaletra és rozuvasztatin együttladásakor. Amennyiben HMG-CoA reduktáz inhibitorral történő kezelés javasolt, pravasztatin vagy fluvasztatin alkalmazása ajánlott (lásd 4.5 pont).

PDE5-inhibitorok

Különleges elővigyázatosság szükséges, ha a Kaletra-t kapó betegeknél szildenafilfil vagy tadafilfil rendelnek az erectilis dysfunctio kezelésére. A Kaletra együttes alkalmazása ezen gyógyszerekkel várhatóan jelentősen növeli azok koncentrációját, és olyan nemkívánatos eseményekkel jár, mint a hypotonia, az ájulás, a látászavarok és az elhúzódó erectio (lásd 4.5 pont). Az avanafil, vagy a vardenafil és a lopinavir/ritonavir együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A pulmonalis artériás hypertonia kezelésre rendelt sildenafilfil Kaletra-val történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Különös óvatosság szükséges Kaletra és egyéb, a QT-intervallum megnyúlását tudottan előidéző gyógyszerek (mint pl. klórfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin) együttládása esetén. A készítmény megnövelheti az együttesen alkalmazott gyógyszerek koncentrációját, ezzel fokozhatja azok cardialis mellékhatásait. Kaletra-val folytatott preklinikai vizsgálatok során beszámoltak cardialis eseményekről, ezért a gyógyszer potenciális cardialis hatásait jelenleg nem lehet kizárni (lásd 4.8 pont és 5.3 pont).

A Kaletra rifampicinnal való együttládása nem ajánlott. Rifampicint nem szabad a Kaletra-val együttesen alkalmazni, mivel az nagymértékben csökkentheti a lopinavir koncentrációját, melynek következtében jelentősen csökkenhet a lopinavir terápiás hatása. Megfelelő lopinavir/ritonavir expozíció érhető el, ha a Kaletra-t nagyobb dózisban alkalmazzák, de ez a máj- és a gastrointestinalis toxicitás nagyobb kockázatával szövődik. Ezért ezt az egyidejű alkalmazást kerülni kell, hacsak szigorúan szükségesnek nem ítélik (lásd 4.5 pont).

A Kaletra és a flutikazon, illetve egyéb, a CYP3A4-en metabolizálódó glükokortikoidok, mint pl. budenozid és triamcinolon, egyidejű alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroid hatásokból eredő kockázatokat, beleértve a Cushing szindrómát és a mellékvese-működés szuppresszióját (lásd 4.5 pont).

Egyéb

A Kaletra nem gyógyítja a HIV-fertőzést és az AIDS-t. A készítményt szedő betegeknél kialakulhatnak fertőzések vagy a HIV-hez társuló más betegségek és az AIDS.

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Kaletra lopinavirt és ritonavirt tartalmaz. *In vitro* mindkettő a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A Kaletra együttes alkalmazása elsődlegesen a CYP3A által metabolizálódó gyógyszerekkel megnövelheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami fokozhatja vagy megnyújthatja a terápiás- és a mellékhatásokat. Klinikailag alkalmazott koncentrációban a Kaletra nem gátolja a CYP2D6, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2E1, a CYP2B6 vagy a CYP1A2 izoenzimet (lásd 4.3 pont).

A Kaletra *in vivo* bizonyítottan indukálja saját metabolizmusát és megnöveli néhány, a citokróm P450 enzimek (köztük a CYP2C9 és a CYP2C19) által és glukuronidációval metabolizálódó gyógyszer biotranszformációját. Ez alacsonyabb plazmakoncentrációkat és az együttesen alkalmazott gyógyszereknél a hatékonyság potenciális csökkenését eredményezheti.

Azok a gyógyszerek, amelyek konkrétan a várható jelentős kölcsönhatások és a potenciálisan súlyos mellékhatások fellépése miatt ellenjavalltak, a 4.3 pontban kerültek felsorolásra.

A összes interakciós vizsgálatot, hacsak külön nem hívják fel a figyelmet ennek ellenkezőjére, a Kaletra lágy kapszulával végezték, melynél a lopinavir expozíciója 20%-kal alacsonyabb, mint a 200/50 mg tablettá esetén.

Az egyes antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel való ismert és teoretikus kölcsönhatásokat az alábbi táblázat sorolja fel. A lista nem feltétlenül teljes és nem feltétlenül tartalmaz minden információt. El kell olvasni az adott gyógyszerek alkalmazási előírását.

Interakciós táblázat

A Kaletra és a vele együtt alkalmazott gyógyszerek közti gyógyszerkölsönhatásokat az alábbi táblázat sorolja fel (az emelkedést a „↑”, a csökkenést a „↓”, míg azt, hogy nincs változás, a „↔” jelzi, a „QD” a naponta egyszer, a „BID” a naponta kétszer és a „TID” a naponta háromszor).

Ha másképpen nem kerül jelzésre, akkor az alább részletezett vizsgálatokat a lopinavir/ritonavir javasolt adagolásával végezték (azaz 400/100 mg, naponta kétszer).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Antiretrovirális szerek		
<i>Nukleozid/Nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)</i>		
Sztavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Abakavir, Zidovudin	Abakavir, Zidovudin: A lopinavir/ritonavir fokozott glükuronidációja következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	A csökkent abakavir- és zidovudin-koncentrációk klinikai jelentősége nem ismert.
Tenofovir-dizoproxil-fumarát (DF), 300 mg QD (245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges. A magasabb tenofovir-koncentrációk potenciálhatják a tenofovirral járó nemkívánatos eseményeket, köztük a vesebetegségeket.
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Efavirenzzel történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra tablettá adagját naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (az önmagában adott naponta kétszer 400/100 mg-hoz viszonyítva)	A Kaletra-t – efavirenzzel együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Nevirapinnal történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra tablettá adagját naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni. A Kaletra-t – nevirapinnal együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tabletta 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapszula 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (a CYP3A enzimek gátlása)	A Kaletra és a rilpivirin együttes adása megnöveli a rilpivirin plazmakoncentrációját, de dózismódosítás nem szükséges.
<i>HIV CCR 5 antagonisták</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% a lopinavir/ritonavir által okozott CYP3A-gátlás miatt	A maravirok dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni naponta kétszer 400/100 mg Kaletra egyidejű adása esetén.
<i>Integráz-inhibitorok</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Egyéb HIV proteáz inhibitorokkal (PI-k) történő egyidejű alkalmazás</i> A jelenleg érvényben lévő terápiás ajánlásoknak megfelelően a proteáz inhibitorokkal végzett kettős terápia általában nem javasolt.		
Fozamprevanir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) vagy Fozamprevanir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fozamprevanir: Az amprenavir koncentrációk jelentősen csökkennek.	Proteáz inhibitorokat már kapott betegeknél a megemelt fozamprevanir (1400 mg BID) és Kaletra (533/133 mg BID) dózisok együttes alkalmazása a nemkívánatosgastrointestinalis események magasabb előfordulási gyakoriságát és a triglyceridek szintjének növekedését eredményezte, miközben a kombinációs rezsim nem növelte a virológiai hatásosságot, ha a fozamprevanir/ritonavir standard dózisaival hasonlították össze. Ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazása nem javasolt. A Kaletra-t – amprenavirral együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-szeres C _{max} : ↓ (az önmagában adott naponta háromszor 800 mg indinavirhoz viszonyítva) Lopinavir: ↔ (korábbi összehasonlításokhoz viszonyítva)	A hatásosság és a biztonságosság tekintetében ennek a kombinációnak a megfelelő dózisait nem állapították meg.
Szakinavir 1000 mg BID	Szakinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Ezeknek a gyógyszereknek az együttes alkalmazása nem javasolt.
<i>Savcsökkentő szerek</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszerszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Ranitidin (egyszeri 150 mg-os adag)	Ranitidin: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Alfa₁-adrenoreceptor gátlók</i>		
Alfuzozin	Alfuzozin: a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt az alfuzozin koncentrációja várhatóan megnő.	A Kaletra és az alfuzozin együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel megnő az alfuzozin adásával összefüggő toxicitás, beleértve a hypotensiot.
<i>Analgetikumok</i>		
Fentanil	Fentanil: a mellékhatások fokozott kockázata (légzésdepresszió, szedáció) a lopinavir/ritonavir CYP3A4gátlása által okozott nagyobb plazma-koncentrációk miatt.	A mellékhatások (különösen a légzésdepresszió, de a szedáció is) gondos monitorozása javasolt, ha a fentanil és a Kaletra egyidejű alkalmazására kerül sor.
<i>Antianginás szerek</i>		
Ranolazin	A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a ranolazin koncentrációja várhatóan megnő.	A Kaletra és ranolazin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: a lopinavir/ritonavir CYP3A4-gátló hatása miatt a plazmakoncentrációk növekedhetnek.	A Kaletra és amiodaron vagy dronedaron egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel az arrhythmia és egyéb súlyos mellékhatások kockázata fokozódhat.
Digoxin	Digoxin: A lopinavir/ritonavir P-glikoprotein gátlása következtében a plazmakoncentrációk növekedhetnek. Ahogy a P-gp-indukció kialakul, az emelkedett digoxin-szint idővel csökkenhet.	A Kaletra és digoxin egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság indokolt, és amennyiben rendelkezésre áll, a digoxin-koncentrációk terápiás gyógyszerszint-monitorozása javasolt. Rendkívüli óvatosság szükséges, ha a Kaletra-t digoxint szedő betegeknek rendelik, mivel a ritonavir P-gp-re gyakorolt akut gátló hatása várhatóan jelentősen emeli a digoxin-szintet. A már Kaletra-t szedő betegeknél a digoxin elkezdése a digoxin-koncentrációknak a vártnál valószínűleg kisebb emelkedését eredményezi.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszerszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Bepridil, szisztémás lidokain és kinidin	Bepridil, szisztémás lidokain, kinidin A lopinavir/ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazáskor a koncentrációk nőhetnek.	Elővigyázatosság indokolt, és amennyiben rendelkezésre áll, a terápiás gyógyszer-koncentrációk monitorozása javasolt.
<i>Antibiotikumok</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a klaritromicin-AUC közepes mértékű emelkedése várható.	A vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/min) mérlegelni kell a klaritromicin adagjának csökkentését (lásd 4.4 pont). Óvatosnak kell lenni, ha a klaritromicint a Kaletra-val együtt károsodott máj- vagy veseműködésű betegeknek adják.
<i>Daganatellenes szerek és kinázgátlók</i>		
Abemaciklib	A ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet.	Az abemaciklib és a Kaletra együttes alkalmazását kerülni kell. Ha az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az abemaciklib Alkalmazási előírásában. Az abemaciklibbel összefüggő mellékhatásokat monitorozni kell.
Apalutamid	Az apalutamid közepes-erős CYP3A4-induktor, ennek következtében csökkenhet a lopinavir/ritonavir expozíciója. A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt az apalutamid szérumkoncentrációja emelkedhet.	A Kaletra csökkent expozíciója miatt megszűnhet a virológiai válasz. Ezenkívül az apalutamid és a Kaletra egyidejű alkalmazása a magasabb apalutamidszintek miatt súlyos mellékhatásokhoz – például görcsrohamokhoz – vezethet. A Kaletra apalutamiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt.
Afatinib (naponta kétszer 200 mg ritonavir)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ A növekedés nagysága a ritonavir alkalmazásának időzítésétől függ. A lopinavir/ritonavir BCRP- (emlő carcinoma rezisztencia fehérje/ABCG2) és akut P-gp-gátló hatása miatt.	A Kaletra afatinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az afatinib Alkalmazási előírásában. Az afatinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Ceritinib	A lopinavir/ritonavir CYP3A-és P-gp-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A Kaletra ceritinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd a ceritinib Alkalmazási előírásában. A ceritinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.
A legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. a dasatinib és a nilotinib, valamint a vinkrisztin és a vinblasztin	A legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. a dasatinib és a nilotinib, valamint a vinkrisztin és a vinblasztin is: a fokozottabb mellékhatások kockázata a lopinavir/ritonavir CYP3A4-gátlása által okozott nagyobb szérum-koncentrációk miatt	E daganatellenes szerek toleranciára irányuló gondos monitorozása ajánlott.
Enkorafenib	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet.	A Kaletra-val történő egyidejű alkalmazásakor megnőhet az enkorafenib szérumkoncentrációja, ami növelheti a toxicitás kockázatát, beleértve a súlyos mellékhatások – például megnyúlt QT-intervallum – kockázatát is. Az enkorafenib és a Kaletra együttes alkalmazását kerülni kell. Ha úgy ítélik meg, hogy a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a Kaletra használata szükséges, a betegeket gondosan monitorozni kell a biztonságosság tekintetében.
Fosztamatinib	Növekedik a fosztamatinib R406 metabolitjának expozíciója.	A fosztamatinib és a Kaletra egyidejű alkalmazása megemelheti a fosztamatinib R406 metabolitjának expozícióját, ami dóziszfüggő nemkívánatos eseményeket – például májtoxicitást, neutropeniát, hipertóniát vagy hasmenést – okozhat. Ha ilyen események fordulnak elő, a fosztamatinib alkalmazási előírásából tájékozódjon a dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlásokról.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Ibrutinib	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	Az ibrutinib és a Kaletra egyidejű alkalmazása megemelheti az ibrutinib szérumkoncentrációját, ami fokozhatja a toxicitást, köztük a tumorlízis szindróma kockázatát is. Az ibrutinib és a Kaletra egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a Kaletra-t feltétlenül alkalmazni kell, az ibrutinib dózisát 140 mg-ra kell csökkenteni, és a betegeknél szorosan monitorozni kell a toxicitására utaló jeleket.
Neratinib	A ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A neratinib és a Kaletra együttes alkalmazása ellenjavallt a lehetséges súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. májtoxicitás miatt (lásd 4.3 pont).
Venetoklax	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt, amely a tumorlízis szindróma kockázatának növekedéséhez vezet az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás fázisában (lásd 4.3 pont és a venetoklax Alkalmazási előírása). Azoknál a betegeknél, akik túl vannak a dózisztitrálás fázisán és állandó napi venetoklax adagot kapnak, a venetoklax dózisát legalább 75%-kal csökkenteni kell, ha erős CYP3A-gátlószerral együtt alkalmazzák (az adagolási utasításokért lásd 4.3 pont és a venetoklax Alkalmazási előírása). A betegeknél szorosan monitorozni kell a venetoklax toxicitására utaló jeleket.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Antikoagulánsok</i>		
Warfarin	Warfarin: A lopinavir/ritonavir kombinációval történő együttes alkalmazáskor a CYP2C9-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Az INR (nemzetközi normalizált arány) ellenőrzése javasolt.
Rivaroxabán (naponta kétszer 600 mg ritonavir)	Rivaroxabán: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% A lopinavir/ritonavir által okozott CYP3A- és P-gp-gátlás miatt.	A rivaroxabán és a Kaletra együttes adása megemelheti a rivaroxabán szintjét, ami fokozhatja a vérzés kockázatát. A rivaroxabán alkalmazása nem javasolt egyidejűleg Kaletra-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).
Vorapaxár	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A vorapaxár és a Kaletra együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a vorapaxár Alkalmazási előírása).
<i>Antikonvulzív szerek</i>		
Fenitoin	Fenitoin: A dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk a lopinavir/ritonavir okozta CYP2C9- és CYP2C19-indukció következtében közepes mértékben csökkentek. Lopinavir: A fenitoin okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkennek.	A fenitoin Kaletra-val történő együttes alkalmazása esetén óvatosan kell eljárni. A Kaletrával történő együttes alkalmazás esetén a fenitoin-szintet monitorozni kell. Fenitoinnal történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra adagjának emelésére lehet szükség. A dózismódosítást a klinikai gyakorlatban nem értékelték. A Kaletra-t – fenitoinnal együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Karbamazepin és fenobarbitál	Karbamazepin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentrációk növekedhetnek. Lopinavir: A koncentrációk a karbamazepin és fenobarbitál okozta CYP3A-indukció következtében csökkenhetnek.	A Kaletra karbamazepinnel vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges. A karbamazepin- és a fenobarbitál-szinteket a Kaletra-val történő együttes adás esetén monitorozni kell. Karbamazepinnel vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra adagjának emelésére lehet szükség. A dózismódosítást a klinikai gyakorlatban nem értékelték. A Kaletra-t – karbamazepinnel és fenobarbitállal együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.
Lamotrigin és valproát	Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 56% A lamotrigin glukuronidációjának indukciója miatt. Valproát: ↓	A betegeket szorosan ellenőrizni kell a csökkent valproinsav hatás miatt, ha a Kaletra-t együttesen alkalmazzák valproinsavval vagy valproáttal. <u>Kaletra-kezelést kezdő vagy abbahagyó betegek, akik egyidejűleg fenntartó dózisban lamotrigint szednek:</u> szükséges lehet a lamotrigin dózisának emelése a Kaletra megkezdésekor, illetve csökkentése a Kaletra abbahagyásakor, ezért a lamotrigin plazmakoncentrációját monitorozni kell, különösen a Kaletra-kezelés megkezdése vagy abbahagyása előtt és további két hétig annak eldöntésére, hogy szükséges-e a lamotrigin dózismódosítása. <u>Kaletra-t szedő betegeknél, akiknél lamotrigint kezdenek alkalmazni:</u> Valószínűleg nem szükséges a lamotrigin ajánlott dózistitrálásának módosítása.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Antidepresszánsok és anxiolitikumok</i>		
Trazodon, egyszeri adag (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-szeres A trazodon és a ritonavir egyidejű adását követően nemkívánatos eseményként hányingert, szédülést, hypotóniát és ájulást észleltek.	Nem ismert, hogy a Kaletra a trazodon-expozíció hasonló emelkedését okozza-e. A kombinációt óvatosan kell alkalmazni, és mérlegelni kell alacsonyabb trazodon dózis alkalmazását.
<i>Gombaellenes szerek</i>		
Ketokonazol és itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentrációk növekedhetnek.	A ketokonazol és itrakonazol magas dózisa (> 200 mg/nap) nem ajánlottak.
Vorikonazol	Vorikonazol: A koncentrációk csökkenhetnek.	A vorikonazol és az alacsony dózisú ritonavir (100 mg BID), ahogy azt a Kaletra is tartalmazza, együttes adását kerülni kell, kivéve, ha a haszon/kockázat arány értékelése az adott betegnél indokolja a vorikonazol alkalmazását.
<i>Köszvény elleni szerek</i>		
Kolchicin – egyszeri adag (Ritonavir 200 mg BID)	Kolchicin: AUC: ↑ 3-szoros C _{max} : ↑ 1,8-szeres A ritonavir okozta P-gp- és/vagy CYP3A4-gátlás miatt.	A Kaletra és a kolchicin együttes alkalmazása ellenjavallt csökkent vese- és/vagy májműködésű betegeknél a kolchicin adásával összefüggő súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. neuromuszkuláris toxicitás (beleértve a rhabdomyolysist) esetleges nagyobb valószínűsége miatt (lásd 4.3 és 4.4 pont). Normál vese- vagy májfunkciójú betegeknél a kolchicin adagjának csökkentése vagy a kolchicin-kezelés felfüggesztése javasolt a Kaletra-kezelés szükségessége esetén. Lásd a kolchicin Alkalmazási előírását.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Antihisztaminok</i>		
Asztemizol, terfenadin	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A Kaletra és az asztemizol és terfenadin együttes adása ellenjavallt, mivel ezek a készítmények fokozhatják a súlyos ritmuszavarok kialakulásának kockázatát (lásd 4.5 pont).
<i>Fertőzés elleni szerek</i>		
Fuzidinsav	Fuzidinsav: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a koncentrációja megnőhet.	A Kaletra és a fuzidinsav együttes adása ellenjavallt bőrgyógyászati indikációkban a fuzidinsav alkalmazásával összefüggő nemkívánatos események fokozott kockázata, különösen a rhabdomyolysis miatt (lásd 4.3 pont). Ha osteoarticularis fertőzésekben alkalmazzák, ahol az egyidejű adás elkerülhetetlen, különösen javasolt az izomeredetű nemkívánatos eseményekre irányuló szoros klinikai monitorozás (lásd 4.4 pont).
<i>Mycobacterium-ellenes szerek</i>		
Bedakvilin (egyszeri dózis) (Lopinavir/ritonavir 400 /100 mg BID, többszöri dózis)	Bedakvilin: AUC: ↑ 22 % C _{max} : ↔ A bedakvilin plazma-expozíciójára gyakorolt erőteljes hatás figyelhető meg a lopinavir/ritonavir hosszan tartó együttes alkalmazása során. CYP3A4 gátlás valószínűleg a lopinavir/ritonavir alkalmazás következménye.	A bedakvilin okozta nemkívánatos események kockázata miatt a bedakvilin és a Kaletra kombinált adását kerülni kell. Amennyiben az együttes alkalmazás haszna felülmúlja a kockázatot, a bedakvilint és a Kaletra-t körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400 /100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (delamanid aktív metabolit): AUC: ↑ 30% A DM-6705 expozícióra gyakorolt erőteljesebb hatás figyelhető meg a lopinavir/ritonavir hosszan tartó együttes alkalmazása során.	A DM-6705 összefüggésbe hozható a QTc szakasz megnyúlásának kockázatával, így amennyiben a delamanid és a Kaletra együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG monitorozás ajánlott a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírása).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (az anyavegyület és az aktív 25-O-dezacetil metabolit): AUC: ↑ 5,7-szeres C _{max} : ↑ 3,5-szeres	A Kaletra és a rifabutin egyidejű alkalmazása esetén a rifabutin javasolt dózisa hetente háromszor 150 mg, meghatározott napokon (pl. hétfőn, szerdán és pénteken). A rifabutin-koncentráció várható növekedése miatt indokolt a rifabutinnal kapcsolatos mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis szorosabb ellenőrzése. Javasolt a rifabutin dózisát tovább csökkenteni hetente kétszer 150 mg-ra a hét meghatározott napjain azoknál a betegeknél, akik a heti háromszor 150 mg-os dózist nem tolerálják. Szemelőtt kell tartani, hogy a heti kétszer 150 mg-os dózis nem feltétlenül biztosít optimális rifabutin koncentrációt, ami rifamicin-rezisztencia kockázatához és sikertelen kezeléshez vezethet. A Kaletra esetén dózis módosítására nincs szükség.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Rifampicin	Lopinavir: A rifampicin okozta CYP3A-indukció következtében a lopinavir-koncentrációk nagymértékű csökkenését lehet észlelni.	A Kaletra és a rifampicin egyidejű alkalmazása nem javasolt, mivel a lopinavir-koncentrációk csökkenése következtében jelentősen csökkenhet a lopinavir terápiás hatása. A rifampicin CYP 3A4-induktor hatásának kompenzálása érdekében a Kaletra adagjának naponta kétszer 400 mg/400 mg-ra (vagyis Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) történő módosítása megengedett. Ez a dózismódosítás azonban ALT/AST-emelkedéssel és a gastrointestinalis zavarok fokozódásával járhat. Ezért ezt a kombinációt kerülni kell, kivéve, ha azt feltétlenül szükségesnek tartják. Ha ennek a kombinációnak az alkalmazását elkerülhetetlennek ítélik, akkor a rifampicin mellett a Kaletra naponta kétszer 400 mg/400 mg-ra emelt adagját csak a biztonságosság és a terápiás gyógyszer szint szigorú ellenőrzése mellett lehet alkalmazni. A Kaletra adagját csak a rifampicin adásának megkezdését követően lehet megemelni (lásd 4.4 pont).
<i>Antipszichotikumok</i>		
Lurazidon	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lurazidon koncentrációja.	A lurazidonnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Pimozid	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a pimozid koncentrációja.	A Kaletra és a pimozid egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez a készítmény fokozhatja a súlyos hematológiai eltérések és egyéb súlyos mellékhatások kialakulásának kockázatát (lásd 4.3 pont).
Kvetiapin	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a kvetiapin koncentrációja.	A Kaletra és a kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatja a kvetiapinnal összefüggő toxicitást.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Benzodiazepinek</i>		
Midazolám	<i>Per os</i> midazolám: AUC: ↑ 13-szoros Parenterális midazolám: AUC: ↑ 4-szeres a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A Kaletra-t tilos <i>per os</i> midazolámmal együtt alkalmazni (lásd 4.3 pont), míg a Kaletra és a parenterális midazolám együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. Ha a Kaletra-t parenterális midazolámmal adják egyidejűleg, akkor azt intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között kell végezni, ami légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén lehetővé teszi a szoros klinikai megfigyelést és a megfelelő orvosi kezelést. Mérlegelni kell a midazolám dózisának módosítását, különösen akkor, ha több mint egy midazolám adagot adnak.
<i>Béta₂-receptor-agonista (hosszú hatású)</i>		
Szalmeterol	Szalmeterol: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a koncentrációja várhatóan megnő.	A két szer kombinációja a szalmeterol adásával összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események fokozott kockázatával járhat, így pl. QT-megnyúlással, palpitáció érzéssel és sinus tachycardiával. Ezért a szalmeterol együttes adása Kaletra-val nem javasolt (lásd 4.4 pont).
<i>Kalciumcsatorna-blokkolók</i>		
Felodipin, nifedipin és nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek.	Ezeknek a gyógyszereknek a Kaletra-val történő egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és a mellékhatások klinikai ellenőrzése javasolt.
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Dexametazon	Lopinavir: A dexametazon okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Ezeknek a gyógyszereknek a Kaletra-val történő egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és a mellékhatások klinikai ellenőrzése javasolt.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Inhalációs, injektálható vagy intranazális flutikazon-propionát, budezonid, triamcinolon	Flutikazon propionát, 50 µg intranazálisan naponta négyszer: Plazmakoncentrációk ↑ Kortizol-szint ↓ 86%	Erőteljesebb hatások várhatók, ha a flutikazon-propionátot inhalálják. Szisztémás kortikoszteroid hatásokról, köztük Cushing-szindrómáról és mellékvese szuppresszióról számoltak be a ritonavirt és inhalált vagy intranasálisan alkalmazott flutikazon-propionátot kapó betegeknél. Ez a P450 3A útvonalon keresztül metabolizálódó egyéb kortikoszteroidoknál, például a budezonidnál és triamcinolonnál is felléphet. Ennek következtében a Kaletra és ezen glükokortikoidok egyidejű alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroid hatások kockázatát (lásd 4.4 pont). A lokális és a szisztémás hatások ellenőrzése mellett mérlegelni kell a glükokortikoidok dózisának csökkentését vagy egy olyan glükokortikoidra történő váltást, ami nem szubsztrátja a CYP3A4-nek (pl. beklometazon). Ezen kívül a glükokortikoidok megvonása esetén a progresszív dóziscsökkentést esetleg hosszabb időn keresztül kell végezni.
<i>Foszfodiészteráz- (PDE5) inhibitorok</i>		
Avanafil (600 mg ritonavir BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-szoros a CYP3A lopinavir/ritonavir okozta gátlása miatt	A Kaletra és az avanafil együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A4-gátlás következtében.	A pulmonális artériás hipertónia kezelésében: A Kaletra és a szildenafil együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Szildenafil	Szildenafil: AUC: ↑ 11-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A Kaletra és a tadalafil egyidejű alkalmazása nem javasolt. Erectilis dysfunctióban: Ha a Kaletra-t kapó betegeknek szildenafil vagy tadalafilt rendelnek, akkor különös elővigyázatosság szükséges, valamint a nemkívánatos események közöttük a hypotonia, az ájulás, a látászavar és a tartós erectio fokozott monitorozása (lásd 4.4 pont). Ha a Kaletra-val egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szildenafil dózisa 48 óra alatt semmilyen körülmények között nem haladhatja meg a 25 mg-ot, és a tadalafil adagja 72 óra alatt nem haladhatja meg a 10 mg-ot.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A vardenafil és a Kaletra együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Ergot-alkaloidok</i>		
Dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A Kaletra és az ergot alkaloidok egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel akut ergot-toxicitáshoz vezethet, beleértve a vasospasmust és az ischaemiát is (lásd 4.3 pont).
<i>Gasztrointesztinális motilitást fokozó anyagok</i>		
Ciszaprid	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A Kaletra és a ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez a készítmény növelheti a súlyos ritmuszavar kialakulásának kockázatát (lásd 4.3 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszereszközre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>HCV-re direkt ható antivirális szerek</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-szoros C _{max} : ↑ 1,87-szoros C ₂₄ : ↑ 3,58-szoros Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-szoros C _{max} : ↑ 6,31-szoros C ₂₄ : ↑ 20,70-szoros (több mechanizmus kombinációja, beleértve a CYP3A-gátlást).	A Kaletra és az elbasvir/grazoprevir egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Glecaprevir/pibrentaszvir	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B-gátló hatása miatt.	A glecaprevir/pibrentaszvir és a Kaletra együttes alkalmazása nem ajánlott a megnövekedett glecaprevir expozícióval összefüggő ALT-szint emelkedés nagyobb kockázata miatt.
Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + daszabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitaszvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-szoros C _{max} : ↑ 2,04-szoros C _{trough} : ↑ 2,36-szoros (CYP3A/efflux transzporterek gátlása) Daszabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Egyidejű alkalmazása ellenjavallt. Napi 800/200 mg lopinavir/ritonavir kombinációt együtt adtak ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval daszabuvirral vagy anélkül. Az antivirális szerekre és a lopinavirre gyakorolt hatás hasonló volt a lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID adásakor megfigyelthez (lásd 4.3 pont).
Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitaszvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-szoros C _{max} : ↑ 4,76-szoros C _{trough} : ↑ 12,33-szoros (CYP3A/efflux transzporterek gátlása) Lopinavir: ↔	

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Szofoszbuvir/ velpataszvir/ voxilaprevir	A szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir szérumkoncentrációja megnövekedhet a lopinavir/ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B1/3-gátló hatása miatt. Azonban egyedül a voxilaprevir expozíció növekedése tekinthető klinikailag relevánsnak.	A Kaletra és a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
<i>HCV proteáz inhibitorok</i>		
Szimeprevir naponta 200 mg (100 mg ritonavir BID)	Szimeprevir: AUC: ↑ 7,2-szeres C _{max} : ↑ 4,7-szeres C _{min} : ↑ 14,4-szeres	A Kaletra és a szimeprevir egyidejű adása nem ajánlott.
<i>Gyógynövénykészítmények</i>		
Orbánfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Az orbánfűvet tartalmazó gyógynövénykészítmények okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Az orbánfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményeket tilos lopinavirrel és ritonavirrel kombinálni. Ha a beteg már orbánfűvet szed, akkor az orbánfű alkalmazását abba kell hagyni, és amennyiben lehetséges, a vírusszintet ellenőrizni kell. A lopinavir és a ritonavir szintje az orbánfű abbahagyásakor növekedhet. A Kaletra dózisának módosítására lehet szükséges. Az induktor hatás az orbánfű-kezelés abbahagyását követően legalább két hétig fennmaradhat (lásd 4.3 pont). Ezért a Kaletra alkalmazását az orbánfű elhagyását követően 2 héttel lehet biztonságosan elkezdni.
<i>Immunszuppresszánsok</i>		
Ciklosporin, szirolimusz (rapamicin) és takrolimusz	Ciklosporin, szirolimusz (rapamicin), takrolimusz: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek.	Ezen gyógyszerek plazmaszintjének stabilizálódásáig a terápiás koncentrációk gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Lipidszint-csökkentők</i>		
Lovasztatin és szimvasztatin	Lovasztatin és szimvasztatin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a plazmakoncentrációk jelentősen növekednek.	Mivel a HMG-CoA reduktáz inhibitorok koncentrációjának növekedése myopathiát, köztük rhabdomyolysist is okozhat, ezért ezeknek a szereknek a Kaletra-val történő kombinálása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Lipidszint-módosító szerek</i>		
Lomitapid	A CYP3A4 inhibitorok növelik a lomitapid expozícióját, az erős inhibitorok körülbelül 27-szeresére növelik az expozíciót. A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lomitapid koncentrációja.	A Kaletra lomitapiddal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd a lomitapid Alkalmazási előírását) (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin	Atorvasztatin: AUC: ↑ 5,9-szeres C _{max} : ↑ 4,7-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A Kaletra atorvasztatinnal történő kombinálása nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a lehető legalacsonyabb atorvasztatin dózist kell alkalmazni, és a biztonságosságot gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Rozuvasztatin, 20 mg QD	Rozuvasztatin: AUC: ↑ 2-szeres C _{max} : ↑ 5-szörös Mivel a rozuvasztatint a CYP3A4 gyengén metabolizálja, ezért a plazmakoncentrációi emelkedését észlelték. Ennek az interakciónak a mechanizmusa eredhet a transzportfehérjék gátlásából.	A Kaletra és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazásakor óvatosan kell eljárni, és csökkentett dózisok adását kell mérlegelni (lásd 4.4 pont).
Fluvasztatin vagy pravasztatin	Fluvasztatin, pravasztatin: Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható. A pravasztatin nem metabolizálódik a CYP450-en. A fluvasztatin részben metabolizálódik a CYP2C9-en.	Ha egy HMG-CoA reduktáz inhibitorral végzett kezelés javallott, akkor fluvasztatin vagy pravasztatin alkalmazása javasolt.
<i>Opioidok</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Metadon	Metadon: ↓	A metadon plazmakoncentrációk monitorozása javasolt.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinil-ösztadiol	Etinil-ösztadiol: ↓	A Kaletra és az etinil-ösztadiol tartalmú fogamzásgátlók egyidejű alkalmazása esetén (a fogamzásgátló formulájától függetlenül, pl. orális vagy tapasz), kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.
<i>Dohányzásról való leszokást segítő szerek</i>		
Bupropion	Bupropion és aktív metabolitja, a hidroxibupropion: AUC és C _{max} ↓ ~50% Ez a hatás a bupropion metabolizmus indukciójának lehet a következménye.	Amennyiben a Kaletra bupropionnal történő egyidejű alkalmazását elkerülhetetlennek ítélik, akkor azt a megfigyelt indukció ellenére a javasolt adag túllépése nélkül, a bupropion hatásosságának szoros klinikai ellenőrzése mellett kell végezni.
<i>Pajzsmirigyhormon-pótló terápia</i>		
Levotiroxin	A forgalomba hozatalt követően jelentettek eseteket a ritonavir tartalmú gyógyszerek és a levotiroxin között fellépő lehetséges interakcióról.	A levotiroxinnal kezelt betegeknél a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjét a lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése és/vagy befejezése után legalább az első hónapban monitorozni kell.
<i>Vasodilatatót okozó szerek</i>		
Boszentán	Lopinavir - ritonavir: A lopinavir/ritonavir plazmakoncentrációja lecsökkenhet a boszentán okozta CYP3A4-indukció miatt. Boszentán: AUC: ↑ 5-szörös C _{max} : ↑ 6-szoros Kezdetben, boszentán C _{min} : ↑kb. 48-szorosával a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A4-gátlás miatt.	A Kaletra és a boszentán együttes adásakor óvatosan kell eljárni. Ha a Kaletra-t és a boszentánt egyidejűleg alkalmazzák, a HIV kezelés hatásosságát monitorozni kell, és a betegeket szorosan obszerválni kell a boszentán toxicitása irányában, különösen az egyidejű alkalmazás első hetében.
Riociguat	A lopinavir/ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A riociguat és a Kaletra együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a riociguat Alkalmazási előírása).
<i>Egyéb gyógyszerek</i>		
Az ismert metabolikus profilok alapján klinikailag jelentős interakciók nem várhatók a Kaletra és a dapszon, a trimetoprim/szulfametoxazol, azitromicin vagy flukonazol között.		

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabály, hogy amikor terhes nők HIV-fertőzésének antiretrovirális szerekkel történő kezeléséről és következésképpen a HIV-fertőzés újszülöttre történő vertikális átvitele kockázatának csökkentéséről döntünk, a magzat biztonságának jellemzésére az állatkísérletes adatokat és a terhes nőknél szerzett klinikai tapasztalatot kell figyelembe venni.

A lopinavir/ritonavir kombinációt több mint 3000 várandós nőnél értékelték, közülük több, mint ezret az első trimeszter során.

Az 1989. januárban alapított Antiretrovirális Terhességi Regiszter által végzett posztmarketing felmérésben az első trimeszterben Kaletra-val kezelt több, mint 1000 nőnél nem jelentették a születési rendellenességek kockázatának emelkedését. A születési rendellenességek előfordulási gyakorisága bármely trimeszterben történt lopinavir-kezelés után összehasonlítható az általános népességnél tapasztalt gyakorisággal. Nem észleltek közös etiológiára utaló születési rendellenességeket. Állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Az említett korlátozott adatok alapján a rendellenességek kockázata emberben nem valószínű. A lopinavir használható terhességben, amennyiben az klinikailag szükséges.

Szoptatás

Patkányokon végzett vizsgálatokban a lopinavir kiválasztódott a tejbe. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Állatkísérletek nem mutattak hatást a termékenységre. Humán adatok nem állnak rendelkezésre a lopinavir/ritonavir termékenységre gyakorolt hatásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy émelygést jelentettek a Kaletra-val való kezelés során (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

A Kaletra biztonságosságát több mint 2600 beteg esetében vizsgálták II-IV. fázisú klinikai vizsgálatokban, amelyekben több, mint 700-an kaptak naponta egyszer 800/200 mg dózist (6 kapszulát vagy 4 tablettát). A nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NRIT-k) mellett néhány vizsgálatban a Kaletra efivarennzel vagy nevirapinnel együttesen került alkalmazásra.

A Kaletra-val összefüggő leggyakoribb mellékhatások közé a klinikai vizsgálatok során a hasmenés, az émelygés, a hányás, a hypertriglycerinaemia és a hypercholesterinaemia tartozott. Hasmenés, émelygés és hányás a kezelés kezdetén, míg a hypertriglycerinaemia és a hypercholesterinaemia később fordulhat elő. A kezelés során bekövetkező mellékhatások a II-IV fázisú vizsgálatokban résztvevők 7%-a esetében vezettek a vizsgálat idő előtti megszakításához.

Fontos megjegyezni, hogy Kaletra-t szedő betegek esetén pancreatitis előfordulásáról számoltak be, beleértve azokat, akiknél hypertriglyceridaemia fejlődött ki. A Kaletra-terápia során a PR intervallum ritkán bekövetkező megnyúlásáról számoltak be (lásd 4.4 pont).

b. A mellékhatások táblázatos felsorolása

Klinikai vizsgálatokban és posztmarketing tapasztalatok során megfigyelt mellékhatások felnőtt és gyermek betegeknél

Az alábbi eseményeket azonosították mellékhatásként. A gyakorisági kategóriák minden jelentett, közepesen súlyos, illetve súlyos eseményt magukban foglalnak, tekintet nélkül az egyéni ok-okozati értékelésre. A nemkívánatos hatások szervrendszer szerint csoportosítva szerepelnek. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nemkívánatos hatások felnőtt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok és posztmarketing megfigyelések adatai alapján		
Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés
	Gyakori	Alsó légúti fertőzés, bőrfertőzések, köztük cellulitis, folliculitis és furunkulus
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia, leucopenia, neutropenia, lymphadenopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenység, közte urticaria és angioedema
	Nem gyakori	Immunrekonstitúciós gyulladásoz szindróma
Endokrin betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hypogonadismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Vércukor-rendellenességek, köztük diabetes mellitus, hypertriglycerinaemia, hypercholesterinaemia, testtömeg-csökkenés, étvágycsökkenés
	Nem gyakori	Testtömeg-gyarapodás, étvágyfokozódás
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás
	Nem gyakori	Szokatlan álmok, csökkent libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás (közte migrén), neuropathia (közte perifériás neuropathia), szédülés, insomnia
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történés, görcsök, dysgeusia, ageusia, tremor
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Látáskárosodás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Tinnitus, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Atherosclerosis, pl. myocardialis infarctus, atrioventricularis block, tricuspidalis billentyű-elégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertonia
	Nem gyakori	Mélyvénás thrombosis
	Nagyon gyakori	Hasmenés, émelygés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Pancreatitis ¹ , hányás, gastrooesophagealis reflux betegség, gastroenteritis és colitis, hasi fájdalom (felhasi és alhasi), hasi feszülés, dyspepsia, aranyeres csomók, haspuffadás

Nemkívánatos hatások felnőtt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok és posztmarketing megfigyelések adatai alapján		
Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	Gastrointestinalis vérzés, közte gastrointestinalis fekély, duodenitis, gastritis és rectalis vérzés, stomatitis és szájüregi fekélyek, széklet-inkontinencia, székrekedés, szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hepatitis, közte AST-, ALT- és GGT-emelkedések
	Nem gyakori	Sárgaság, hepatikus steatosis, májmegnagyobbodás, cholangitis, hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés, közte maculopapulás bőrkiütés, dermatitis/bőrkiütés, közte ekcéma és seborrhoeás dermatitis, éjszakai izzadások, pruritus
	Nem gyakori	Alopecia, capillaritis, vasculitis
	Ritka	Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Myalgia, csont-izomrendszeri fájdalom, közte artralgia és hátfájás, izomrendellenességek, pl. gyengeség és görcsök
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, osteonecrosis
Vese- és húgyúti rendellenességek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent kreatinin-clearance, nephritis, haematuria
	Nem ismert	Vesekövesség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Erectilis dysfunctio, menstruációs zavarok - amenorrhoea, menorrhagia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság, közte asthenia

¹ Lásd a 4.4 pontban a pancreatitist és a lipideket

c. Válogatott mellékhatások leírása

Ritonavirt és inhalációsan, illetve intranasalisán adagolt flutikazon-propionátot kapó betegeknél Cushing-szindrómát jelentettek; ez más, a P450 3A úton metabolizált kortikoszteroidokkal, pl. budeszonnal is előfordulhat (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Kreatinin-foszfokináz (CPK)-szint-emelkedést, myalgiát, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek proteázgátlókkal, különösen nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal történő együttes adagolásakor.

Metabolikus paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásozó reakció léphet fel. Autoimmun betegségeket (például Graves-kórt és autoimmun hepatitiszt) is jelentettek, ugyanakkor a betegség kialakulásáig eltelt idő eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan elismert kockázati tényezőkkel rendelkező betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

d. Gyermek és serdülők

A 2 éves és idősebb gyermekeknél a biztonságossági profil jellege a felnőtteknél látotthoz hasonló (lásd a táblázatot a b. pontban)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Ezidáig humán tapasztalat a Kaletra akut túlادagolásáról korlátozottan áll rendelkezésre.

Kutyáknál megfigyelt klinikai mellékhatások a következők: nyáladás, hányás és hasmenés/rendellenes széklet. az egerek, patkányok és kutyák esetében megfigyelt toxicitási tünetek a következők: csökkent aktivitás, ataxia, súlyos lesóványodás, dehidratáció és remegés.

Túlادagolás esetén nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. Ha túlادagolás történik, standard szupportív kezelést kell alkalmazni, amely magába foglalja az életfunkciók monitorozását és a beteg klinikai állapotának folyamatos ellenőrzését. Szükség esetén a fel nem szívódott hatóanyag eltávolítását hánytatással vagy gyomormosással kell elérni. Aktív szén is alkalmazható a fel nem szívódott hatóanyag eltávolításának elősegítésére. Mivel a Kaletra erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy a dialízis előnyös lenne a hatóanyag jelentős mennyiségeinek eltávolítására.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, antivirális szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC-kód: J05AR10

Hatásmechanizmus

A Kaletra vírusellenes hatásáért a lopinavir felelős. A lopinavir a HIV-1- és a HIV-2-proteáz inhibitora. A HIV-proteáz gátlása megakadályozza a *gag-pol* poliprotein hasadását, ennek következtében éretlen, nem-fertőző vírus jön létre.

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

A QTcF-intervallumot randomizált, placebo- és aktív kontrollos (naponta egyszer 400 mg moxifloxacin), kereszttezett elrendezésű vizsgálatban értékelték 39 egészséges felnőttél, 10 méréssel 12 óra alatt, a 3. napon. A QTcF-intervallum maximális átlagos (95% felső konfidenciahatár) különbségei a placebohoz viszonyítva napi kétszer 400/100 mg lopinavir/ritonavir esetében 3,6 (6,3), míg a szupraterápiás napi kétszer 800/200 mg lopinavir/ritonavir esetében 13,1 (15,8) volt. A QRS-intervallum nagy dózisu lopinavir/ritonavir (napi kétszeri 800/200 mg) által indukált, 6 ms-ról 9,5 ms-ra történő meghosszabbodása hozzájárul a QT-megnyúláshoz. A két rezsim a 3. napon olyan expozíciós értékeket eredményezett, amelyek körülbelül 1,5-szer, illetve 3-szor voltak nagyobbak, mint azok, amiket az ajánlott napi egyszeri vagy kétszeri lopinavir/ritonavir dózisok esetében figyeltek meg dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban. Egyetlen vizsgálati alanynál sem tapasztaltak a kiindulási értékhez viszonyítva ≥ 60 ms értéket meghaladó QTcF-megnyúlást, illetve olyan

QTcF-intervallumot, amely meghaladta volna a potenciálisan klinikailag releváns 500 ms küszöbértéket.

Ugyanebben a vizsgálatban a PR-távolság csekély megnyúlását is észlelték a lopinavir/ritonavir-kezelésben részesülő vizsgált egyéneknél a 3. napon. A PR-távolság kiindulási értékhez viszonyított átlagos változásai a dózis bevitelét követő 12 órás intervallumban 11,6 ms és 24,4 ms között voltak. A PR-megnyúlás maximális értéke 286 ms volt, és nem figyeltek meg II., illetve III. fokú AV-blokkot (lásd 4.4 pont).

In vitro vírusellenes hatás

A lopinavir laboratóriumi és klinikai HIV törzsekkel szemben mutatott *in vitro* antivirális aktivitását akután fertőzött lymphoblastos sejtvonalakon, illetve perifériás vér lymphocytákon értékelték. Humán szérumban a lopinavir IC₅₀ átlagértéke öt különböző HIV-1 laboratóriumi törzssel szemben 19 nM volt. Humán szérumban, ill. 50% humán szérumban jelenlétében a lopinavir IC₅₀ átlagértéke HIV-1_{IIIB}-el szemben az MT4-es sejtekben 17 nM, illetve 102 nM volt. Humán szérumban a lopinavir IC₅₀ átlagértéke 6,5 nM volt számos klinikai HIV-1 izolátumon.

Rezisztencia

A rezisztencia in vitro szelekciója

A lopinavirral szemben csökkent érzékenységet mutató HIV-1 izolátumok szelektálódtak ki *in vitro*. A HIV-1 vírusokat *in vitro* tovább oltották csak lopinavirral, és lopinavir + ritonavir olyan arányú koncentrációjával, ami megegyezik a Kaletra terápia során megfigyelt plazmakoncentrációs aránnyal. Ezen vizsgálatok során kiszelektálódtak vírusok geno- és fenotípusos vizsgálataira utalnak, hogy ezen koncentrációs arányok mellett a ritonavir jelenléte nem befolyásolja mérhető módon a lopinavir-rezisztens vírusok szelektálódását. Összességében, a lopinavir és más proteáz inhibitorok közötti keresztrezisztencia *in vitro* fenotípusos jellemzése azt mutatja, hogy a lopinavirral szembeni csökkent érzékenység szoros összefüggésben volt a ritonavirral és indinavirral szembeni csökkent érzékenységgel, de nem állt szoros összefüggésben az amprenavirral, szakvinavirral és nelfinavirral szembeni érzékenység csökkenésével.

A rezisztencia elemzése ARV-naív betegekben

Klinikai tanulmányokban, amelyekben korlátozott számú izolátumot elemeztek, nem figyelték meg a lopinavirral szembeni rezisztencia szelekcióját jelentős kiindulási proteázgátló-rezisztencia nélküli ARV-naív betegekben. A klinikai vizsgálatok részletes leírását lásd lentebb.

A rezisztencia elemzése proteázgátlókkal korábban már kezelt betegekben

A lopinavirra rezisztens vírusok szelektálódását olyan betegekben vizsgálták, akiken kudarcot vallott a korábbi proteázgátló-kezelés. Két II. fázisú és egy III. fázisú vizsgálat 19, proteázgátlóval már kezelt résztvevőjének terápiaja során longitudinális izolátumokat elemeztek. E betegekben vagy nem volt teljes mértékű a virológiai szuppresszió, vagy virális rebound következett be a Kaletra-ra adott kezdeti terápia választ követően, továbbá a kezelés elkezdésétől a rebound kialakulásáig egyre növekvő mértékű *in vitro* rezisztencia volt kimutatható (új mutációk jelentek meg, vagy kétszeresen változott a fenotípusos lopinavir-érzékenység). A növekvő rezisztencia azokban a betegekben volt a leggyakoribb, akiknek a kezelés előtt vett izolátumai számos proteázgátlóval összefüggő mutációt, de negyvenszeresnél kisebb mértékben csökkent kiindulási lopinavir-érzékenységet mutattak. Leggyakrabban V82A, I54V és M46I mutációk következtek be. Ezen kívül L33F, I50V mutációt, valamint V32I és I47V/A mutációk kombinációját is megfigyelték. A 19 izolátumban – a kezelés elkezdése előtt vett mintákhoz képest – az IC₅₀ 4,3-szeres növekedését mutatták ki (a vad típusú vírussal összevetve 6,2-szeresről 43-szorosra).

Egyéb proteáz inhibitorok által kiszelektálódtak vírusokban a lopinavir iránt csökkent fenotípusos érzékenység a genotípussal korrelációt mutat. A lopinavir *in vitro* vírusellenes aktivitását 112 olyan klinikai izolátummal szemben vizsgálták, amelyek egy vagy több proteáz inhibitorral sikertelenül kezelt betegből származtak. Ezekben az izolátumokban a HIV proteáz következő mutációi társultak a lopinavirral szembeni csökkent *in vitro* érzékenységgel: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V és L90M. A lopinavir EC₅₀ középértéke a fenti

aminosav pozíciók 0-3, 4-5, 6-7, ill. 8-10 mutációkkal rendelkező izolátumokkal szemben 0,8, 2,7, 13,5, ill. 44,0-szeresen volt magasabb, mint a vad típusú HIV-vel szembeni EC₅₀. Azon 16 vírus mindegyike, amelyek érzékenysége > 20-szoros változást mutatott, mindegyike rendelkezett a 10-es, 54-es, 63-as plusz 82-es és/vagy 84-es pozíciókon lévő mutációkkal. Ezen kívül átlagban 3-at tartalmaztak a 20-as, 24-es, 46-os, 53-as, 71-es és 90-es aminosav pozícióknál lévő mutációk közül. A fent ismertetett mutációkon kívül V32I és I47A mutációkat is megfigyeltek Kaletra-t szedő, proteázgátlóval korábban már kezelt betegektől a virális rebound kialakulása után vett, csökkent lopinavir-érzékenységű izolátumokban, valamint I47A és L76V mutációkat észleltek a Kaletra-kezelést kapó, korábban már proteázgátlót kapott betegekből vett, csökkent lopinavir-érzékenységű rebound-izolátumokban.

A konkrét mutációk vagy mutáció-mintázatok jelentőségére vonatkozó következtetések az újabb adatok hatására változnak, ezért a rezisztencia-teszt eredmények elemzésekor minden esetben ajánlott utánanézni az aktuális értékelő rendszereknek.

A Kaletra vírusellenes hatása sikertelen proteáz- inhibitor terápiában részesült betegeknél

A lopinavirral szembeni *in vitro* csökkent érzékenység klinikai jelentőségét 56 olyan Kaletra terápiát kapó betegben vizsgálták, akiknél előzőleg több proteáz-inhibitorral sikertelenül végeztek kezelést, a virológiai válasz értékelése alapján, figyelembe véve a vírus kezdeti geno- és fenotípusát. A lopinavir EC₅₀ tartománya az 56 alap izolált vírussal szemben 0,6-96-szor volt magasabb, mint a vad típusú HIV vírusokkal szemben. Kaletra-val, efivarenz-el és nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal végzett 48 hetes kezelést követően ≤ 400 kópia/ml plazma HIV RNS értéket figyeltek meg az adatok elemzése során a megadott sorrendben a betegek 91%-a (21/23), 71%-a (15/21), illetve 33%-a (2/6) esetében, a lopinavir érzékenység alapértékhez viszonyított < 10-szeres, 10-40-szeres, és > 40-szeres csökkenésével. Továbbá, virológiai választ figyeltek meg olyan betegek 96%-a (24/25), 76%-a (16/21) és 33%-a (2/6) esetén, akik a fenti *in vitro* lopinavir érzékenység csökkentéssel összefüggő 0 – 5, 6 – 7 és 8 – 10 HIV proteáz mutációkkal, rendelkeznek. Mivel ezeket a betegeket előzőleg nem kezelték sem Kaletra-val, sem efivarenzrel, a jelenség egy része az efivarenz vírusellenes hatásának tudható be, különösen azoknál a betegeknél, akiknél erősen lopinavir rezisztens vírus található. Ez a vizsgálat Kaletra-t nem kapó betegek kontroll csoportját nem foglalta magában.

Keresztrezisztencia

Más proteázgátlók Kaletra-kezelés után lopinavirra egyre inkább rezisztenssé vált izolátumok ellen kifejtett hatása proteázgátlókkal korábban már kezelt betegek esetében: a más proteázgátlókkal szemben kialakult keresztrezisztenciát 18, a virális rebound kialakulása után vett izolátumban elemezték. Ezen izolátumok esetében a proteázgátló-kezelésben már részesült betegek körében végzett 3 II. fázisú és egy III fázisú tanulmány során rezisztencia kialakulását igazolták. Ebben a 18 izolátumban a lopinavir IC₅₀ értékének változása (medián érték) a kezelés elkezdése előtt 6,9-szeres, míg a rebound kialakulásakor 63-szoros volt (a vad típusú vírussal összevetve). Általában véve, a rebound izolátumokban vagy fennmaradt a (már a kezelés elkezdése előtt is fennálló) keresztrezisztencia, vagy jelentős mértékű keresztrezisztencia alakult ki az indinavirrel, a szakvinavirrel és az atazanavirrel szemben. Az amprenavir aktivitásának csekély mértékű csökkenését is észlelték: az IC₅₀ (medián) növekedése a kezelés előtti izolátumokban 3,7-szeres, míg a virális rebound bekövetkezése utáni izolátumokban 8-szoros volt. Az izolátumok érzékenyek maradtak tipranavirral szemben: a kezelés előtti, ill. a rebound utáni izolátumokban rendre 1,9-szeres, ill. 1,8-szeres volt az IC₅₀ medián növekedése (a vad típusú vírushoz viszonyítva). A tipranavir lopinavir-rezisztens HIV-1 fertőzés kezelésére történő alkalmazásával kapcsolatos további tájékoztatást (többek között a várható terápiás hatást előre jelző genotípusos jellemzőket) lásd az Aptivus Alkalmazási előírásában.

Klinikai eredmények

A Kaletra hatásait (egyéb antiretrovirális szerekkel való kombinációban) a biológiai markerekre (plazma HIV RNS szintek és CD4 + T-sejtszám) 48 – 360 hetes időtartamú kontrollos vizsgálatokban tanulmányozták.

Felnőttek kezelése

Antiretrovirális terápiában előzőleg nem részesült betegek

M98-863 randomizált, kettős vak vizsgálat során 653 antiretrovirális szerekkel nem kezelt (terápiánaiv) betegben tanulmányozták a Kaletra hatását (400/100 mg naponta kétszer) nelfinavirral (750 mg naponta háromszor), plusz sztavudinnal és lamivudinnal összehasonlítva. A kezdeti CD₄-sejtszám átlagértéke 259 sejt/mm³ volt (2-949 sejt/mm³) és a kezdeti plazma HIV-1 RNS értéke 4,9 log₁₀ kópia/ml (2,6-6,8 log₁₀ kópia/ml) volt.

1. táblázat

Eredmények a 48. héten: M98-863 vizsgálat		
	Kaletra (N = 326)	Nelfinavir (N = 327)
HIV RNS < 400 kópia/ml*	75%	63%
HIV RNS < 50 kópia/ml*†	67%	52%
A CD ₄ + T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	207	195

* beválogatás szerinti (intent to treat) elemzés, amelyben a hiányzó eredményekkel rendelkező betegeket virológiailag sikertelennek tekintették

† p < 0,001

113 nelfinavirral és 74 lopinavir/ritonavir kombinációval kezelt betegnek volt 400 kópia/ml feletti HIV RNS értéke a kezelés során, a 24. héttől a 96. hétig. Ezek közül 96 nelfinavirral és 51 lopinavir/ritonavir kombinációval kezelt beteg izolátumát tudták sokszorozni a rezisztencia vizsgálatához. A nelfinavirrel szembeni rezisztenciát (amelyet a proteázban történt D30N vagy L90M mutáció jelenlétével definiáltak) a 96-ból 41 betegnél (43%) figyelték meg. A lopinavirrel szembeni rezisztenciát (amelyet a proteázban történt bármely primer vagy aktív hely mutáció (lásd fentebb) jelenlétével definiáltak) 51 beteg közül 0 esetben (0%) figyelték meg. A lopinavirrel szembeni rezisztencia hiányát fenotípus elemzéssel is megerősítették.

Az M05-730-as vizsgálat egy randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat volt, ami 664, anti-retrovirális kezelést még nem kapott beteg esetén hasonlította össze a napi egyszeri Kaletra 800/200 mg plusz tenofovir DF és emtricitabin-kezelést a napi kétszeri Kaletra 400/100 mg plusz tenofovir DF és emtricitabin-kezeléssel. A Kaletra és a tenofovir közötti ismert kölcsönhatásra való tekintettel (lásd 4.5 pont), ennek a vizsgálatnak az eredményeit nem lehet pontosan extrapolálni, amikor más, a Kaletra-val együtt más háttér-rezsimet alkalmaznak. A betegek random módon, 1:1 arányban kaptak Kaletra 800/200 mg-ot, naponta egyszer (n = 333) vagy Kaletra 400/100 mg-ot, naponta kétszer (n = 331). Minden egyes csoporton belül 1:1 arányban további stratifikáció történt (tablettá, illetve lágy kapszula). A betegeknek vagy tablettát, vagy lágy kapszula gyógyszerformát adtak 8 héten át, majd ezt követően a vizsgálat hátralévő idejében minden betegnek tablettá gyógyszerformát adtak, naponta egyszer vagy naponta kétszer. A betegeknek naponta egyszer 200 mg emtricitabint és naponta egyszer 300 mg tenofovir DF-et adtak (245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű). A napi egyszeri adagolásnak a protokollban meghatározott, napi kétszeri adagoláshoz viszonyított non-inferioritását („nem rosszabb, mint”) akkor tekintették igazoltnak, ha a kezelésre reagáló betegek arányának a különbsége (a napi egyszeri adagolás mellett, mínusz a napi kétszeri adagolás mellett) esetén a 95%-os konfidencia intervallum -12%-os alsó határát a 48. héten kizárták. A beválogatott betegek átlag életkora 39 év volt (tartomány: 19–71); 75%-uk fehér, 78%-uk férfi volt. Az átlagos kiindulási CD₄+ sejtszám 216 sejt/mm³ (tartomány: 20–775 sejt/mm³), és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS 5,0 log₁₀ kópia/ml volt (tartomány: 1,7–7,0 log₁₀ kópia/ml).

2. táblázat

<u>Virologiai válasz a vizsgálati alanyoknál a 48. héten és a 96. héten</u>						
	48. hét			96. hét		
	<u>Naponta egyszer</u>	<u>Naponta kétszer</u>	<u>Különbség [95% CI]</u>	<u>Naponta egyszer</u>	<u>Naponta kétszer</u>	<u>Különbség [95% CI]</u>
NC = sikertelenség	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>Megfigyelt adatok</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]
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	186	198		238	254	

A 96. hét során a naponta egyszeri kezelést kapó csoportból 25, a naponta kétszeri kezelést kapó csoportból 26 olyan beteg genotípusos rezisztencia vizsgálati eredménye vált elérhetővé, akik inkomplett virológiai választ mutattak. A naponta egyszeri kezelést kapó csoportban egyetlen beteg sem mutatott lopinavir rezisztenciát, míg a naponta kétszeri kezelést kapó csoportban 1 olyan betegnél találtak a vizsgálatban további lopinavir rezisztenciát, aki a kiindulási időpontban jelentős proteázgátló rezisztenciával rendelkezett.

Szintén tartós virológiai hatást figyeltek meg a Kaletra-val (nukleozid/nukleotid reverz transzkriptázgátlókkal kombinálva), egy kisebb, 360 hetes, II. fázisú vizsgálat (M97-720) során. Ebben a vizsgálatban a 100 résztvevőt eredetileg Kaletra-val kezelték (51 beteg 400/100 mg-os, míg 49 beteg 200/100 mg-os vagy 400/200 mg-os adagot szedett, naponta kétszer). A 48-72. hét közötti időszakban az összes beteget naponta kétszer, 400/100 mg-os dózisban adagolt nyílt Kaletra-kezelésre állították át. A vizsgálatot 39 beteg (39%) hagyta abba, köztük 16 (16%) beteg mellékhatások miatt, amelyek közül egy halálos kimenetelű volt. A vizsgálatot 61 beteg fejezte be (35 beteg a vizsgálat teljes időtartama alatt a javasolt, 2×400/100 mg-os napi adagot kapta).

3. táblázat

Eredmények a 360. héten: M97-720 vizsgálat	
	Kaletra (N = 100)
HIV RNS < 400 kópia/ml	61%
HIV RNS < 50 kópia/ml	59%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	501

A kezelés 360 hete során a 400 kópia/ml feletti igazolt HIV RNS értékű 28 betegből 19-nél sikeresen elvégezték a vírusizolátumok genotípus-elemzését, amely nem tárt fel a proteázban primer vagy aktív hely mutációkat (8., 30., 32., 46., 47., 48., 50., 82., 84. és 90. pozícióban lévő aminosavak), illetve proteázgátlóval szembeni fenotípusos rezisztenciát.

Előzetesen antiretrovirális terápiában részesült betegek

Az M06-802 egy olyan randomizált, nyílt vizsgálat volt, ami 599, olyan kimutatható vírusterheltségű betegnél hasonlította össze a napi egyszeri és a napi kétszeri adagolású lopinavir/ritonavir tabletták biztonságosságát, tolerabilitását és vírusellenes aktivitását, akik közben továbbra is kapták az akkori antiretrovirális kezelésüket. A betegek korábban nem kaptak lopinavir/ritonavir-kezelést. Egy-egy arányban vagy naponta egyszer 800/200 mg lopinavir/ritonavir-kezelést (n = 300) vagy naponta kétszer 400/100 mg lopinavir/ritonavir-kezelést kaptak (n = 299). A betegeknek legalább két, a vizsgálatot végző által kiválasztott nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz-gátlót adtak. A beválogatott

populáció esetén a PI-expozíció közepes mértékűnek mondható, mert a betegek több mint a fele korábban sose kapott PI-t, és a betegek megközelítőleg 80%-ának volt 3 PI-mutációnál kevesebb mutációval bíró vírustörzse. A beválogatott betegek átlagos életkora 41 év volt (szélső értékek: 21—73), 51%-uk volt fehér és 66%-uk volt férfi. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 254 sejt/mm³ volt (szélsőértékek: 4–952 sejt/mm³), és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS 4,3 log₁₀ kópia/ml volt (szélsőértékek: 1,7–6,6 log₁₀ kópia/ml). A betegek mintegy 85%-ának vírusterheltsége volt < 100 000 kópia/ml.

4. táblázat

A vizsgálatban résztvevő betegeknél észlelt virológiai válasz a 802. számú vizsgálat 48. hetében			
	naponta egyszer	naponta kétszer	Különbség [95%-os CI]
NC = sikertelenség	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Megfigyelt adatok	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	135	122	

A 48. hét során a naponta egyszeri kezelést kapó csoportból 75, míg a naponta kétszeri kezelést kapó csoportból 76 olyan beteg genotípusos rezisztencia vizsgálati eredménye vált elérhetővé, akik inkomplett virológiai választ mutattak. A naponta egyszeri kezelést kapó csoportban 6/75 betegnél (8%) mutattak ki új primer proteázgátló mutációkat (30., 32., 48., 50., 82., 84., 90. kodon), míg ugyanezt a napi kétszeri kezelést kapó csoportban 12/77 betegnél (16%) észlelték.

Gyermekek

Az M98-940 nyílt klinikai vizsgálat során a Kaletra folyékony gyógyszerformáját 100 antiretrovirális kezelésben még nem részesült (terápia-naiv) (44%), valamint antiretrovirális kezelésben már részesült (56%) gyermek kezelése során értékelték. Minden beteg nukleozid reverz transzkriptázgátló-naiv volt. A betegek randomizálás után vagy 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m², vagy 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m² adagot kaptak. A terápia-naiv betegek nukleozid reverz transzkriptázgátló szereket is kaptak. Az antiretrovirális kezelésben már részesült betegek még nevirapint és legfeljebb két nukleozid reverz transzkriptázgátló is kaptak. A két dózis biztonságossági, hatékonysági és farmakokinetikai tulajdonságait minden betegnél 3 hetes kezelés után értékelték. Ezt követően minden beteg kezelését 300/75 mg/m² dózissal folytatták. A betegek átlagéletkora 5 év volt (6 hónaptól 12 évig), 14 beteg két évesnél fiatalabb, ill. 6 beteg egy éves vagy annál fiatalabb volt. A kezdeti CD4+T-sejtszám átlagértéke 838 sejt/mm³ volt és a kezdeti plazma HIV-1 RNS átlagértéke 4,7 log₁₀ kópia/ml volt.

5. táblázat

Eredmények a 48. héten: M98-940 vizsgálat		
	Antiretrovirális terápia-naiv betegek (N = 44)	Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek (N = 56)
HIV RNS < 400 kópia/ml	84%	75%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	404	284

A KONCERT/PENTA 18 egy prospektív, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat, melyben a napi kétszeri adagolású lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletták farmakokinetikai profilját, hatásosságát és biztonságosságát értékelték a napi egyszeri adagolással szemben, testtömeg alapján meghatározott dózisú kombinációs antiretrovirális terápia (cART) részeként, virológiailag szupresszált, HIV-1 fertőzött gyermekeknél (n = 173). A vizsgálatba 18 évnél fiatalabb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeket válogattak be, akik lopinavir/ritonavir tartalmú cART terápiaiban részesültek, a HIV-1 ribonukleinsav (RNS) < 50 kópia/ml volt legalább 24 hétig, és akik le tudták nyelni a tablettákat. A 48. héten a napi kétszer lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablettával kezelt gyermekeknél (n = 87) a hatásossági és biztonságossági eredmények összhangban voltak az előzőleg felnőtteknél- és napi kétszer lopinavir/ritonavirt kapó gyermekeknél végzett hatásossági és biztonságossági eredményekkel. A napi egyszeri lopinavir/ritonavirral kezelt gyermekek között magasabb (12%) volt azoknak az aránya, akiknél > 50 kópia/ml virális rebound igazolódott a 48 hetes követés alatt, mint a napi kétszeri lopinavir/ritonavirral kezelt gyermekek között (8%, p = 0,19), főként a napi egyszeri adagolású csoportban lévő alacsonyabb adherencia következtében. A napi kétszeri adagolás előnyös hatásossági adatait megerősítették a farmakokinetikai paraméterek különbségei is, jelentősen előnyösebbnek mutatva a napi kétszeri kezelést (lásd 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lopinavir ritonavirral való együttes alkalmazásának farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt önkéntesekben és HIV-fertőzött betegekben vizsgálták. A két csoport között jelentős eltéréseket nem figyeltek meg. A lopinavir szinte teljesen a CYP3A-n keresztül metabolizálódik. A ritonavir gátolja a lopinavir metabolizmusát, ezáltal növeli a lopinavir plazma szintjeit. Azokban a vizsgálatokban, melyekben a Kaletra dózisa napi kétszer 400/100 mg volt a lopinavir átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú plazma koncentrációja 15-20-szor magasabb volt mint a ritonavir koncentrációja HIV-fertőzött betegek esetén. A ritonavir plazmaszintek értéke kisebb, mint azon betegek ritonavir plazmakoncentráció értékének 7%-a, akik 600 mg ritonavirt kaptak naponta két alkalommal. A lopinavir *in vitro* EC₅₀ értéke megközelítőleg 10-szer alacsonyabb, mint a ritonavir ezen értéke, ezért a Kaletra vírusellenes hatása a lopinavirnak tudható be.

Felszívódás

Többszöri adagot alkalmazva, napi kétszer 400/100 mg 2 héten keresztül, diétás megszorítások nélkül a bevétel után kb. 4 órával a lopinavir C_{max} 12,3 ± 5,4 µg/ml értékét eredményezte. A legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú koncentráció a reggeli adag előtt 8,1 ± 5,7 µg/ml volt. A lopinavir AUC-átlagértéke egy 12 órás adagolási intervallum alatt 113,2 ± 60,5 µg•h/ml volt. A lopinavir abszolút biohasznosulását ritonavirral történő együttadás esetén embereknél nem vizsgálták.

A táplálék hatásai az orális felszívódásra

A Kaletra tabletták egyszeri 400/100 mg adagjának alkalmazása során nem észleltek jelentős változást a C_{max} és AUC_{inf} értékekben táplálékfelvétel mellett (magas zsírbevétel, 872 kcal, 56%-a zsírból) az üres gyomorra történt bevételhez képest. Így a Kaletra tablettát be lehet venni táplálékkal vagy attól függetlenül is. A Kaletra tabletták farmakokinetikai tulajdonságai kisebb változékonyságot mutatnak minden táplálkozási körülmény között a Kaletra lágy kapszulához képest.

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a lopinavir kb. 98 – 99%-ban kötődik a szérum proteinekhez. A lopinavir, mind az alfa-1-acid glikoproteinhez (AAG), mind az albuminhoz kötődik, azonban az AAG-hez nagyobb az affinitása. Dinamikus egyensúlyi állapotban a lopinavir proteinkötődése változatlan marad a naponta kétszer 400/100 mg Kaletra alkalmazását követően megfigyelt koncentráció-tartományon belül. Az egészségesek és a HIV-pozitív betegek között a fehérjekötés mértéke hasonló.

Biotranszformáció

Humán májmikroszómákon végzett *in vitro* kísérletek szerint a lopinavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. Jelentős mértékben metabolizálódik a máj citokróm P450 rendszerén keresztül, majdnem kizárólag a CYP3A izoenzim által. A ritonavir erős CYP3A inhibitor, amely gátolja a lopinavir metabolizmusát és ezért növeli a lopinavir plazmaszintjeit. Emberekben végzett ¹⁴C-lopinavir vizsgálat kimutatta, hogy egy 400/100 mg Kaletra adagot követően a plazma radioaktivitásának 89%-a változatlan hatóanyagként tulajdonítható. Emberben legalább 13 lopinavir oxidatív metabolitot azonosítottak. A 4-oxo és 4-hidroximetabolit epimerek a jelentősebb vírusellenes hatással rendelkező metabolitok, de ezek a teljes plazma radioaktivitás csak egészen kis részéért felelősek. A ritonavir indukálja a metabolikus enzimeket, ennek eredményeképpen indukálja a saját, és valószínűleg a lopinavir metabolizmusát. Az adagolás előtti lopinavir koncentrációk a többszörös adagolás során idővel csökkennek és kb. 10 nap - 2 hét után stabilizálódnak.

Elimináció

400/100 mg ¹⁴C-lopinavir/ritonavir adagot követően a ¹⁴C-lopinavir kb. 10,4 ± 2,3%-a, ill. 82,6 ± 2,5%-a található a vizeletben, ill. a székletben, a megadott sorrendben. A beadott lopinavir változatlan formában kb. 2,2%, ill. 19,8%-ban volt kimutatható a vizeletben, ill. a székletben. Többszörös adagolás után, az adag kevesebb, mint 3%-a választódott ki a vizeletben változatlan formában. Tényleges (max.-tól a min.-ig) felezési ideje egy 12 órás adagolási intervallum alatt átlagosan 5-6 óra és a lopinavir látszólagos orális clearance-e (CL/F) 6-7 l/h.

Napi egyszeri adagolás: a napi egyszeri adagolású Kaletra farmakokinetikáját antiretrovirális kezelést még nem kapott, HIV-fertőzött betegek esetén értékelték. A Kaletra 800/200 mg-ot egy napi egyszeri adagolási rezsim részeként 200 mg emtricitabinnel és 300 mg tenofovir DF-fel kombinációban adták. A napi egyszeri 800/200 mg Kaletra többszöri adagja 2 héten át, étkezési megszorítás nélkül adva (n = 16) 14,8 ± 3,5 µg/ml-es átlagos ± SD lopinavir plazma csúcskoncentrációt (C_{max}) idézett elő, ami megközelítőleg 6 órával az adagolás után alakult ki. A reggeli adag előtt dinamikus egyensúlyi átlagos minimális koncentráció 5,5 ± 5,4 µg/ml volt. A 24-órás adagolási intervallum alatt a lopinavir AUC átlagosan 206,5 ± 89,7 µg·h/ml volt.

A napi egyszeri adagolás a napi kétszeri adagolású rezsimhez viszonyítva a C_{min}/C_{trough} érték kb. 50%-os csökkenésével járt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek

2 éven aluli gyermekek esetében korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat áll rendelkezésre. A Kaletra belsőleges oldat farmakokinetikáját összesen 53, hat hónap és 12 év közötti gyermekek vizsgálták, napi kétszer 300/75 mg/m² és napi kétszer 230/57,5 mg/m² dózis esetén. Nevirapin (n = 12) nélkül a Kaletra belsőleges oldat napi kétszer 230/57,5 mg/m² adagolása után a lopinavir dinamikus egyensúlyi állapotú AUC, C_{max} és C_{min} átlagos értékei 72,6 ± 31,1 µg·h/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml, ill. 3,4 + 2,1 µg/ml voltak, Kaletra napi kétszer 300/75 mg/m² dózisban nevirapinnal (n = 12) történt együttes alkalmazása után ezek az értékek 85,8 ± 36,9 µg·h/ml, 10,0 ± 3,3, ill. 3,6 ± 3,5 µg/ml voltak. A napi kétszer 230/57,5 mg/m² alkalmazása nevirapin nélkül és a 300/75 mg/m² nevirapinnal együtt hasonló plazmakoncentrációkat eredményezett, mint a napi kétszer 400/100 mg adása nevirapin nélkül felnőtt betegek esetében.

Nem, rassz és életkor

A Kaletra farmakokinetikáját idősebb betegeknél nem tanulmányozták. Felnőtt betegek esetében nem figyeltek meg kortól vagy nemtől függő farmakokinetikai eltéréseket. Rassztól függő farmakokinetikai eltéréseket nem állapítottak meg.

Terhesség és postpartum

Egy nyílt farmakokinetikai vizsgálatban 12 HIV-fertőzött terhes nőt vizsgáltak, akik még nem töltötték be a 20. gesztációs hetet, és kombinációs antiretrovirális terápiában részesültek. Kezdetben 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavirt kaptak (két 200/50 mg tabletta) naponta kétszer, a 30. gesztációs hétig. A 30. gesztációs héten a dózist 500/125 mg-ra emelték (két 200/50 mg tabletta plusz egy 100/25 mg tabletta) naponta kétszer, a szülést követő 2 hétig. A lopinavir plazmakoncentrációját négy 12 órás periódusban mérték a második trimeszterben (20–24 gesztációs hét), a harmadik trimeszterben a dózis emelés előtt (30. gesztációs hét), a harmadik trimeszterben a dózisémelés után (32. gesztációs hét) és a szülést követő 8. héten. A dózisémelés nem okozott szignifikáns emelkedést a lopinavir plazmakoncentrációjában.

Egy másik nyílt farmakokinetikai vizsgálatban 19 HIV-fertőzött terhes nő kapott a fogamzást megelőző időszaktól 400/100 mg lopinavir/ritonavirt naponta kétszer a kombinációs antiretrovirális terápia részeként. A lopinavir teljes és szabad plazmakoncentrációjának farmakokinetikai vizsgálatára vérminta sorozatokat gyűjtöttek 12 órás időintervallumokban a dózis adása előtt, a 2. és 3. trimeszterben, a szülésnél, és a 4-6 héten a szülést követően (azoknál a nőknél, akik a szülést követően folytatták a kezelést).

A 6. táblázat a HIV-1-fertőzött terhes nők farmakokinetikai adatait mutatja, akik napi kétszer 400/100 mg lopinavir/ritonavirt kaptak (lásd 4.2 pont).

6. táblázat

A lopinavir átlag (%CV) dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei HIV fertőzött terhes nőknél			
Farmakokinetikai paraméter	2. trimeszter n = 17*	3. trimeszter n = 23	Postpartum 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 _{dózis adás előtt} µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 C _{max}			
** n = 16 C _{dózis adás előtt}			

Veseelégtelenség

A gyógyszer farmakokinetikáját nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél; azonban, mivel a lopinavir vese clearance-e elhanyagolható, így a teljes testfelületre számított clearance csökkenése veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem várható.

Májelégtelenség

Enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő HIV fertőzött betegeken a lopinavir farmakokinetikai paramétereit hasonlították össze normál májfunkciójú HIV fertőzött betegekével többdózisú vizsgálatban naponta kétszer alkalmazott 400/100 mg lopinavir/ritonavir adásakor. A lopinavir összkoncentráció mérsékelt, megközelítőleg 30%-os emelkedését észlelték, amelynek klinikai következménye nem várható (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Rágcsálókön és kutyákon végzett ismételt adagú toxicitási vizsgálatokban a máj, a vese, a pajzsmirigy, a lép és a keringő vörösvérsejtek bizonyultak célszervnek. A májváltozások fokális degenerációval járó sejtduzzanatra utaltak. Bár a fenti változásokat okozó gyógyszer-expozíció hasonló vagy kisebb volt, mint a humán klinikai expozíció, az állatoknál alkalmazott adag több, mint 6-szor volt magasabb, mint az ajánlott klinikai dózis. Enyhe renalis tubuláris degenerációt csak egereknél figyeltek meg, az

ajánlott humán expozíció több mint kétszeresénél. Patkányok és kutyák veséin nem voltak elváltozások. A csökkent szérumban tiroxinszint megnövelte a TSH termelést, ami follicularis sejt hipertrófiát okozott a patkányok pajzsmirigyében. Ezek az elváltozások reverzibilisek voltak az adagolás megszüntetésével. Egereknél és kutyáknál nem fordultak elő. Coombs-negatív anisocytosis és poikilocytosis figyeltek meg patkányoknál, azonban egereknél és kutyáknál nem. Histiocytosisal járó lépmegnagyobbodást figyeltek meg patkányoknál, de más fajoknál nem. A szérumban koleszterinszint megemelkedett rágcsálókban, de a kutyáknál nem, míg a trigliceridszintek csak az egereknél emelkedtek meg.

In vitro vizsgálatokban, klónozott humán cardialis kálium csatornák (HERG) 30%-a gátlódott a legmagasabb vizsgált koncentrációban alkalmazott lopinavir/ritonavir hatására. Ez a koncentráció az emberi használatra javasolt legmagasabb terápiás dózissal elért teljes, illetve szabad plazma csúcskoncentráció 7-szeresének, illetve 15-szörösének felel meg. Ellenben, kutyából származó cardialis Purkinje rostokban a lopinavir/ritonavir hasonló koncentrációi nem okoztak repolarizációs zavart. Lopinavir/ritonavir alacsonyabb koncentrációi nem okoztak jelentős káliumáramlási (HERG) blokádot. Szöveti disztribúciót vizsgáló patkány kísérletek alapján úgy tűnik, a hatóanyag nem marad vissza jelentős mértékben a cardialis szövetben, a szívben mérhető 72 órás AUC-érték hozzávetőlegesen 50%-kal volt alacsonyabb, mint a plazmában mérhető AUC. Ennek alapján feltételezhető, hogy a cardialis lopinavir koncentrációk szignifikánsan nem magasabbak, mint a plazmakoncentrációk.

Kutyáknál megfigyeltek kiemelkedő U hullámokat az EKG-n, amelyek megnyúlt PR-intervallummal és bradycardiával társultak. Ezeket a tüneteket feltételezhetően elektrolitzavarok okozták.

Ezen preklinikai vizsgálati eredmények klinikai jelentősége nem ismert, azonban a gyógyszer potenciális szívhatása emberben nem zárható ki (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Patkányoknál magzati toxicitást (vetélés, csökkent magzati életképesség, csökkent magzati testtömeg, csontvázváltozások megnövekedett gyakorisága) és születés utáni fejlődési toxicitást (a kölykök csökkent túlélése) figyeltek meg az anyára nézve toxikus adagok mellett. Az anyapatkányok szisztémás lopinavir/ritonavir expozíciója és a fejlődési toxicitást okozó dózisok alacsonyabbak voltak, mint a terápiás humán expozíció.

A lopinavir/ritonavir egerekkel végzett, hosszú távú karcinogénitási vizsgálatai a májtumorok nem genotoxikus, mitogén indukcióját tárták fel, általánosságban véve ezek kevésbé relevánsak a humán kockázat tekintetében.

Patkányokon végzett karcinogénitási vizsgálatok nem tártak fel tumorkeltő elváltozásokat. A lopinavir/ritonavir nem mutatkozott mutagénnek és clastogénnek egy sor *in vitro* és *in vivo* vizsgálat során, beleértve az Ames bakteriális reverz mutációs tesztet, az egér lymphoma vizsgálatot, az egér mikronucleus tesztet, és kromoszóma rendellenességek vizsgálatát humán lymphocytákban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta tartalma:

Kopovidon

Szorbitán-laurát

Vizmentes kolloid szilícium-dioxid

Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat:

Hipromellóz

Titán-dioxid

Makrogol 400 (polietilén-glikol 400)

Hidroxipropilcellulóz

Talkum
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Makrogol 3350 (polietilénglikol 3350)
Vörös vas-oxid E172
Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Tartályban: 4 év.

Buboréksomagolásban: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály propilén kupakkal lazárva. Egy tartály 120 tablettát tartalmaz.

Két kiszerelésben kapható:

- 1 db, 120 tablettát tartalmazó tartály
- gyűjtőcsomagolás: 360 (3 tartályban egyenként 120) filmtabletta

Buboréksomagolás – polivinil-klorid (PVC) buboréksomagolás fluoropolimer buborékfóliával lezárva

Kétféle kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba:

- 120 filmtablettát tartalmazó doboz
- gyűjtőcsomagolás: 120 (3 dobozban egyenként 40) filmtabletta

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. március 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. március 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra 100 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg lopinavirt tartalmaz filmtablettánként, 25 mg ritonavirral, mint farmakokinetikai hatásnövelővel.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Halványrózsaszín, mélynyomásos Abbott cégjelzéssel és „AC” jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kaletra más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt adva, humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 2 évesnél idősebb gyermekek kezelésére javallott.

A Kaletra-kezelést proteáz-inhibitorral már kezelt HIV-1-fertőzött betegek esetében az egyéni vírusrezisztencia-teszt és az előzetesen használt gyógyszerek ismerete alapján kell választani (lásd 4.4 pont és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kaletra-t csak HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosok írhatják fel.

A Kaletra filmtablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, széttörni vagy összetörni.

Adagolás

Felnőttek és serdülők

A Kaletra filmtabletta standard ajánlott adagja 400/100 mg (két 200/50 mg-os) tablettát naponta kétszer, táplálékkal vagy attól függetlenül bevéve. Felnőtt betegeknél, azokban az esetekben, amikor a beteg kezelése érdekében a napi egyszeri adagolást tartják fontosnak, a Kaletra tablettát naponta egyszer, 800/200 mg-os adagban (négy, 200/50 mg-os tablettát), étkezéssel együtt vagy anélkül. A napi egyszeri adagolást csak azokra a felnőtt betegekre szabad korlátozni, akiknél csak nagyon kevés proteáz-inhibitorral (PI) összefüggő mutáció (azaz a klinikai vizsgálati eredményekkel összhangban kevesebb mint 3 PI-mutáció, a populáció teljes jellemzését lásd az 5.1 pontban) figyelhető meg és számításba kell venni egy alacsonyabb szintű virológiai szuppresszió fenntartásának kockázatát (lásd 5.1 pont) és a hasmenés magasabb kockázatát (lásd 4.8 pont), mint az ajánlott, standard, napi kétszeri adagolás esetén. Nyelési nehézséggel küzdő betegek számára belsőleges oldat alkalmazható. Adagolási útmutatásért tanulmányozza át a Kaletra belsőleges oldat Alkalmazási előírását.

Gyermekek (2 éves és idősebb életkor)

Legalább 40 kg testtömegű, illetve 1,4 m² feletti testfelületű* gyermekek esetében a Kaletra tablettát felnőtt adagja (400/100 mg kétszer naponta) alkalmazható. 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű vagy 0,5 - 1,4 m² közötti testfelületű és a tabletták lenyelésére képes gyermekek esetében a lentebb megadott, adagolási irányelveket tartalmazó táblázatokat kell figyelembe venni. A tablettákat lenyelni

képtelen gyermekek esetében kérjük, tekintse át a Kaletra belsőleges oldat Alkalmazási előírását. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a Kaletra nem adható napi egyszeri adagolással gyermekeknek (lásd 5.1 pont).

A Kaletra 100/25 mg tabletták rendelése előtt fel kell mérni, hogy a csecsemők-, illetve a kisgyerekek képesek-e egészben lenyelni a tablettát. Amennyiben a gyermek nem képes megbízható módon lenyelni a Kaletra tablettát, ez esetben a Kaletra belsőleges oldat gyógyszerformát kell rendelni.

Az alábbi táblázat a Kaletra 100/25 mg tablettára vonatkozó adagolási irányelveket tartalmazza a testtömeg és a testfelület alapján.

Gyermekgyógyászati adagolási irányelvek efavirenz vagy nevirapin együttadása nélkül*		
Testtömeg (kg)	Testfelület (m ²)	A 100 mg/25 mg tabletták ajánlott száma, naponta kétszer
15–25	≥ 0,5 – < 0,9	2 tablettá (200 mg/50 mg)
> 25–35	≥ 0,9 – < 1,4	3 tablettá (300 mg/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tablettá (400 mg/100 mg)

*a testtömeg alapján történő adagolási javaslat korlátozott adatokon alapszik

Ha a beteg számára kényelmesebb, a Kaletra 200/50 mg filmtabletta monoterápiás vagy a Kaletra 100/25 mg filmtablettával történő kombinált alkalmazás is mérlegelhető az ajánlott dózis elérésére.

* A testfelület a következő egyenlet alapján számítható ki:

$$\text{Testfelület (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{magasság (cm)} \times \text{testtömeg (kg)}) / 3600}$$

2 évesnél fiatalabb gyermekek

A Kaletra biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Egyidejűleg alkalmazott terápia: efavirenz vagy nevirapin

Az alábbi táblázat a Kaletra 100/25 mg tablettára vonatkozó adagolási irányelveket tartalmazza a testfelület alapján olyan gyermekek számára, akik kombinált kezelésként efavirenzt vagy nevirapint is kapnak.

Gyermekgyógyászati adagolási irányelvek efavirenzel vagy nevirapinnal való egyidejű kezelés esetén	
Testfelület (m ²)	A 100 mg/25 mg tabletták ajánlott száma, naponta kétszer
≥ 0,5 - < 0,8	2 tablettá (200 mg/50 mg)
≥ 0,8 - < 1,2	3 tablettá (300 mg/75 mg)
≥ 1,2	4 tablettá (400 mg/100 mg)

Ha a beteg számára kényelmesebb, a Kaletra 200/50 mg filmtabletta monoterápia vagy a Kaletra 100/25 mg filmtablettával történő kombinált alkalmazás is mérlegelhető az ajánlott dózis elérésére.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a lopinavir expozíciójában körülbelül 30%-os emelkedést észleltek, amelynek azonban várhatóan nincs klinikai jelentősége (lásd 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazással kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. A Kaletra-t ezen betegek kezelésére tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Mivel a lopinavir és a ritonavir renális clearance-e elhanyagolható, ezért a beszűkült veseműködésű betegeknek nem várható emelkedett plazmakoncentrációk. Mivel a lopinavir és a ritonavir fehérjekötődése erős, nem valószínű, hogy a haemodialysis vagy a peritonealis dialysis jelentős mértékben eltávolítaná azokat.

Terhesség és postpartum

- A lopinavir/ritonavir dózisát nem szükséges terhesség során és szülést követően módosítani
- A lopinavir/ritonavir napi egyszeri adagolása nem ajánlott terhes nőknek a farmakokinetikai és klinikai adatok hiánya miatt

Az alkalmazás módja

A Kaletra filmtablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, széttörni vagy összetörni. A Kaletra tabletták étkezéstől függetlenül szedhetők.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében.

A Kaletra lopinavirt és ritonavirt tartalmaz, mindkét hatóanyag a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A Kaletra em adható együtt olyan gyógyszerekkel, melyek clearance-e erősen CYP3A-függő, és amelyek esetében a megnövekedett plazmakoncentrációk súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatásokat okoznak. E hatóanyagok a következők:

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
Gyógyszerek, melyek szintje egyidejű alkalmazáskor magasabb lesz		
Alfa ₁ -adrenoreceptor antagonisták	Alfuzozin	Az alfuzozin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami súlyos hypotensiót eredményezhet. Az alfuzozin együttes adása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Antianginás szerek	Ranolazin	A ranolazin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
Antiarrhythmias szerek	Amiodaron, dronedaron	Az amiodaron és a dronedaron plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért a ritmuszavarok és egyéb súlyos mellékhatások kockázata megnő (lásd 4.5 pont).
Antibiotikum	Fuzidinsav	A fuzidinsav plazmakoncentrációja magasabb lesz. Bőrgyógyászati fertőzések esetén a fuzidinsav egyidejű adása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Daganatellenes szerek	Neratinib	A megemelkedett neratinib plazmakoncentráció növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont)
	Venetoklax	Megnő a venetoklax plazmakoncentrációja. Fokozódik a tumorlízis szindróma kockázata az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás fázisában (lásd 4.5 pont).

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
Köszvényellenes szerek	Kolchicin	A kolchicin plazmakoncentrációja magasabb lesz. Vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél előfordulhatnak súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Antihisztaminok	Asztemizol, terfenadin	Az asztemizol és a terfenadin plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ezek a készítmények fokozzák a súlyos ritmuszavarok kockázatát (lásd 4.5 pont).
Antipszichotikumok / Neuroleptikumok	Lurazidon	A lurazidon plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Pimozid	A pimozid plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ez a készítmény fokozza súlyos vérképzőszervi rendellenességek vagy egyéb, súlyos mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Kvetiapin	Megnövekedett kvetiapin plazmakoncentráció, ami kómához vezethet. A kvetiapin egyidejű adása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Ergot alkaloidok	Dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin	Az ergotszármazékok plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami akut ergot-intoxikációhoz, ezen belül vasospasmushoz és ischaemiahoz vezethet (lásd 4.5 pont).
Gasztrointesztinális motilitást fokozó anyagok	Ciszaprid	A ciszaprid plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ez a készítmény növeli a súlyos ritmuszavarok kockázatát (lásd 4.5 pont).
Hepatitis C vírusra direkt ható antivirális szerek	Elbasvir/grazoprevir	Növekszik az alanin-transzamináz- (ALT-) szint emelkedésének kockázata (lásd 4.5 pont).
	Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir daszabuvirral vagy anélkül	A paritaprevir plazmakoncentrációja magasabb lesz, ezáltal fokozódik az alanin transzamináz- (ALT-) szint emelkedésének kockázata (lásd 4.5 pont).
Lipidszint-módosító szerek		
HMG-CoA-reduktáz-gátlók	Lovasztatin, szimvasztatin	A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ezért megnő a myopathia, beleértve a rhabdomyolysis kockázata (lásd 4.5 pont).
Mikroszomális triglicerid transzfer fehérje- (MTTP) inhibitor	Lomitapid	Megnő a lomitapid plazmakoncentrációja (lásd 4.5 pont).

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
Foszfodiészteráz-(PDE5) gátlók	Avanafil	Megnövekedett avanafil plazmakoncentráció (lásd 4.4 és 4.5 pont).
	Szildenafil	Ellenjavallt, ha csak pulmonális artériás hipertónia (PAH) kezelésére alkalmazzák. A sildenafil plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért nagyobb valószínűséggel alakulhat ki sildenafil alkalmazásával kapcsolatos nemkívánatos esemény (beleértve a hypotoniát és az ájulást). Lásd a 4.4 és 4.5 pontot a sildenafil egyidejű alkalmazásáról erektilis dysfunctióban szenvedő betegeknél.
	Vardenafil	A vardenafil plazmakoncentrációja magasabb lesz (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Szedatívumok, altatószerek	Orális midazolám, triazolám	Az orális midazolám és triazolám plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ezek a készítmények a nagyfokú szedáció és a légzésdepresszió kockázatát fokozzák. A parenteralisan alkalmazott midazolám egyéb veszélyével kapcsolatban lásd a 4.5 pontot.
Lopinavir/ritonavir gyógyszerek szintje alacsonyabb lesz		
Gyógynövények	Orbánfű	A közönséges orbánfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövénykészítmények a lopinavir- és a ritonavir-plazmakoncentráció csökkenésének és a klinikai hatásosságuk csökkenésének kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Egyéb betegségben szenvedő betegek

Májkárosodás

A Kaletra hatékonyságát és biztonságosságát nem vizsgálták súlyos májbetegségben szenvedőkben. A Kaletra használata súlyos májelégtelenségben ellenjavallott (lásd 4.3 pont). Krónikus hepatitis B- és C-vírus-fertőzésben szenvedő és kombinált retrovirális kezelésben részesülő betegeknél nagyobb a súlyos és potenciálisan halálos hepaticus mellékhatások előfordulásának kockázata. Egyidejűleg alkalmazott hepatitis B vagy C elleni antivirális kezelés esetén kérjük olvassa el e készítmények Alkalmazási előírásait.

Régebb óta fennálló májkárosodásban (beleértve a krónikus hepatitist is) szenvedő betegek kombinált antiretrovirális kezelése alatt nagyobb gyakorisággal fordulhatnak elő májfunkciós rendellenességek, ezért a szokásos gyakorlatnak megfelelően ezen esetekben a májfunkció ellenőrzése szükséges. Ha ezen betegek májfunkciójának rosszabbodását tapasztaljuk, a kezelés megszakítása vagy végleges felfüggesztése megfontolandó.

A más antiretrovirális szerekkel együtt adott lopinavir/ritonavir elkezdése után már 7 nappal a transzaminázszint bilirubinszint emelkedésével vagy anélkül járó emelkedéséről számoltak be a kizárólag HIV-1 vírussal fertőzötteknél, és postexpozíciós profilaxis céljából kezelt személyeknél. Néhány esetben a májműködési zavar súlyos volt.

A lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése előtt megfelelő laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni, és a kezelés ideje alatt szoros monitorozást kell folytatni.

Vesekárosodás

Mivel a lopinavir és a ritonavir vese clearance-e jelentéktelen, vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a plazmakoncentráció megemelkedése nem várható. A lopinavir és ritonavir erősen kötődik a proteinekhez, ezért nem valószínű, hogy jelentős mennyiségben eltávolítható hemo- vagy peritoneális dialízissel.

Hemofília

Proteáz-inhibitorokkal kezelt, A és B típusú hemofiliában szenvedő betegek esetében a vérzés fokozódásáról, többek között spontán bőrhaematomákról és haemarthrosokról számoltak be. Egyes betegek esetében további VIII-as faktor adására került sor. A jelentett esetek több, mint felében a proteáz-inhibitorokkal való kezelést tovább folytatták vagy a kezelés megszakítása után újrakezdték. A proteázgátló-kezelés és a fenti jelenségek között ok-okozati kapcsolatot állapítottak meg, noha a hatásmechanizmust nem sikerült tisztázni. A hemofiliás betegek figyelmét ezért fel kell hívni a fokozott vérzés lehetőségére.

Pancreatitis

Kaletra-t szedő betegek körében pancreatitis előfordulásról számoltak be, beleértve azokat is, akiknél hypertriglycerideamia alakult ki. Az esetek többségében a betegek kórelőzményében előfordult pancreatitis és/vagy egyéb, pancreatitissel összefüggésbe hozható gyógyszeres kezelés. A jelentős trigliceridszint-emelkedés a pancreatitis kialakulásának kockázati tényezője. Előrehaladott HIV betegségben szenvedőknél fennállhat a nagy trigliceridszint és a pancreatitis kialakulásának kockázata. Pancreatitis-szel akkor kell számolni, ha a klinikai tünetek (émelygés, hányás, hasi fájdalom) vagy a laboratóriumi értékek eltérései (mint pl. megnövekedett szérum lipáz- vagy amiláz-értékek) pancreatitis lehetőségére utalnak. Ilyen jelek vagy tünetek esetén a betegeket ki kell vizsgálni és amennyiben a pancreatitis diagnózisa igazolódott, a terápiát fel kell függeszteni (lásd 4.8 pont).

Immunrekonstitúciós gyulladós szindróma

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretroviális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladós reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladós tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Az immunrekonstitúciós szindróma keretében autoimmun betegségek (például Graves-kór és autoimmun hepatitis) kialakulásáról is beszámoltak, mindazonáltal a betegség kialakulásáig eltelt idő jelentések szerint eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

PR-távolság megnyúlása

A lopinavir/ritonavir szedése során néhány egészséges felnőtt egyénél a PR-távolság csekély, tünetmentes megnyúlását mutatták ki. Strukturális szívbetegségben és korábbról fennálló ingervezetési-zavarban szenvedő, illetve a PR-távolságot ismert módon megnyújtó gyógyszereket (mint pl. verapamil vagy atazanavirt) szedő, lopinavir/ritonavir-kezelés alatt álló betegek körében

ritkán II. és III. fokú atrioventricularis blokkot jelentettek. A Kaletra csak óvatosan alkalmazható ilyen betegeknel (lásd 5.1 pont).

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Gyógyszerkölcsonhatások

A Kaletra lopinavirt és ritonavirt tartalmaz. Mindkettő a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A Kaletra megemelheti azon gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyeket főként a CYP3A enzim metabolizál. Az együttesen alkalmazott gyógyszerek e plazmakoncentráció emelkedései a terápiás- és a mellékhatások fokozódásához vagy megnyúlásához vezethetnek (lásd 4.3 pont és 4.5 pont).

Az erős CYP3A4-inhibitorok, mint például a proteázgátlók, megnövelhetik a bedakvilin expozícióját, ami potenciálisan növelheti a bedakvilinnel összefüggő mellékhatások előfordulásának kockázatát. Ezért a bedakvilin és lopinavir/ritonavir együttes adását kerülni kell. Amennyiben azonban az együttes alkalmazás előnye felülmúlja a kezelés kockázatát, a bedakvilint és a lopinavir/ritonavirt körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.5 pont, valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).

A delamanid és egy erős CYP3A-inhibitor (pl. a lopinavir/ritonavir) együttes adása növelheti a delamanid metabolit expozícióját, amit összefüggésbe hoztak a QTc-szakasz megnyúlásával. Következésképpen, amennyiben a delamanid és a lopinavir/ritonavir együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG-monitorozás javasolt a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírását).

Életveszélyes és halálos gyógyszerkölcsonhatásokat jelentettek kolhicinnel és erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. ritonavir) kezelt betegeknel. A kolhicinnel történő együttadás ellenjavallt csökkent vese- és/vagy májfunkciójú betegeknel (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A Kaletra kombinációja:

- nem ajánlott taldalafillel, amit pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmaznak (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott riociguattal (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott vorapaxárral (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott fuzidinsavval osteoarticularis fertőzésekben (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott szalmeterollal (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott rivaroxabánnal (lásd 4.5 pont).

A Kaletra és az atorvasztatin kombinációja nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a biztonságosság gondos monitorozása mellett az atorvasztatin lehető legalacsonyabb dózisát kell alkalmazni. Óvatosság szükséges, ill. fontolóra kell venni a dózis csökkentését Kaletra és rozuvasztatin együttadásakor. Amennyiben HMG-CoA-reduktáz-inhibitorral történő kezelés javasolt, pravasztatin vagy fluvasztatin alkalmazása ajánlott (lásd 4.5 pont).

PDE5-inhibitorok

Különleges elővigyázatosság szükséges, ha a Kaletra-t kapó betegeknek szildenafilfil vagy taladalafil rendelnek az erectilis dysfunctio kezelésére. A Kaletra együttes alkalmazása ezen gyógyszerekkel az várhatóan jelentősen növeli azok koncentrációját, és olyan nemkívánatos eseményekkel jár, mint a hypotonia, az ájulás, a látászavarok és az elhúzódó erectio (lásd 4.5 pont). Az avanafil, vagy a vardenafil és a lopinavir/ritonavir együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A pulmonalis

arteriás hypertonia kezelésre rendelt szildenafil Kaletra-val történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Különös óvatosság szükséges Kaletra és egyéb, a QT-intervallum megnyúlását tudottan előidéző gyógyszerek (mint pl. klórfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin) együttes alkalmazása esetén. A készítmény megnövelheti az együttesen alkalmazott gyógyszerek koncentrációját, ezzel fokozhatja azok cardialis mellékhatásait. Kaletra-val folytatott preklinikai vizsgálatok során beszámoltak cardialis eseményekről, ezért a gyógyszer potenciális cardialis hatásait jelenleg nem lehet kizárni (lásd 4.8 pont és 5.3 pont).

A Kaletra rifampicinnal való együttes alkalmazása nem ajánlott. Rifampicint nem szabad a Kaletra-val együttesen alkalmazni, mivel az nagymértékben csökkentheti a lopinavir koncentrációját, melynek következtében jelentősen csökkenhet a lopinavir terápiás hatása. Megfelelő lopinavir/ritonavir expozíció érhető el, ha a Kaletra-t nagyobb dózisban alkalmazzák, de ez a máj- és a gastrointestinalis toxicitás nagyobb kockázatával szövődik. Ezért ezt az egyidejű alkalmazást kerülni kell, hacsak szigorúan szükségesnek nem ítélik (lásd 4.5 pont).

A Kaletra és a flutikazon, illetve egyéb, a CYP3A4-en metabolizálódó glükokortikoidok, mint pl. budenozid és triamcinolon, egyidejű alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroid hatásokból eredő kockázatokat, beleértve a Cushing szindrómát és a mellékvese-működés szuppresszióját (lásd 4.5 pont).

Egyéb

A Kaletra nem gyógyítja a HIV-fertőzést és az AIDS-t. A készítményt szedő betegeknél kialakulhatnak fertőzések vagy a HIV-hez társuló más betegségek és az AIDS.

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Kaletra lopinavirt és ritonavirt tartalmaz. *In vitro* mindkettő a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A Kaletra együttes alkalmazása elsődlegesen a CYP3A által metabolizálódó gyógyszerekkel megnövelheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami fokozhatja vagy megnyújthatja a terápiás- és a mellékhatásokat. Klinikailag alkalmazott koncentrációban a Kaletra nem gátolja a CYP2D6, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2E1, a CYP2B6 vagy a CYP1A2 izoenzimet (lásd 4.3 pont).

A Kaletra *in vivo* bizonyítottan indukálja saját metabolizmusát és megnöveli néhány, a citokróm P450 enzimek (köztük a CYP2C9 és a CYP2C19) által és glukuronidációval metabolizálódó gyógyszer biotranszformációját. Ez alacsonyabb plazmakoncentrációkat és az együttesen alkalmazott gyógyszereknél a hatékonyság potenciális csökkenését eredményezheti.

Azok a gyógyszerek, amelyek konkrétan a várható jelentős kölcsönhatások és a potenciálisan súlyos mellékhatások fellépése miatt ellenjavalltak, a 4.3 pontban kerültek felsorolásra.

A összes interakciós vizsgálatot, hacsak külön nem hívják fel a figyelmet ennek ellenkezőjére, a Kaletra lágy kapszulával végezték, melynél a lopinavir expozíciója 20%-kal alacsonyabb, mint a 200/50 mg tableta esetén.

Az egyes antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel való ismert és teoretikus kölcsönhatásokat az alábbi táblázat sorolja fel. A lista nem feltétlenül teljes, és nem feltétlenül tartalmaz minden információt. El kell olvasni az adott gyógyszerek alkalmazási előírását.

Interakciós táblázat

A Kaletra és a vele együtt alkalmazott gyógyszerek közti gyógyszerkölsönhatásokat az alábbi táblázat sorolja fel (az emelkedést a „↑”, a csökkenést a „↓”, míg azt, hogy nincs változás, a „↔” jelzi, a „QD” a naponta egyszer, a „BID” a naponta kétszer és a „TID” a naponta háromszor).

Ha másképpen nem kerül jelzésre, akkor az alább részletezett vizsgálatokat a lopinavir/ritonavir javasolt adagolásával végezték (azaz 400/100 mg, naponta kétszer).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C_{max}-ban és a C_{min}-ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Antiretrovirális szerek		
<i>Nukleozid/Nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)</i>		
Sztavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Abakavir, Zidovudin	Abakavir, Zidovudin: A lopinavir/ritonavir fokozott glükuronidációja következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	A csökkent abakavir- és zidovudin-koncentrációk klinikai jelentősége nem ismert.
Tenofovir-dizoproxil-fumarát (DF), 300 mg QD (245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges. A magasabb tenofovir-koncentrációk potenciálhatják a tenofovirral járó nemkívánatos eseményeket, köztük a vesebetegségeket.
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Efavirenzzel történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra tableta adagját naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (az önmagában adott naponta kétszer 400/100 mg-hoz viszonyítva)	A Kaletra-t - efavirenzzel együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Nevirapinnel történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra tableta adagját naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni. A Kaletra-t - nevirapinnel együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tabletta 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapszula 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (a CYP3A enzimek gátlása)	A Kaletra és a rilpivirin együttes adása megnöveli a rilpivirin plazmakoncentrációját, de dózismódosítás nem szükséges.
<i>HIV CCR 5 antagonisták</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% A lopinavir/ritonavir által okozott CYP3A-gátlás miatt	A maravirok dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni naponta kétszer 400/100 mg Kaletra egyidejű adása esetén.
<i>Integráz-inhibitorok</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Egyéb HIV-proteáz-inhibitorokkal (PI-k) történő egyidejű alkalmazás</i> A jelenleg érvényben lévő terápiás ajánlásoknak megfelelően a proteáz-inhibitorokkal végzett kettős terápia általában nem javasolt.		

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Fozamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) vagy Fozamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fozamprenavir: Az amprenavir koncentrációk jelentősen csökkennek.	Proteáz-inhibitorokat már kapott betegeknél a megemelt fozamprenavir (1400 mg BID) és Kaletra (533/133 mg BID) dózisok együttes alkalmazása a nemkívánatos gastrointestinalis események magasabb előfordulási gyakoriságát és a triglyceridek szintjének növekedését eredményezte, miközben a kombinációs rezsim nem növelte a virológiai hatásosságot, ha a fozamprenavir/ritonavir standard dózisaival hasonlították össze. Ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazása nem javasolt. A Kaletra-t – amprenavirral együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-szeres C _{max} : ↓ (az önmagában adott naponta háromszor 800 mg indinavirhoz viszonyítva) Lopinavir: ↔ (korábbi összehasonlításokhoz viszonyítva)	A hatásosság és a biztonságosság tekintetében ennek a kombinációnak a megfelelő dózisait nem állapították meg.
Szakinavir 1000 mg BID	Szakinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Ezeknek a gyógyszereknek az együttes alkalmazása nem javasolt.
<i>Savcsökkentő szerek</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Ranitidin (egyszeri 150 mg-os adag)	Ranitidin: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Alfa₁-adrenoreceptor gátlók</i>		
Alfuzozin	Alfuzozin: a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt az alfuzozin koncentrációja várhatóan megnő.	A Kaletra és az alfuzozin együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel megnő az alfuzozin adásával összefüggő toxicitás, beleértve a hypotensiot.
<i>Analgetikumok</i>		
Fentanil	Fentanil: a mellékhatások fokozott kockázata (légzésdepresszió, szedáció) a lopinavir/ritonavir CYP3A4 gátlása által okozott nagyobb plazma-koncentrációk miatt	A mellékhatások (különösen a légzésdepresszió, de a szedáció is) gondos monitorozása javasolt, ha a fentanil és a Kaletra egyidejű alkalmazására kerül sor.
<i>Antianginás szerek</i>		
Ranolazin	A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a ranolazin koncentrációja várhatóan megnő.	A Kaletra és ranolazin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: a lopinavir/ritonavir CYP3A4-gátló hatása miatt a plazmakoncentrációk növekedhetnek.	A Kaletra és amiodaron vagy dronedaron egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel az arrhythmias és egyéb súlyos mellékhatások kockázata fokozódhat.
Digoxin	Digoxin: A lopinavir/ritonavir P-glikoprotein gátlása következtében a plazmakoncentrációk növekedhetnek. Ahogy a P-gp-indukció kialakul, az emelkedett digoxin-szint idővel csökkenhet.	A Kaletra és digoxin egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság indokolt, és amennyiben rendelkezésre áll, a digoxin-koncentrációk terápiás gyógyszer-szint-monitorozása javasolt. Rendkívüli óvatosság szükséges, ha a Kaletra-t digoxint szedő betegeknek rendelik, mivel a ritonavir P-gp-re gyakorolt akut gátló hatása várhatóan jelentősen emeli a digoxin-szintet. A már Kaletra-t szedő betegeknél a digoxin elkezdése a digoxin-koncentrációknak a vártnál valószínűleg kisebb emelkedését eredményezi.
Bepiridil, szisztémás lidokain és kinidin	Bepiridil, szisztémás lidokain, kinidin A lopinavir/ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazáskor a koncentrációk nőhetnek.	Elővigyázatosság indokolt, és amennyiben rendelkezésre áll, a terápiás gyógyszer-koncentrációk monitorozása javasolt.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Antibiotikumok</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a klaritromicin-AUC közepes mértékű emelkedése várható.	A vesekárosodásban szenvedő betegeknel (kreatinin-clearance < 30 ml/min) mérlegelni kell a klaritromicin adagjának csökkentését (lásd 4.4 pont). Óvatosságnak kell lenni, ha a klaritromicint a Kaletra-val együtt károsodott máj- vagy veseműködésű betegeknek adják.
<i>Daganatellenes szerek és kinázgátlók</i>		
Abemaciklib	A ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	Az abemaciklib és a Kaletra együttes alkalmazását kerülni kell. Ha az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az abemaciklib Alkalmazási előírásában. Az abemaciklibbel összefüggő mellékhatásokat monitorozni kell.
Apalutamid	Az apalutamid közepes-erős CYP3A4-induktor, ennek következtében csökkenhet a lopinavir/ritonavir expozíciója. A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt az apalutamid szérumkoncentrációja emelkedhet.	A Kaletra csökkent expozíciója miatt megszűnhet a virológiai válasz. Ezenkívül az apalutamid és a Kaletra egyidejű alkalmazása a magasabb apalutamidszintek miatt súlyos mellékhatásokhoz – például görcsrohamokhoz – vezethet. A Kaletra apalutamiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt.
Afatinib (naponta kétszer 200 mg ritonavir)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ A növekedés nagysága a ritonavir alkalmazásának időzítésétől függ. A lopinavir/ritonavir BCRP- (emlő carcinoma rezisztencia fehérje/ABCG2) és akut P-gp-gátló hatása miatt.	A Kaletra afatinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az afatinib Alkalmazási előírásában. Az afatinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszereszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Ceritinib	A lopinavir/ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A Kaletra ceritinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd a ceritinib Alkalmazási előírásában. A ceritinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.
A legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. a dazatinib és a nilotinib, valamint a vinkrisztin és a vinblasztin	A legtöbb tirozinkináz-gátló, pl. a dazatinib és a nilotinib, valamint a vinkrisztin és a vinblasztin is: a fokozottabb mellékhatások kockázata a lopinavir/ritonavir CYP3A4 gátlása által okozott nagyobb szérum-koncentrációk miatt	E daganatellenes szerek toleranciára irányuló gondos monitorozása ajánlott.
Enkorafenib	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet.	A Kaletra-val történő egyidejű alkalmazásakor megnőhet az enkorafenib szérumkoncentrációja, ami növelheti a toxicitás kockázatát, beleértve a súlyos mellékhatások – például megnyúlt QT-intervallum – kockázatát is. Az enkorafenib és a Kaletra együttes alkalmazását kerülni kell. Ha úgy ítélik meg, hogy a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a Kaletra használata szükséges, az enkorafenib dózisát az együttadást megelőző dózis harmadára kell csökkenteni, és a betegeknél gondosan monitorozni kell a toxicitására utaló jeleket.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Fosztamatinib	Növekedik a fosztamatinib R406 metabolitjának expozíciója.	A fosztamatinib és a Kaletra egyidejű alkalmazása megemelheti a fosztamatinib R406 metabolitjának expozícióját, ami dóziszfüggő nemkívánatos eseményeket – például májtoxicitást, neutropeniát, hipertóniát vagy hasmenést – okozhat. Ha ilyen események fordulnak elő, a fosztamatinib alkalmazási előírásából tájékozódjon a dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlásokról.
Ibrutinib	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	Az ibrutinib és a Kaletra egyidejű alkalmazása megemelheti az ibrutinib szérumkoncentrációját, ami fokozhatja a toxicitást, köztük a tumorlízis szindróma kockázatát is. Az ibrutinib és a Kaletra egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a Kaletra-t feltétlenül alkalmazni kell, az ibrutinib dózisének csökkenteni kell a toxicitására utaló jeleket.
Neratinib	A ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet.	A neratinib és a Kaletra együttes alkalmazása ellenjavallt a lehetséges súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. májtoxicitás miatt (lásd 4.3 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Venetoklax	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	<p>A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt, amely a tumorlízis szindróma kockázatának növekedéséhez vezet az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás fázisában (lásd 4.3 pont és a venetoklax Alkalmazási előírása).</p> <p>Azoknál a betegeknél, akik túl vannak a dózisztitrálás fázisán és állandó napi venetoklax adagot kapnak, a venetoklax dózisének legalább 75%-kal csökkenteni kell, ha erős CYP3A gátlószerszel együtt alkalmazzák (az adagolási utasításokért lásd 4.3 pont és a venetoklax Alkalmazási előírása). A betegeknél szorosan monitorozni kell a venetoklax toxicitására utaló jeleket.</p>
<i>Antikoagulánsok</i>		
Warfarin	Warfarin: A lopinavir/ritonavir kombinációval történő együttes alkalmazáskor a CYP2C9-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Az INR (nemzetközi normalizált arány) ellenőrzése javasolt.
Rivaroxabán (naponta kétszer 600 mg ritonavir)	Rivaroxabán: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% A lopinavir/ritonavir által okozott CYP3A- és P-gp-gátlás miatt.	A rivaroxabán és a Kaletra együttes adása megemelheti a rivaroxabán szintjét, ami fokozhatja a vérzés kockázatát. A rivaroxabán alkalmazása nem javasolt egyidejűleg Kaletra-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).
Vorapaxár	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A vorapaxár és a Kaletra együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a vorapaxár Alkalmazási előírása).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Antikonvulzív szerek</i>		
Fenitoin	<p>Fenitoin: A dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk a lopinavir/ritonavir okozta CYP2C9- és CYP2C19- indukció következtében közepes mértékben csökkentek.</p> <p>Lopinavir: A fenitoin okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkennek.</p>	<p>A fenitoin Kaletra-val történő együttes alkalmazása esetén óvatosan kell eljárni.</p> <p>A Kaletrával történő együttes alkalmazás esetén a fenitoin-szintet monitorozni kell.</p> <p>Fenitoinnal történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra adagjának emelésére lehet szükség. A dózismódosítást a klinikai gyakorlatban nem értékelték.</p> <p>A Kaletra-t fenitoinnal együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.</p>
Karbamazepin és fenobarbitál	<p>Karbamazepin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentrációk növekedhetnek.</p> <p>Lopinavir: A koncentrációk a karbamazepin és fenobarbitál okozta CYP3A-indukció következtében csökkenhetnek.</p>	<p>A Kaletra karbamazepinnel vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges.</p> <p>A karbamazepin- és a fenobarbitál-szinteket a Kaletra-val történő együttes adás esetén monitorozni kell.</p> <p>Karbamazepinnel vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazás esetén a Kaletra adagjának emelésére lehet szükség. A dózismódosítást a klinikai gyakorlatban nem értékelték.</p> <p>A Kaletra-t - karbamazepinnel és fenobarbitállal együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni</p>

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Lamotrigin és valproát	Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 56% A lamotrigin glukuronidációjának indukciója miatt. Valproát: ↓	A betegeket szorosan ellenőrizni kell a csökkent valproinsav hatás miatt, ha a Kaletra-t együttesen alkalmazzák valproinsavval vagy valproáttal. <u>Kaletra-kezelést kezdő vagy abbahagyó betegek, akik egyidejűleg fenntartó dózisban lamotrigint szednek:</u> szükséges lehet a lamotrigin dózisának emelése a Kaletra megkezdésekor, illetve csökkentése a Kaletra abbahagyásakor, ezért a lamotrigin plazma koncentrációját monitorozni kell, különösen a Kaletra-kezelés megkezdése vagy abbahagyása előtt és további két hétig annak eldöntésére, hogy szükséges-e a lamotrigin dózismódosítása. <u>Kaletra-t szedő betegeknél, akiknél lamotrigint kezdenek alkalmazni:</u> valószínűleg nem szükséges a lamotrigin ajánlott dózistitrlásának módosítása.
<i>Antidepresszánsok és anxiolitikumok</i>		
Trazodon, egyszeri adag (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-szeres A trazodon és a ritonavir egyidejű adását követően nemkívánatos eseményként hányingert, szédülést, hypotóniát és ájulást észleltek.	Nem ismert, hogy a Kaletra a trazodon-expozíció hasonló emelkedését okozza-e. A kombinációt óvatosan kell alkalmazni, és mérlegelni kell alacsonyabb trazodon dózis alkalmazását.
<i>Gombaellenes szerek</i>		
Ketokonazol és itraconazol	Ketokonazol, itraconazol: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentrációk növekedhetnek.	A ketokonazol és itraconazol magas dózisa (> 200 mg/nap) nem ajánlottak.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
	<p>Az AUC-ben, C_{max}-ban és a C_{min}-ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%)</p> <p>A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa</p>	
Vorikonazol	Vorikonazol: A koncentrációk csökkenhetnek.	A vorikonazol és az alacsony dózisú ritonavir (100 mg BID), ahogy azt a Kaletra is tartalmazza, együttes adását kerülni kell, kivéve, ha a haszon/kockázat arány értékelése az adott betegnél indokolja a vorikonazol alkalmazását.
<i>Köszvény elleni szerek</i>		
Kolchicin – egyszeri adag (Ritonavir 200 mg BID)	Kolchicin: AUC: ↑ 3-szoros C _{max} : ↑ 1,8-szeres A ritonavir okozta P-gp- és/vagy CYP3A4-gátlás miatt.	A Kaletra és a kolchicin együttes alkalmazása ellenjavallt csökkent vese- és/vagy májműködésű betegeknél a kolchicin adásával összefüggő súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. neuromuskuláris toxicitás (beleértve a rhabdomyolysist) esetleges nagyobb valószínűsége miatt (lásd 4.3 és 4.4 pont). Normál vese- vagy májfunkciójú betegeknél a kolchicin adagjának csökkentése vagy a kolchicin-kezelés felfüggesztése javasolt a Kaletra-kezelés szükségessége esetén. Lásd a kolchicin Alkalmazási előírását.
<i>Antihisztaminok</i>		
Asztemizol, terfenadin	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A Kaletra és az asztemizol és terfenadin együttes adása ellenjavallt, mivel ezek a készítmények fokozhatják a súlyos ritmuszavarok kialakulásának kockázatát (lásd 4.5 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszeres szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Fertőzés elleni szerek</i>		
Fuzidinsav	Fuzidinsav: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a koncentrációja megnőhet.	A Kaletra és a fuzidinsav együttes adása ellenjavallt bőrgyógyászati indikációkban a fuzidinsav alkalmazásával összefüggő nemkívánatos események fokozott kockázata, különösen a rhabdomyolysis miatt (lásd 4.3 pont). Ha osteoarticularis fertőzésekben alkalmazzák, ahol az egyidejű adás elkerülhetetlen, különösen javasolt az izomeredetű nemkívánatos eseményekre irányuló szoros klinikai monitorozás (lásd 4.4 pont).
<i>Mycobacterium-ellenes szerek</i>		
Bedakvilin (egyszeri dózis) (Lopinavir/ritonavir 400 /100 mg BID, többszöri dózis)	Bedakvilin: AUC: ↑ 22 % C _{max} : ↔ A bedakvilin plazma-expozíciójára gyakorolt erőteljes hatás figyelhető meg a lopinavir/ritonavir hosszan tartó együttes alkalmazása során. CYP3A4 gátlás valószínűleg a lopinavir/ritonavir alkalmazás következménye.	A bedakvilin okozta nemkívánatos események kockázata miatt a bedakvilin és a Kaletra kombinált adását kerülni kell. Amennyiben az együttes alkalmazás haszna felülmúlja a kockázatot, a bedakvilint és a Kaletra-t körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400 /100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (delamanid aktív metabolit): AUC: ↑ 30% A DM-6705 expozícióra gyakorolt erőteljesebb hatás figyelhető meg a lopinavir/ritonavir hosszan tartó együttes alkalmazása során.	A DM-6705 összefüggésbe hozható a QTc szakasz megnyúlásának kockázatával, így amennyiben a delamanid és a Kaletra együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG monitorozás javasolt a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírása).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (az anyavegyület és az aktív 25-O-dezacetil metabolit): AUC: ↑ 5,7-szeres C _{max} : ↑ 3,5-szeres	A Kaletra és a rifabutin egyidejű alkalmazása esetén a rifabutin javasolt dózisa hetente háromszor 150 mg, meghatározott napokon (pl. hétfőn, szerdán és pénteken). A rifabutin-koncentráció várható növekedése miatt indokolt a rifabutinnal kapcsolatos mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis szorosabb ellenőrzése. Javasolt a rifabutin dózisének csökkenteni hetente kétszer 150 mg-ra a hét meghatározott napjain azoknál a betegeknél, akik a heti háromszor 150 mg-os dózist nem tolerálják. Szemelőtt kell tartani, hogy a heti kétszer 150 mg-os dózis nem feltétlenül biztosít optimális rifabutin koncentrációt, ami rifamicin-rezisztencia kockázatához és sikertelen kezeléshez vezethet. A Kaletra esetén dózis módosítására nincs szükség.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszerszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Rifampicin	Lopinavir: A rifampicin okozta CYP3A-indukció következtében a lopinavir-koncentrációk nagymértékű csökkenését lehet észlelni.	A Kaletra és a rifampicin egyidejű alkalmazása nem javasolt, mivel a lopinavir-koncentrációk csökkenése következtében jelentősen csökkenhet a lopinavir terápiás hatása. A rifampicin CYP 3A4-induktor hatásának kompenzálása érdekében a Kaletra adagjának naponta kétszer 400 mg/400 mg-ra (vagyis Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) történő módosítása megengedett. Ez a dózismódosítás azonban ALT/AST-emelkedéssel és a gastrointestinalis zavarok fokozódásával járhat. Ezért ezt a kombinációt kerülni kell, kivéve, ha azt feltétlenül szükségesnek tartják. Ha ennek a kombinációnak az alkalmazását elkerülhetetlennek ítélik, akkor a rifampicin mellett a Kaletra naponta kétszer 400 mg/400 mg-ra emelt adagját csak a biztonságosság és a terápiás gyógyszerszint szigorú ellenőrzése mellett lehet alkalmazni. A Kaletra adagját csak a rifampicin adásának megkezdését követően lehet megemelni (lásd 4.4 pont).
<i>Antipszichotikumok</i>		
Lurazidon	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lurazidon koncentrációja.	A lurazidonnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Pimozid	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a pimozid koncentrációja.	A Kaletra és a pimozid egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez a készítmény fokozhatja a súlyos hematológiai eltérések és egyéb súlyos mellékhatások kialakulásának kockázatát (lásd 4.3 pont).
Kvetiapin	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a kvetiapin koncentrációja.	A Kaletra és a kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatja a kvetiapinnal összefüggő toxicitást.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Benzodiazepinek</i>		
Midazolám	<i>Per os</i> midazolám: AUC: ↑ 13-szoros Parenterális midazolám: AUC: ↑ 4-szeres a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A Kaletra-t tilos <i>per os</i> midazolámmal együtt alkalmazni (lásd 4.3 pont), míg a Kaletra és a parenterális midazolám együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. Ha a Kaletra-t parenterális midazolámmal adják egyidejűleg, akkor azt intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között kell végezni, ami légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén lehetővé teszi a szoros klinikai megfigyelést és a megfelelő orvosi kezelést. Mérlegelni kell a midazolám dózisának módosítását, különösen akkor, ha több mint egy midazolám adagot adnak.
<i>Béta₂-receptor-agonista (hosszú hatású)</i>		
Szalmeterol	Szalmeterol: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a koncentrációja várhatóan megnő.	A két szer kombinációja a szalmeterol adásával összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események fokozott kockázatával járhat, így pl. QT-megnyúlással, palpitáció érzéssel és sinus tachycardiával. Ezért a szalmeterol együttes adása Kaletra-val nem javasolt (lásd 4.4 pont).
<i>Kalciumcsatorna-blokkolók</i>		
Felodipin, nifedipin és nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek.	Ezeknek a gyógyszereknek a Kaletra-val történő egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és a mellékhatások klinikai ellenőrzése javasolt.
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Dexametazon	Lopinavir: A dexametazon okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Ezeknek a gyógyszereknek a Kaletra-val történő egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és a mellékhatások klinikai ellenőrzése javasolt.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Inhalációs, injektható vagy intranazális flutikazon-propionát, budezonid, triamcinolon	Flutikazon propionát, 50 µg intranazálisan naponta négyszer: Plazmakoncentrációk ↑ Kortizol-szint ↓ 86%	Erőteljesebb hatások várhatók, ha a flutikazon-propionátot inhalálják. Szisztémás kortikoszteroid hatásokról, köztük Cushing-szindrómáról és mellékvese szuppresszióról számoltak be a ritonavirt és inhalált vagy intranasálisan alkalmazott flutikazon-propionátot kapó betegeknél. Ez a P450 3A útvonalon keresztül metabolizálódó egyéb kortikoszteroidoknál, például a budezonidnál és triamcinolonnál is felléphet. Ennek következtében a Kaletra és ezen glükokortikoidok egyidejű alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroid hatások kockázatát (lásd 4.4 pont). A lokális és a szisztémás hatások ellenőrzése mellett mérlegelni kell a glükokortikoidok dózisának csökkentését vagy egy olyan glükokortikoidra történő váltást, ami nem szubsztrátja a CYP3A4-nek (pl. beklometazon). Ezen kívül a glükokortikoidok megvonása esetén a progresszív dóziscsökkentést esetleg hosszabb időn keresztül kell végezni.
<i>Foszfodiészteráz- (PDE5) inhibitorok</i>		
Avanafil (600 mg ritonavir BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-szoros a CYP3A lopinavir/ritonavir okozta gátlása miatt	A Kaletra és az avanafil együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A4-gátlás következtében.	A pulmonalis artériás hipertónia kezelésében: A Kaletra és a szildenafil együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A Kaletra és a tadalafil egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Szildenafil	Szildenafil: AUC: ↑ 11-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	Erectilis diszfunkcióban: Ha a Kaletra-t kapó betegeknek szildenafil vagy tadalafilt rendelnek, akkor különös elővigyázatosság szükséges, valamint a nemkívánatos események között a hypotonia, az ájulás, a látászavar és a tartós erectio fokozott monitorozása (lásd 4.4 pont). Ha a Kaletra-val egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szildenafil dózisa 48 óra alatt semmilyen körülmények között nem haladhatja meg a 25 mg-ot, és a tadalafil adagja 72 óra alatt nem haladhatja meg a 10 mg-ot.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A vardenafil és a Kaletra együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Ergot-alkaloidok</i>		
Dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A Kaletra és az ergot alkaloidok egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel akut ergot-toxicitáshoz vezethet, beleértve a vasospaszt és az ischaemiát is (lásd 4.3 pont).
<i>Gastrointesztinális motilitást fokozó anyagok</i>		
Ciszaprid	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A Kaletra és a ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez a készítmény növelheti a súlyos ritmuszavar kialakulásának kockázatát (lásd 4.3 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszereszközre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>HCV-re direkt ható antivirális szerek</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-szoros C _{max} : ↑ 1,87-szoros C ₂₄ : ↑ 3,58-szoros Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-szoros C _{max} : ↑ 6,31-szoros C ₂₄ : ↑ 20,70-szoros (több mechanizmus kombinációja, beleértve a CYP3A-gátlást).	A Kaletra és az elbasvir/grazoprevir egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Glecaprevir/pibrentaszvir	A szérumkoncentráció emelkedhet a lopinavir/ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B-gátló hatása miatt.	A glecaprevir/pibrentaszvir és a Kaletra együttes alkalmazása nem ajánlott a megnövekedett glecaprevir expozícióval összefüggő ALT-szint emelkedés nagyobb kockázata miatt.
Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + daszabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitaszvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-szoros C _{max} : ↑ 2,04-szoros C _{trough} : ↑ 2,36-szoros (CYP3A/efflux transzporterek gátlása) Daszabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Egyidejű alkalmazása ellenjavallt. Napi 800/200 mg lopinavir/ritonavir kombinációt együtt adtak ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval daszabuvirral vagy anélkül. Az antivirális szerekre és a lopinavirre gyakorolt hatás hasonló volt a lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID adásakor megfigyelthez (lásd 4.3 pont).
Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitaszvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-szoros C _{max} : ↑ 4,76-szoros C _{trough} : ↑ 12,33-szoros (CYP3A/efflux transzporterek gátlása) Lopinavir: ↔	

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Szofoszbuvir/ velpataszvir/ voxilaprevir	A szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir szérumkoncentrációja megnövekedhet a lopinavir/ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B1/3-gátló hatása miatt. Azonban egyedül a voxilaprevir expozíció növekedése tekinthető klinikailag relevánsnak.	A Kaletra és a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
<i>HCV-proteáz-inhibitorok</i>		
Szimeprevir naponta 200 mg (100 mg ritonavir BID)	Szimeprevir: AUC: ↑ 7,2-szeres C _{max} : ↑ 4,7-szeres C _{min} : ↑ 14,4-szeres	A Kaletra és a szimeprevir egyidejű adása nem ajánlott.
<i>Gyógynövénykészítmények</i>		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Az orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítmények okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Az orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményeket tilos lopinavirrel és ritonavirrel kombinálni. Ha a beteg már orbáncfűvet szed, akkor az orbáncfű alkalmazását abba kell hagyni, és amennyiben lehetséges, a vírusszintet ellenőrizni kell. A lopinavir és a ritonavir szintje az orbáncfű abbahagyásakor növekedhet. A Kaletra dózisának módosítására lehet szükséges. Az induktor hatás az orbáncfű-kezelés abbahagyását követően legalább két hétig fennmaradhat (lásd 4.3 pont). Ezért a Kaletra alkalmazását az orbáncfű elhagyását követően 2 héttel lehet biztonságosan elkezdni.
<i>Immunszuppresszánsok</i>		
Ciklosporin, szirolimusz (rapamicin) és takrolimusz	Ciklosporin, szirolimusz (rapamicin), takrolimusz: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek.	Ezen gyógyszerek plazmaszintjének stabilizálódásáig a terápiás koncentrációk gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Lipidszintcsökkentők</i>		
Lovasztatin és szimvasztatin	Lovasztatin és szimvasztatin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a plazmakoncentrációk jelentősen növekednek.	Mivel a HMG-CoA reduktáz inhibitorok koncentrációjának növekedése myopathiát, köztük rhabdomyolysist is okozhat, ezért ezeknek a szereknek a Kaletra-val történő kombinálása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Lipidszint-módosító szerek</i>		
Lomitapid	A CYP3A4 inhibitorok növelik a lomitapid expozícióját, az erős inhibitorok körülbelül 27-szeresére növelik az expozíciót. A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lomitapid koncentrációja.	A Kaletra lomitapiddal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd a lomitapid Alkalmazási előírását) (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin	Atorvasztatin: AUC: ↑ 5,9-szeres C _{max} : ↑ 4,7-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A Kaletra atorvasztatinnal történő kombinálása nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a lehető legalacsonyabb atorvasztatin dózist kell alkalmazni, és a biztonságosságot gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Rozuvasztatin, 20 mg QD	Rozuvasztatin: AUC: ↑ 2-szeres C _{max} : ↑ 5-szörös Mivel a rozuvasztatint a CYP3A4 gyengén metabolizálja, ezért a plazmakoncentrációi emelkedését észlelték. Ennek az interakciónak a mechanizmusa eredhet a transzportfehérjék gátlásából.	A Kaletra és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazásakor óvatosan kell eljárni, és csökkentett dózisok adását kell mérlegelni (lásd 4.4 pont).
Fluvasztatin vagy pravasztatin	Fluvasztatin, pravasztatin: Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható. A pravasztatin nem metabolizálódik a CYP450-en. A fluvasztatin részben metabolizálódik a CYP2C9-en.	Ha egy HMG-CoA reduktáz inhibitorral végzett kezelés javallott, akkor fluvasztatin vagy pravasztatin alkalmazása javasolt.
<i>Opioidok</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Metadon	Metadon: ↓	A metadon plazmakoncentrációk monitorozása javasolt.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Kaletra-val való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinil-ösztadiol	Etinil-ösztadiol: ↓	A Kaletra és az etinil-ösztadiol tartalmú fogamzásgátlók egyidejű alkalmazása esetén (a fogamzásgátló formulájától függetlenül, pl. orális vagy tapasz), kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.
<i>Dohányzásról való leszokást segítő szerek</i>		
Bupropion	Bupropion és aktív metabolitja, a hidroxibupropion: AUC és C _{max} ↓ ~50% Ez a hatás a bupropion metabolizmus indukciójának lehet a következménye.	Amennyiben a Kaletra bupropionnal történő egyidejű alkalmazását elkerülhetetlennek ítélik, akkor azt a megfigyelt indukció ellenére a javasolt adag túllépése nélkül, a bupropion hatásosságának szoros klinikai ellenőrzése mellett kell végezni.
<i>Pajzsmirigyhormon-pótló terápia</i>		
Levotiroxin	A forgalomba hozatalt követően jelentettek eseteket a ritonavir tartalmú gyógyszerek és a levotiroxin között fellépő lehetséges interakcióról.	A levotiroxinnal kezelt betegeknél a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjét a lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése és/vagy befejezése után legalább az első hónapban monitorozni kell.
<i>Vasodilatatót okozó szerek</i>		
Boszentán	Lopinavir - ritonavir: A lopinavir/ritonavir plazmakoncentrációja lecsökkenhet a boszentán okozta CYP3A4-indukció miatt. Boszentán: AUC: ↑ 5-szörös C _{max} : ↑ 6-szoros Kezdetben, boszentán C _{min} : ↑kb. 48-szorosával a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A4-gátlás miatt.	A Kaletra és a boszentán együttes adásakor óvatosan kell eljárni. Ha a Kaletra-t és a boszentánt egyidejűleg alkalmazzák, a HIV kezelés hatásosságát monitorozni kell, és a betegeket szorosan obszerválni kell a boszentán toxicitása irányában, különösen az egyidejű alkalmazás első hetében.
Riociguat	A lopinavir/ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A riociguat és a Kaletra együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a riociguat Alkalmazási előírása).
<i>Egyéb gyógyszerek</i>		
Az ismert metabolikus profilok alapján klinikailag jelentős interakciók nem várhatók a Kaletra és a dapszon, a trimetoprim/szulfametoxazol, azitromicin vagy flukonazol között.		

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabály, hogy amikor terhes nők HIV-fertőzésének antiretrovirális szerekkel történő kezeléséről és következésképpen a HIV-fertőzés újszülöttre történő vertikális átvitele kockázatának csökkentéséről döntünk, a magzat biztonságának jellemzésére az állatkísérletes adatokat és a terhes nőknél szerzett klinikai tapasztalatot kell figyelembe venni.

A lopinavir/ritonavir kombinációt több mint 3000 várandós nőnél értékelték, közülük több, mint ezret az első trimeszter során.

Az 1989. januárban alapított Antiretrovirális Terhességi Regiszter által végzett posztmarketing felmérésben az első trimeszterben Kaletra-val kezelt több, mint 1000 nőnél nem jelentették a születési rendellenességek kockázatának emelkedését. A születési rendellenességek előfordulási gyakorisága bármely trimeszterben történt lopinavir-kezelés után összehasonlítható az általános népességnél tapasztalt gyakorisággal. Nem észleltek közös etiológiára utaló születési rendellenességeket. Állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Az említett korlátozott adatok alapján a rendellenességek kockázata emberben nem valószínű. A lopinavir használható terhességben, amennyiben az klinikailag szükséges.

Szoptatás

Patkányokon végzett vizsgálatokban a lopinavir kiválasztódott a tejbe. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Állatkísérletek nem mutattak hatást a termékenységre. Humán adatok nem állnak rendelkezésre a lopinavir/ritonavir termékenységre gyakorolt hatásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy émelygést jelentettek a Kaletra-val való kezelés során (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

A Kaletra biztonságosságát több mint 2600 beteg esetében vizsgálták II–IV-fázisú klinikai vizsgálatokban, amelyekben több, mint 700-an kaptak naponta egyszer 800/200 mg dózist (6 kapszulát vagy 4 tablettát). A nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NRIT-k) mellett néhány vizsgálatban a Kaletra efivarennzel vagy nevirapinnel együttesen került alkalmazásra.

A Kaletra-val összefüggő leggyakoribb mellékhatások közé a klinikai vizsgálatok során a hasmenés, az émelygés, a hányás, a hypertriglycerinaemia és a hypercholesterinaemia tartozott. Hasmenés, émelygés és hányás a kezelés kezdetén, míg a hypertriglycerinaemia és a hypercholesterinaemia később fordulhat elő. A kezelés során bekövetkező mellékhatások a II–IV-vizsgálatokban résztvevők 7%-a esetében vezettek a vizsgálat idő előtti megszakításához.

Fontos megjegyezni, hogy Kaletra-t szedő betegek esetén pancreatitis előfordulásáról számoltak be, beleértve azokat, akiknél hypertriglyceridaemia fejlődött ki. A Kaletra-terápia során a PR intervallum ritkán bekövetkező megnyúlásáról számoltak be (lásd 4.4 pont).

b. A mellékhatások táblázatos felsorolása

Klinikai vizsgálatokban és posztmarketing tapasztalatok során megfigyelt mellékhatások felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél:

Az alábbi eseményeket azonosították mellékhatásként. A gyakorisági kategóriák minden jelentett, közepesen súlyos, illetve súlyos eseményt magukban foglalnak, tekintet nélkül az egyéni ok-okozati értékelésre. A nemkívánatos hatások szervrendszer szerint csoportosítva szerepelnek. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nemkívánatos hatások felnőtt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok és posztmarketing megfigyelések adatai alapján		
Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés
	Gyakori	Alsó légúti fertőzés, bőrfertőzések, köztük cellulitis, folliculitis és furunkulus
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia, leucopenia, neutropenia, lymphadenopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenység, közte urticaria és angioedema
	Nem gyakori	Immunrekonstitúciós gyulladásozó szindróma
Endokrin betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hypogonadismus
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Vércukor-rendellenességek, köztük diabetes mellitus, hypertriglycerinaemia, hypercholesterinaemia, testtömeg-csökkenés, étvágycsökkenés
	Nem gyakori	Testtömeg-gyarapodás, étvágyfokozódás
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás
	Nem gyakori	Szokatlan álmok, csökkent libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás (közte migrén), neuropathia (közte perifériás neuropathia), szédülés, insomnia
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történés, görcsök, dysgeusia, ageusia, tremor
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Látáskárosodás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Tinnitus, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Atherosclerosis, pl. myocardialis infarctus, atrioventricularis block, tricuspidalis billentyű-elégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertonia
	Nem gyakori	Mélyvénás thrombosis
	Nagyon gyakori	Hasmenés, émelygés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Pancreatitis ¹ , hányás, gastrooesophagealis reflux betegség, gastroenteritis és colitis, hasi fájdalom (felhasi és alhasi), hasi feszülés, dyspepsia, aranyeres csomók, haspuffadás

Nemkívánatos hatások felnőtt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok és posztmarketing megfigyelések adatai alapján		
Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	Gastrointestinalis vérzés, közte gastrointestinalis fekély, duodenitis, gastritis és rectalis vérzés, stomatitis és szájüregi fekélyek, széklet-inkontinencia, székrekedés, szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hepatitis, közte AST-, ALT- és GGT-emelkedések
	Nem gyakori	Sárgaság, hepatikus steatosis, májmegnagyobbodás, cholangitis, hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés, közte maculopapulás bőrkiütés, dermatitis/bőrkiütés, közte ekcéma és seborrhoeás dermatitis, éjszakai izzadások, pruritus
	Nem gyakori	Alopecia, capillaritis, vasculitis
	Ritka	Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Myalgia, csont-izomrendszeri fájdalom, közte artralgia és hátfájás, izomrendellenességek, pl. gyengeség és görcsök
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, osteonecrosis
Vese- és húgyúti rendellenességek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent kreatinin-clearance, nephritis, haematuria
	Nem ismert	Vesekövesség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Erectilis dysfunctio, menstruációs zavarok - amenorrhoea, menorrhagia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság, közte asthenia

¹ Lásd a 4.4 pontban a pancreatitist és a lipideket

c. Válogatott mellékhatások leírása

Ritonavirt és inhalációsan, illetve intranasalisan adagolt flutikazon-propionátot kapó betegeknél Cushing-szindrómát jelentettek; ez más, a P450 3A úton metabolizált kortikoszteroidokkal, pl. budeszonnal is előfordulhat (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Kreatinin-foszfokináz (CPK)-szint-emelkedést, myalgiát, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek proteázgátlókkal, különösen nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal történő együttes adagolásakor.

Metabolikus paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásoos reakció léphet fel. Autoimmun betegségeket (például Graves-kórt és autoimmun hepatitist) is jelentettek, ugyanakkor a betegség kialakulásáig eltelt idő eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan elismert kockázati tényezőkkel rendelkező betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

d. Gyermek és serdülők

A 2 éves és idősebb gyermekeknél a biztonságossági profil jellege a felnőtteknél látotthoz hasonló (lásd a táblázatot a b. pontban).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Ezidáig humán tapasztalat a Kaletra akut túlادagolásáról korlátozottan áll rendelkezésre.

Kutyáknál megfigyelt klinikai mellékhatások a következők: nyáladás, hányás és hasmenés/rendellenes széklet. az egerek, patkányok és kutyák esetében megfigyelt toxicitási tünetek a következők: csökkent aktivitás, ataxia, súlyos lesoványodás, dehidratáció és remegés.

Túlادagolás esetén nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. Ha túlادagolás történik, standard szupportív kezelést kell alkalmazni, amely magába foglalja az életfunkciók monitorozását és a beteg klinikai állapotának folyamatos ellenőrzését. Szükség esetén a fel nem szívódott hatóanyag eltávolítását hánytatással vagy gyomormosással kell elérni. Aktív szén is alkalmazható a fel nem szívódott hatóanyag eltávolításának elősegítésére. Mivel a Kaletra erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy a dialízis előnyös lenne a hatóanyag jelentős mennyiségeinek eltávolítására.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, antivirális szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC-kód: J05AR10

Hatásmechanizmus

A Kaletra vírusellenes hatásáért a lopinavir felelős. A lopinavir a HIV-1 és a HIV-2 proteáz inhibitora. A HIV proteáz gátlása megakadályozza a *gag-pol* poliprotein hasadását, ennek következtében éretlen, nem-fertőző vírus jön létre.

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

A QTcF-intervallumot randomizált, placebo- és aktív kontrollos (naponta egyszer 400 mg moxifloxacin), kereszttezett elrendezésű vizsgálatban értékelték 39 egészséges felnőtténél, 10 méréssel 12 óra alatt, a 3. napon. A QTcF-intervallum maximális átlagos (95% felső konfidenciahatár) különbségei a placebohoz viszonyítva napi kétszer 400/100 mg lopinavir/ritonavir esetében 3,6 (6,3), míg a szupraterápiás napi kétszer 800/200 mg lopinavir/ritonavir esetében 13,1 (15,8) volt. A QRS-intervallum nagy dózisu lopinavir/ritonavir (napi kétszeri 800/200 mg) által indukált, 6 ms-ról 9,5 ms-ra történő meghosszabbodása hozzájárul a QT-megnyúláshoz. A két rezsím a 3. napon olyan expozíciós értékeket eredményezett, amelyek körülbelül 1,5-szer, illetve 3-szor voltak nagyobbak, mint azok, amiket az ajánlott napi egyszeri vagy kétszeri lopinavir/ritonavir dózisok esetében figyeltek meg dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban. Egyetlen vizsgálati alanynál sem tapasztaltak a kiindulási értékhez viszonyítva ≥ 60 ms értéket meghaladó QTcF-megnyúlást, illetve olyan

QTcF-intervallumot, amely meghaladta volna a potenciálisan klinikailag releváns 500 ms küszöbértéket.

Ugyanebben a vizsgálatban a PR-távolság csekély megnyúlását is észlelték a lopinavir/ritonavir-kezelésben részesülő vizsgált egyéneknél a 3. napon. A PR-távolság kiindulási értékhez viszonyított átlagos változásai a dózis bevitelét követő 12 órás intervallumban 11,6 ms és 24,4 ms között voltak. A PR-megnyúlás maximális értéke 286 ms volt, és nem figyeltek meg II., illetve III. fokú AV-blokkot (lásd 4.4 pont).

In vitro vírusellenes hatás

A lopinavir laboratóriumi és klinikai HIV törzsekkel szemben mutatott *in vitro* antivirális aktivitását akután fertőzött lymphoblastos sejtvonalakon, illetve perifériás vér lymphocytákon értékelték. Humán szérumban a lopinavir IC₅₀ átlagértéke öt különböző HIV-1 laboratóriumi törzssel szemben 19 nM volt. Humán szérumban, ill. 50% humán szérumban jelenlétében a lopinavir IC₅₀ átlagértéke HIV-1_{IIIB}-el szemben az MT4-es sejtekben 17 nM, illetve 102 nM volt. Humán szérumban a lopinavir IC₅₀ átlagértéke 6,5 nM volt számos klinikai HIV-1 izolátumon.

Rezisztencia

A rezisztencia in vitro szelekciója

A lopinavirral szemben csökkent érzékenységet mutató HIV-1-izolátumok szelektálódtak ki *in vitro*. A HIV-1 vírusokat *in vitro* tovább oltották csak lopinavirral, és lopinavir + ritonavir olyan arányú koncentrációjával, ami megegyezik a Kaletra-terápia során megfigyelt plazmakoncentrációs aránnyal. Ezen vizsgálatok során kisselektálódtak vírusok geno- és fenotípusos vizsgálatai arra utalnak, hogy ezen koncentrációs arányok mellett a ritonavir jelenléte nem befolyásolja mérhető módon a lopinavir-rezisztens vírusok szelektálódását. Összességében, a lopinavir és más proteáz-inhibitorok közötti keresztrezisztencia *in vitro* fenotípusos jellemzése azt mutatja, hogy a lopinavirral szembeni csökkent érzékenység szoros összefüggésben volt a ritonavirral és indinavirral szembeni csökkent érzékenységgel, de nem állt szoros összefüggésben az amprenavirral, szakvinavirral és nelfinavirral szembeni érzékenység csökkenésével.

A rezisztencia elemzése ARV-naív betegekben

Klinikai tanulmányokban, amelyekben korlátozott számú izolátumot elemeztek, nem figyelték meg a lopinavirral szembeni rezisztencia szelekcióját jelentős kiindulási proteázgátló-rezisztencia nélküli ARV-naív betegekben. A klinikai vizsgálatok részletes leírását lásd lentebb.

A rezisztencia elemzése proteázgátlókkal korábban már kezelt betegekben

A lopinavirra rezisztens vírusok szelektálódását olyan betegekben vizsgálták, akiken kudarcot vallott a korábbi proteázgátló-kezelés. Két II. fázisú és egy III. fázisú vizsgálat 19, proteázgátlóval már kezelt résztvevőjének terápiája során longitudinális izolátumokat elemeztek. E betegekben vagy nem volt teljes mértékű a virológiai szuppresszió, vagy virális rebound következett be a Kaletra-ra adott kezdeti terápiás választ követően, továbbá a kezelés elkezdésétől a rebound kialakulásáig egyre növekvő mértékű *in vitro* rezisztencia volt kimutatható (új mutációk jelentek meg, vagy kétszeresen változott a fenotípusos lopinavir-érzékenység). A növekvő rezisztencia azokban a betegekben volt a leggyakoribb, akiknek a kezelés előtt vett izolátumai számos proteázgátlóval összefüggő mutációt, de negyvenszeresnél kisebb mértékben csökkent kiindulási lopinavir-érzékenységet mutáltak. Leggyakrabban V82A, I54V és M46I mutációk következtek be. Ezen kívül L33F, I50V mutációt, valamint V32I és I47V/A mutációk kombinációját is megfigyelték. A 19 izolátumban – a kezelés elkezdése előtt vett mintákhoz képest – az IC₅₀ 4,3-szeres növekedését mutatták ki (a vad típusú vírussal összevetve 6,2-szeresről 43-szorosra).

Egyéb proteáz inhibitorok által kisselektálódtak vírusokban a lopinavir iránt csökkent fenotípusos érzékenység a genotípussal korrelációt mutat. A lopinavir *in vitro* vírusellenes aktivitását 112 olyan klinikai izolátummal szemben vizsgálták, amelyek egy vagy több proteáz inhibitorral sikertelenül kezelt betegből származtak. Ezekben az izolátumokban a HIV proteáz következő mutációi társultak a lopinavirral szembeni csökkent *in vitro* érzékenységgel: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V és L90M. A lopinavir EC₅₀ középértéke a fenti

aminosav pozíciók 0-3, 4-5, 6-7, ill. 8-10 mutációkkal rendelkező izolátumokkal szemben 0,8, 2,7, 13,5, ill. 44,0-szeresen volt magasabb, mint a vad típusú HIV-vel szembeni EC₅₀. Azon 16 vírus mindegyike, amelyek érzékenysége > 20-szoros változást mutatott, mindegyike rendelkezett a 10-es, 54-es, 63-as plusz 82-es és/vagy 84-es pozíciókon lévő mutációkkal. Ezen kívül átlagban 3-at tartalmaztak a 20-as, 24-es, 46-os, 53-as, 71-es és 90-es aminosav pozícióknál lévő mutációk közül. A fent ismertetett mutációkon kívül V32I és I47A mutációkat is megfigyeltek Kaletra-t szedő, proteázgátlóval korábban már kezelt betegektől a virális rebound kialakulása után vett, csökkent lopinavir-érzékenységű izolátumokban, valamint I47A és L76V mutációkat észleltek a Kaletra-kezelést kapó, korábban már proteázgátlót kapott betegekből vett, csökkent lopinavir-érzékenységű rebound-izolátumokban.

A konkrét mutációk vagy mutáció-mintázatok jelentőségére vonatkozó következtetések az újabb adatok hatására változnak, ezért a rezisztencia-teszt eredmények elemzésekor minden esetben ajánlott utánanézni az aktuális értékelő rendszereknek.

A Kaletra vírusellenes hatása sikertelen proteáz- inhibitor terápiában részesült betegeknél

A lopinavirral szembeni *in vitro* csökkent érzékenység klinikai jelentőségét 56 olyan Kaletra terápiát kapó betegben vizsgálták, akiknél előzőleg több proteáz-inhibitorral sikertelenül végeztek kezelést, a virológiai válasz értékelése alapján, figyelembe véve a vírus kezdeti geno- és fenotípusát. A lopinavir EC₅₀ tartománya az 56 alap izolált vírussal szemben 0,6-96-szor volt magasabb, mint a vad típusú HIV vírusokkal szemben. Kaletra-val, efivarenz-el és nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal végzett 48 hetes kezelést követően ≤ 400 kópia/ml plazma HIV RNS értéket figyeltek meg az adatok elemzése során a megadott sorrendben a betegek 91%-a (21/23), 71%-a (15/21), illetve 33%-a (2/6) esetében, a lopinavir érzékenység alapértékhez viszonyított < 10-szeres, 10-40-szeres, és > 40-szeres csökkenésével. Továbbá, virológiai választ figyeltek meg olyan betegek 96%-a (24/25), 76%-a (16/21) és 33%-a (2/6) esetén, akik a fenti *in vitro* lopinavir érzékenység csökkentéssel összefüggő 0 – 5, 6 – 7 és 8 – 10 HIV proteáz mutációkkal, rendelkeznek. Mivel ezeket a betegeket előzőleg nem kezelték sem Kaletra-val, sem efivarenzrel, a jelenség egy része az efivarenz vírusellenes hatásának tudható be, különösen azoknál a betegeknél, akiknél erősen lopinavir rezisztens vírus található. Ez a vizsgálat Kaletra-t nem kapó betegek kontroll csoportját nem foglalta magában.

Keresztrezisztencia

Más proteázgátlók Kaletra-kezelés után lopinavirra egyre inkább rezisztenssé vált izolátumok ellen kifejtett hatása proteázgátlókkal korábban már kezelt betegek esetében: a más proteázgátlókkal szemben kialakult keresztrezisztenciát 18, a virális rebound kialakulása után vett izolátumban elemezték. Ezen izolátumok esetében a proteázgátló-kezelésben már részesült betegek körében végzett 3 II. fázisú és egy III fázisú tanulmány során rezisztencia kialakulását igazolták. Ebben a 18 izolátumban a lopinavir IC₅₀ értékének változása (medián érték) a kezelés elkezdése előtt 6,9-szeres, míg a rebound kialakulásakor 63-szoros volt (a vad típusú vírussal összevetve). Általában véve, a rebound izolátumokban vagy fennmaradt a (már a kezelés elkezdése előtt is fennálló) keresztrezisztencia, vagy jelentős mértékű keresztrezisztencia alakult ki az indinavirrel, a szakvinavirrel és az atazanavirrel szemben. Az amprenavir aktivitásának csekély mértékű csökkenését is észlelték: az IC₅₀ (medián) növekedése a kezelés előtti izolátumokban 3,7-szeres, míg a virális rebound bekövetkezése utáni izolátumokban 8-szoros volt. Az izolátumok érzékenyek maradtak tipranavirral szemben: a kezelés előtti, ill. a rebound utáni izolátumokban rendre 1,9-szeres, ill. 1,8-szeres volt az IC₅₀ medián növekedése (a vad típusú vírushoz viszonyítva). A tipranavir lopinavir-rezisztens HIV-1 fertőzés kezelésére történő alkalmazásával kapcsolatos további tájékoztatást (többek között a várható terápiás hatást előre jelző genotípusos jellemzőket) lásd az Aptivus Alkalmazási előírásában.

Klinikai eredmények

A Kaletra hatásait (egyéb antiretrovirális szerekekkel való kombinációban) a biológiai markerekre (plazma HIV RNS szintek és CD4+T-sejtszám) 48 – 360 hetes időtartamú kontrollos vizsgálatokban tanulmányozták.

Felnőttek kezelése

Antiretrovirális terápiában előzőleg nem részesült betegek

M98-863 randomizált, kettős vak vizsgálat során 653 antiretrovirális szerekkel nem kezelt (terápiánaiv) betegben tanulmányozták a Kaletra hatását (400/100 mg naponta kétszer) nelfinavirral (750 mg naponta háromszor), plusz sztavudinnal és lamivudinnal összehasonlítva. A kezdeti CD₄-sejtszám átlagértéke 259 sejt/mm³ volt (2-949 sejt/mm³) és a kezdeti plazma HIV-1 RNS értéke 4,9 log₁₀ kópia/ml (2,6-6,8 log₁₀ kópia/ml) volt.

1. táblázat

Eredmények a 48. héten: M98-863 vizsgálat		
	Kaletra (N = 326)	Nelfinavir (N = 327)
HIV RNS < 400 kópia/ml*	75%	63%
HIV RNS < 50 kópia/ml*†	67%	52%
A CD ₄ + T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	207	195

* beválogatás szerinti (intent to treat) elemzés, amelyben a hiányzó eredményekkel rendelkező betegeket virológiailag sikertelennek tekintették

† p < 0,001

113 nelfinavirral és 74 lopinavir/ritonavir-kombinációval kezelt betegnek volt 400 kópia/ml feletti HIV RNS értéke a kezelés során, a 24. héttől a 96. hétig. Ezek közül 96 nelfinavirral és 51 lopinavir/ritonavir-kombinációval kezelt beteg izolátumát tudták sokszorozni a rezisztencia vizsgálatához. A nelfinavirral szembeni rezisztenciát (amelyet a proteázban történt D30N vagy L90M mutáció jelenlétével definiáltak) a 96-ból 41 betegnél (43%) figyelték meg. A lopinavirral szembeni rezisztenciát (amelyet a proteázban történt bármely primer vagy aktív hely mutáció (lásd fentebb) jelenlétével definiáltak) 51 beteg közül 0 esetben (0%) figyelték meg. A lopinavirral szembeni rezisztencia hiányát fenotípus elemzéssel is megerősítették.

Az M05-730-as vizsgálat egy randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat volt, ami 664, anti-retrovirális kezelést még nem kapott beteg esetén hasonlította össze a napi egyszeri Kaletra 800/200 mg plusz tenofovir DF és emtricitabin-kezelést a napi kétszeri Kaletra 400/100 mg plusz tenofovir DF és emtricitabin-kezeléssel. A Kaletra és a tenofovir közötti ismert kölcsönhatásra való tekintettel (lásd 4.5 pont), ennek a vizsgálatnak az eredményeit nem lehet pontosan extrapolálni, amikor más, a Kaletra-val együtt más háttér-rezsimet alkalmaznak. A betegek random módon, 1:1 arányban kaptak Kaletra 800/200 mg-ot, naponta egyszer (n = 333) vagy Kaletra 400/100 mg-ot, naponta kétszer (n = 331). Minden egyes csoporton belül 1:1 arányban további stratifikáció történt (tablettá, illetve lágy kapszula). A betegeknek vagy tablettát, vagy lágy kapszula gyógyszerformát adtak 8 héten át, majd ezt követően a vizsgálat hátralévő idejében minden betegnek tablettá gyógyszerformát adtak, naponta egyszer vagy naponta kétszer. A betegeknek naponta egyszer 200 mg emtricitabint és naponta egyszer 300 mg tenofovir DF-et adtak (245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű). A napi egyszeri adagolásnak a protokollban meghatározott, napi kétszeri adagoláshoz viszonyított non-inferioritását („nem rosszabb, mint”) akkor tekintették igazoltnak, ha a kezelésre reagáló betegek arányának a különbsége (a napi egyszeri adagolás mellett, mínusz a napi kétszeri adagolás mellett) esetén a 95%-os konfidencia intervallum -12%-os alsó határát a 48. héten kizárták. A beválogatott betegek átlag életkora 39 év volt (tartomány: 19–71); 75%-uk fehér, 78%-uk férfi volt. Az átlagos kiindulási CD₄+ sejtszám 216 sejt/mm³ (tartomány: 20–775 sejt/mm³), és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS 5,0 log₁₀ kópia/ml volt (tartomány: 1,7 - 7,0 log₁₀ kópia/ml).

2. táblázat

<u>Virologiai válasz a vizsgálati alanyoknál a 48. héten és a 96. héten</u>						
	48. hét			96. hét		
	<u>Naponta egyszer</u>	<u>Naponta kétszer</u>	<u>Különbség [95%-os CI]</u>	<u>Naponta egyszer</u>	<u>Naponta kétszer</u>	<u>Különbség [95%-os CI]</u>
<u>NC = sikertelenség</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>Megfigyelt adatok</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]
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	186	198		238	254	

A 96. hét során a naponta egyszeri kezelést kapó csoportból 25, a naponta kétszeri kezelést kapó csoportból 26 olyan beteg genotípusos rezisztencia vizsgálati eredménye vált elérhetővé, akik inkomplett virológiai választ mutattak. A naponta egyszeri kezelést kapó csoportban egyetlen beteg sem mutatott lopinavir rezisztenciát, míg a naponta kétszeri kezelést kapó csoportban 1 olyan betegnél találtak a vizsgálatban további lopinavir rezisztenciát, aki a kiindulási időpontban jelentős proteázgátló rezisztenciával rendelkezett.

Szintén tartós virológiai hatást figyeltek meg a Kaletra-val (nukleozid/nukleotid reverz transzkriptázgátlókkal kombinálva), egy kisebb, 360 hetes, II. fázisú vizsgálat (M97-720) során. Ebben a vizsgálatban a 100 résztvevőt eredetileg Kaletra-val kezelték (51 beteg 400/100 mg-os, míg 49 beteg 200/100 mg-os vagy 400/200 mg-os adagot szedett, naponta kétszer). A 48-72. hét közötti időszakban az összes beteget naponta kétszer, 400/100 mg-os dózisban adagolt nyílt Kaletra-kezelésre állították át. A vizsgálatot 39 beteg (39%) hagyta abba, köztük 16 (16%) beteg mellékhatások miatt, amelyek közül egy halálos kimenetelű volt. A vizsgálatot 61 beteg fejezte be (35 beteg a vizsgálat teljes időtartama alatt a javasolt, 2×400/100 mg-os napi adagot kapta).

3. táblázat

Eredmények a 360. héten: M97-720 vizsgálat	
	Kaletra (N = 100)
HIV RNS < 400 kópia/ml	61%
HIV RNS < 50 kópia/ml	59%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	501

A kezelés 360 hete során a 400 kópia/ml feletti igazolt HIV RNS értékű 28 betegből 19-nél sikeresen elvégezték a vírusizolátumok genotípus-elemzését, amely nem tárt fel a proteázban primer vagy aktív hely mutációkat (8., 30., 32., 46., 47., 48., 50., 82., 84. és 90. pozícióban lévő aminosavak), illetve proteázgátlóval szembeni fenotípusos rezisztenciát.

Előzetesen antiretrovirális terápiában részesült betegek

Az M06-802 egy olyan randomizált, nyílt vizsgálat volt, ami 599, olyan kimutatható vírusterheltségű betegnél hasonlította össze a napi egyszeri és a napi kétszeri adagolású lopinavir/ritonavir tablettá biztonságosságát, tolerabilitását és vírusellenes aktivitását, akik közben továbbra is kapták az akkori antiretrovirális kezelésüket. A betegek korábban nem kaptak lopinavir/ritonavir-kezelést. Egy-egy arányban vagy naponta egyszer 800/200 mg lopinavir/ritonavir-kezelést (n = 300) vagy naponta kétszer 400/100 mg lopinavir/ritonavir-kezelést kaptak (n = 299). A betegeknek legalább két, a vizsgálatot

végző által kiválasztott nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz-gátlót adtak. A beválogatott populáció esetén a PI-expozíció közepes mértékűnek mondható, mert a betegek több mint a fele korábban sose kapott PI-t, és a betegek megközelítőleg 80%-ának volt 3 PI-mutációnál kevesebb mutációval bíró vírustörzse. A beválogatott betegek átlagos életkora 41 év volt (szélsőértékek: 21 - 73), 51%-uk volt fehér és 66%-uk férfi. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 254 sejt/mm³ volt (szélsőértékek: 4-952 sejt/mm³), és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS 4,3 log₁₀ kópia/ml volt (szélsőértékek: 1,7-6,6 log₁₀ kópia/ml). A betegek mintegy 85%-ának vírusterheltsége volt < 100 000 kópia/ml.

4. táblázat

A vizsgálatban résztvevő betegeknél észlelt virológiai válasz a 802. számú vizsgálat 48. hetében			
	naponta egyszer	naponta kétszer	Különbség [95%-os CI]
NC = sikertelenség	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Megfigyelt adatok	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	135	122	

A 48. hét során a naponta egyszeri kezelést kapó csoportból 75, míg a naponta kétszeri kezelést kapó csoportból 76 olyan beteg genotípusos rezisztencia vizsgálati eredménye vált elérhetővé, akik inkomplett virológiai választ mutattak. A naponta egyszeri kezelést kapó csoportban 6/75 betegnél (8%) mutattak ki új primer proteázgátló mutációkat (30., 32., 48., 50., 82., 84., 90. kodon), míg ugyanezt a napi kétszeri kezelést kapó csoportban 12/77 betegnél (16%) észlelték.

Gyermekek

Az M98-940 nyílt klinikai vizsgálat során a Kaletra folyékony gyógyszerformáját 100 antiretrovirális kezelésben még nem részesült (terápia-naiv) (44%), valamint antiretrovirális kezelésben már részesült (56%) gyermek kezelése során értékelték. Minden beteg nukleozid reverz transzkriptázgátló-naiv volt. A betegek randomizálás után vagy 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m², vagy 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m² adagot kaptak. A terápia-naiv betegek nukleozid reverz transzkriptázgátló szereket is kaptak. Az antiretrovirális kezelésben már részesült betegek még nevirapint és legfeljebb két nukleozid reverz transzkriptázgátló is kaptak. A két dózis biztonságossági, hatékonysági és farmakokinetikai tulajdonságait minden betegnél 3 hetes kezelés után értékelték. Ezt követően minden beteg kezelését 300/75 mg/m² dózissal folytatták. A betegek átlagéletkora 5 év volt (6 hónaptól 12 évig), 14 beteg két évesnél fiatalabb, ill. 6 beteg egy éves vagy annál fiatalabb volt. A kezdeti CD4+T-sejtszám átlagértéke 838 sejt/mm³ volt és a kezdeti plazma HIV-1 RNS átlagértéke 4,7 log₁₀ kópia/ml volt.

5. táblázat

Eredmények a 48. héten: M98-940 vizsgálat		
	Antiretrovirális terápia-naiv betegek (N = 44)	Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek (N = 56)
HIV RNS < 400 kópia/ml	84%	75%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	404	284

A KONCERT/PENTA 18 egy prospektív, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat, melyben a napi kétszeri adagolású lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletták farmakokinetikai profilját, hatásosságát és biztonságosságát értékelték a napi egyszeri adagolással szemben, testtömeg alapján meghatározott dózisú kombinációs antiretrovirális terápia (cART) részeként, virológiailag szupresszált, HIV-1 fertőzött gyermekeknél (n = 173). A vizsgálatba 18 évnél fiatalabb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeket válogattak be, akik lopinavir/ritonavir tartalmú cART terápiában részesültek, a HIV-1 ribonukleinsav (RNS) < 50 kópia/ml volt legalább 24 hétig, és akik le tudták nyelni a tablettákat. A 48. héten a napi kétszer lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablettával kezelt gyermekeknél (n = 87) a hatásossági és biztonságossági eredmények összhangban voltak az előzőleg felnőtteknél- és napi kétszer lopinavir/ritonavirt kapó gyermekeknél végzett hatásossági és biztonságossági eredményekkel. A napi egyszeri lopinavir/ritonavirral kezelt gyermekek között magasabb (12%) volt azoknak az aránya, akiknél > 50 kópia/ml virális rebound igazolódott a 48 hetes követés alatt, mint a napi kétszeri lopinavir/ritonavirral kezelt gyermekek között (8%, p = 0,19), főként a napi egyszeri adagolású csoportban lévő alacsonyabb adherencia következtében. A napi kétszeri adagolás előnyös hatásossági adatait megerősítették a farmakokinetikai paraméterek különbségei is, jelentősen előnyösebbnek mutatva a napi kétszeri kezelést (lásd 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lopinavir ritonavirral való együttes alkalmazásának farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt önkéntesekben és HIV-fertőzött betegekben vizsgálták. A két csoport között jelentős eltéréseket nem figyeltek meg. A lopinavir szinte teljesen a CYP3A-n keresztül metabolizálódik. A ritonavir gátolja a lopinavir metabolizmusát, ezáltal növeli a lopinavir plazma szintjeit. Azokban a vizsgálatokban, melyekben a Kaletra dózisa napi kétszer 400/100 mg volt a lopinavir átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú plazma koncentrációja 15-20-szor magasabb volt mint a ritonavir koncentrációja HIV-fertőzött betegek esetén. A ritonavir plazmaszintek értéke kisebb, mint azon betegek ritonavir plazmakoncentráció értékének 7%-a, akik 600 mg ritonavirt kaptak naponta két alkalommal. A lopinavir *in vitro* EC₅₀ értéke megközelítőleg 10-szer alacsonyabb, mint a ritonavir ezen értéke, ezért a Kaletra vírusellenes hatása a lopinavirnak tudható be.

Felszívódás

Többszörű adagot alkalmazva, napi kétszer 400/100 mg 2 héten keresztül, diétás megszorítások nélkül a bevétel után kb. 4 órával a lopinavir C_{max} 12,3 ± 5,4 µg/ml értékét eredményezte. A legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú koncentráció a reggeli adag előtt 8,1 ± 5,7 µg/ml volt. A lopinavir AUC-átlagértéke egy 12 órás adagolási intervallum alatt 113,2 ± 60,5 µg•h/ml volt. A lopinavir abszolút biohasznosulását ritonavirral történő együttadás esetén embereknél nem vizsgálták.

A táplálék hatásai az orális felszívódásra

A Kaletra tabletták egyszeri 400/100 mg adagjának alkalmazása során nem észleltek jelentős változást a C_{max} és AUC_{inf} értékekben táplálékfelvétel mellett (magas zsírbevétel, 872 kcal, 56%-a zsírból) az üres gyomorra történt bevételhez képest. Így a Kaletra tablettát be lehet venni táplálékkal vagy attól függetlenül is. A Kaletra tabletták farmakokinetikai tulajdonságai kisebb változékonyságot mutatnak minden táplálkozási körülmény között a Kaletra lágy kapszulához képest.

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a lopinavir kb. 98 – 99%-ban kötődik a szérum proteinekhez. A lopinavir, mind az alfa-1-acid glikoproteinhez (AAG), mind az albuminhoz kötődik, azonban az AAG-hez nagyobb az affinitása. Dinamikus egyensúlyi állapotban a lopinavir proteinkötődése változatlan marad a naponta kétszer 400/100 mg Kaletra alkalmazását követően megfigyelt koncentráció-tartományon belül. Az egészségesek és a HIV-pozitív betegek között a fehérjekötés mértéke hasonló.

Biotranszformáció

Humán májmikroszómákon végzett *in vitro* kísérletek szerint a lopinavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. Jelentős mértékben metabolizálódik a máj citokróm P450 rendszerén keresztül, majdnem kizárólag a CYP3A izoenzim által. A ritonavir erős CYP3A inhibitor, amely

gátolja a lopinavir metabolizmusát és ezért növeli a lopinavir plazmaszintjeit. Emberekben végzett ^{14}C -lopinavir vizsgálat kimutatta, hogy egy 400/100 mg Kaletra adagot követően a plazma radioaktivitásának 89%-a az eredeti hatóanyagnak tulajdonítható. Emberben legalább 13 lopinavir oxidatív metabolitot azonosítottak. A 4-oxo és 4-hidroximetabolit epimerek a jelentősebb vírusellenes hatással rendelkező metabolitok, de ezek a teljes plazma radioaktivitás csak egészen kis részéért felelősek. A ritonavir indukálja a metabolikus enzimeket, ennek eredményeképpen indukálja a saját, és valószínűleg a lopinavir metabolizmusát. Az adagolás előtti lopinavir koncentrációk a többszörös adagolás során idővel csökkennek és kb. 10 nap - 2 hét után stabilizálódnak.

Elimináció

400/100 mg ^{14}C -lopinavir/ritonavir adagot követően a ^{14}C -lopinavir kb. $10,4 \pm 2,3\%$ -a, ill. $82,6 \pm 2,5\%$ -a található a vizeletben, ill. a székletben, a megadott sorrendben. A beadott lopinavir változatlan formában kb. $2,2\%$, ill. $19,8\%$ -ban volt kimutatható a vizeletben, ill. a székletben. Többszörös adagolás után, az adag kevesebb, mint 3% -a választódott ki a vizeletben változatlan formában. Tényleges (max.-tól a min.-ig) felezési ideje egy 12 órás adagolási intervallum alatt átlagosan 5-6 óra és a lopinavir látszólagos orális clearance-e (CL/F) 6-7 l/h.

Napi egyszeri adagolás: a napi egyszeri adagolású Kaletra farmakokinetikáját antiretrovirális kezelést még nem kapott, HIV-fertőzött betegek esetén értékelték. A Kaletra 800/200 mg-ot egy napi egyszeri adagolási rezsim részeként 200 mg emtricitabinnel és 300 mg tenofovir DF-fel kombinációban adták. A napi egyszeri 800/200 mg Kaletra többszöri adagja 2 héten át, étkezési megszorítás nélkül adva ($n = 16$) $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ -es átlagos \pm SD lopinavir plazma csúcskoncentrációt (C_{max}) idézett elő, ami megközelítőleg 6 órával az adagolás után alakult ki. A reggeli adag előtt dinamikus egyensúlyi átlagos minimális koncentráció $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$ volt. A 24-órás adagolási intervallum alatt a lopinavir AUC átlagosan $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt.

A napi egyszeri adagolás a napi kétszeri adagolású rezsimhez viszonyítva a $C_{\text{min}}/C_{\text{trough}}$ érték kb. 50%-os csökkenésével járt.

Speciális populációk

Gyermekek

2 éven aluli gyermekek esetében korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat áll rendelkezésre. A Kaletra 100/25 mg tableta testtömeghez kötött, napi kétszeri, nevirapin nélküli adagolásának farmakokinetikáját összesen 53 gyermekben vizsgálták. A lopinavir átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-értéke \pm a szórás $112,5 \pm 37,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt, C_{max} -értéke \pm a szórás $12,4 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ volt és C_{12} -értéke \pm a szórás $5,71 \pm 2,99$ $\mu\text{g/ml}$ volt. A napi kétszeri, testtömeghez kötött adagolás nevirapin nélkül hasonló plazmakoncentrációkat eredményezett, mint a napi kétszer 400/100 mg adása nevirapin nélkül felnőtt betegek esetében.

Nem, rassz és életkor

A Kaletra farmakokinetikáját idősebbeken nem tanulmányozták. Felnőtt betegek esetében nem figyeltek meg kortól vagy nemtől függő farmakokinetikai eltéréseket. Rassztól függő farmakokinetikai eltéréseket nem állapítottak meg.

Terhesség és postpartum

Egy nyílt farmakokinetikai vizsgálatban 12 HIV-fertőzött terhes nőt vizsgáltak, akik még nem töltötték be a 20. gesztációs hetet, és kombinációs antiretrovirális terápiában részesültek. Kezdetben 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavirt kaptak (két 200/50 mg tableta) naponta kétszer, a 30. gesztációs hétig. A 30. gesztációs héten a dózist 500/125 mg-ra emelték (két 200/50 mg tableta plusz egy 100/25 mg tableta) naponta kétszer, a szülést követő 2 hétig. A lopinavir plazmakoncentrációját négy 12 órás periódusban mérték a második trimeszterben (20–24 gesztációs hét), a harmadik trimeszterben a dózis emelés előtt (30. gesztációs hét), a harmadik trimeszterben a dózisemelés után (32. gesztációs hét) és a szülést követő 8. héten. A dózisemelés nem okozott szignifikáns emelkedést a lopinavir plazmakoncentrációjában.

Egy másik nyílt farmakokinetikai vizsgálatban 19 HIV-fertőzött terhes nő kapott a fogamzást megelőző időszakból 400/100 mg lopinavir/ritonavirt naponta kétszer a kombinációs antiretrovirális terápia részeként. A lopinavir teljes és szabad plazmakoncentrációjának farmakokinetikai vizsgálatára vérminta sorozatokat gyűjtöttek 12 órás időintervallumokban a dózis adása előtt, a 2. és 3. trimeszterben, a szülésnél, és a 4-6 héten a szülést követően (azoknál a nőknél, akik a szülést követően folytatták a kezelést).

A 6. táblázat a HIV-1-fertőzött terhes nők farmakokinetikai adatait mutatja, akik napi kétszer 400/100 mg lopinavir/ritonavirt kaptak (lásd 4.2 pont).

6. táblázat

A lopinavir átlag (%CV) dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei HIV fertőzött terhes nőknél			
Farmakokinetikai paraméter	2. trimeszter n = 17*	3. trimeszter n = 23	Postpartum 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 _{dózis adás előtt} µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 C _{max}			
** n = 16 C _{dózis adás előtt}			

Veseelégtelenség

A gyógyszer farmakokinetikáját nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél; azonban, mivel a lopinavir vese clearance-e elhanyagolható, így a teljes testfelületre számított clearance csökkenése veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem várható.

Májelégtelenség

Enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő HIV fertőzött betegeken a lopinavir farmakokinetikai paramétereit hasonlították össze normál májfunkciójú HIV fertőzött betegekével többdózisú vizsgálatban naponta kétszer alkalmazott 400/100 mg lopinavir/ritonavir adásakor. A lopinavir összkoncentráció mérsékelt, megközelítőleg 30%-os emelkedését észlelték, amelynek klinikai következménye nem várható (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Rágcsálókön és kutyákon végzett ismételt adagú toxicitási vizsgálatokban a máj, a vese, a pajzsmirigy, a lép és a keringő vörösvérsejtek bizonyultak célszervnek. A májelváltozások fokális degenerációval járó sejtduzzanatra utaltak. Bár a fenti változásokat okozó gyógyszer-expozíció hasonló vagy kisebb volt, mint a humán klinikai expozíció, az állatoknál alkalmazott adag több, mint 6-szor volt magasabb, mint az ajánlott klinikai dózis. Enyhe renalis tubuláris degenerációt csak egereknél figyeltek meg, az ajánlott humán expozíció több mint kétszeresénél. Patkányok és kutyák veséin nem voltak elváltozások. A csökkent szérumban tiroxinszint megnövelte a TSH-termelést, ami follicularis sejthipertrófiát okozott a patkányok pajzsmirigyében. Ezek az elváltozások reverzibilisek voltak az adagolás megszüntetésével. Egereknél és kutyáknál nem fordultak elő. Coombs-negatív anisocytosist és poikilocytosist figyeltek meg patkányoknál, azonban egereknél és kutyáknál nem. Histiocytosissal járó lépmegnagyobbodást figyeltek meg patkányoknál, de más fajoknál nem. A szérumban koleszterinszint megemelkedett rágcsálókönál, de a kutyáknál nem, míg a trigliceridszintek csak az egereknél emelkedtek meg.

In vitro vizsgálatokban, klónozott humán cardialis kálium csatornák (HERG) 30%-a gátlódott a legmagasabb vizsgált koncentrációban alkalmazott lopinavir/ritonavir hatására. Ez a koncentráció az emberi használatra javasolt legmagasabb terápiás dózissal elért teljes, illetve szabad plazma csúcskoncentráció 7-szeresének, illetve 15-szörösének felel meg. Ellenben, kutyából származó cardialis Purkinje rostokban a lopinavir/ritonavir hasonló koncentrációi nem okoztak repolarizációs zavart. Lopinavir/ritonavir alacsonyabb koncentrációi nem okoztak jelentős káliumáramlási (HERG) blokádot. Szöveti disztribúciót vizsgáló patkány kísérletek alapján úgy tűnik, a hatóanyag nem marad

viszra jelentős mértékben a cardialis szövetben, a szívben mérhető 72 órás AUC-érték hozzávetőlegesen 50%-kal volt alacsonyabb, mint a plazmában mérhető AUC. Ennek alapján feltételezhető, hogy a cardialis lopinavir koncentrációk szignifikánsan nem magasabbak, mint a plazmakoncentrációk.

Kutyáknál megfigyeltek kiemelkedő U hullámokat az EKG-n, amelyek megnyúlt PR-intervallummal és bradycardiával társultak. Ezeket a tüneteket feltételezhetően elektrolitzavarok okozták.

Ezen preklinikai vizsgálati eredmények klinikai jelentősége nem ismert, azonban a gyógyszer potenciális szívhatása emberben nem zárható ki (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Patkányoknál magzati toxicitást (vetelés, csökkent magzati életképesség, csökkent magzati testtömeg, csontvázváltozások megnövekedett gyakorisága) és születés utáni fejlődési toxicitást (a kölykök csökkent túlélése) figyeltek meg az anyára nézve toxikus adagok mellett. Az anyapatkányok szisztémás lopinavir/ritonavir expozíciója és a fejlődési toxicitást okozó dózisok alacsonyabbak voltak, mint a terápiás humán expozíció.

A lopinavir/ritonavir egerekkel végzett, hosszú távú karcinogenitási vizsgálatai a májtumorok nem genotoxikus, mitogén indukcióját tárták fel, általánosságban véve ezek kevésbé relevánsak a humán kockázat tekintetében.

Patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok nem tártak fel tumorkeltő elváltozásokat. A lopinavir/ritonavir nem mutatkozott mutagénnek és clastogénnek egy sor *in vitro* és *in vivo* vizsgálat során, beleértve az Ames bakteriális reverz mutációs tesztet, az egér lymphoma vizsgálatot, az egér mikronucleus tesztet, és kromoszóma rendellenességek vizsgálatát humán lymphocytákban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta tartalma:

Kopovidon
Szorbitán-laurát
Vizmentes kolloid szilícium-dioxid
Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat:

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid
Talkum
Makrogol 3350 (polietilén-glikol 3350)
Vörös vas-oxid E172

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály propilén kupakkal lazárva.
60 filmtablettát tartalmazó tartály.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/172/006

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. március 20.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. március 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Kaletra belsőleges oldat:

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

Kaletra 200 mg/50 mg filmtabletta és Kaletra 100 mg/25 mg filmtabletta:

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

Kaletra 200 mg/50 mg film-coated tablets:

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Belsőleges oldat – 300 ml (5 db 60 ml-es palack) belsőleges oldatot tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml belsőleges oldat
(lopinavir + ritonavir)
Felnőttek és 15 kg feletti gyermekek részére

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg lopinavir és 20 mg ritonavir 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Alkohol, magas fruktóztartalmú kukorica-szirup, propilénglikol, glicerin, hidrogénezett makrogol-glicerin-hidroxisztearát 40, kálium (aceszulfám-kálium formájában).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

300 ml (5 db 60 ml-es palack) belsőleges oldat 5 db **5 ml**-es adagoló szájfecskendővel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
2 ml-nél nagyobb térfogatokhoz.
Az adag elkészítéséhez használja az 5 ml-es adagoló szájfecskendőt.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/172/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Belsőleges oldat – 120 ml (2 db 60 ml-es palack) belsőleges oldatot tartalmazó kartondoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml belsőleges oldat
(lopinavir + ritonavir)
2 hetes vagy idősebb és legfeljebb 15 kg testtömegű gyermekek részére

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg lopinavir és 20 mg ritonavir 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Alkohol, magas fruktóz-tartalmú kukorica-szirup, propilén-glikol, glicerin, hidrogénezett makrogol-glicerin-hidroxisztearát 40, kálium (aceszulfám-kálium formájában).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 ml (2 db 60 ml-es palack) belsőleges oldat 2 db **2 ml**-es adagoló szájfecskendővel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
2 ml-nél nagyobb térfogatokhoz.
Az adag elkészítéséhez használja a 2 ml-es adagoló szájfecskendőt.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/172/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐLEGES OLDAT – PALACK CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml belsőleges oldat
(lopinavir + ritonavir)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg lopinavir és 20 mg ritonavir 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Alkohol (42 térfogat % v/v, lásd a Betegtájékoztatót), magas fruktóz-tartalmú kukorica-szirup, propilén-glikol, glicerin, hidrogénezett makrogol-glicerin-hidroxisztearát 40, kálium (aceszulfám-kálium formájában).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 ml belsőleges oldat

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Fontos tájékoztatás!
Győződjön meg róla, hogy a dózisnak megfelelő fecskendőt használja.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**Hűtőszekrényben tárolandó.**

Használat közben, ha hűtőszekrényen kívül tartják, 25 °C felett nem szabad tárolni és a fel nem használt mennyiséget 42 nap (6 hét) után meg kell semmisíteni. Javasolt a hűtőszekrényből történő kivétel napját a csomagolásra felírni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie (logó)

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**200 mg/50 mg TABLETTA – 1 TARTÁLY DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kaletra 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lopinavir 50 mg ritonavirral (farmakokinetikai hatásmövelőként) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/172/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kaletra 200 mg/50 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

200 mg/50 mg TABLETTA – 360 filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (3 tartályban egyenként 120 kapszula), blue box-szal együtt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lopinavir 50 mg ritonavirral (farmakokinetikai hatásmövelőként) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 360 (3 tartályban egyenként 120) filmtabletta
3 havi kiszerezés

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/172/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Kaletra 200 mg/50 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

200 mg/50 mg TABLETTA – TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra 200 mg/50 mg filmtabletta
Lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lopinavir 50 mg ritonavirral (farmakokinetikai hatásmövelőként) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

120 (3 doboz, egyenként 40) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás külső doboza – a blue box-al együtt
120 200 mg/50 mg buboréksomagolt filmtablettát tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lopinavir 50 mg ritonavirral (farmakokinetikai hatásmövelőként) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 120 (3 dobozban, egyenként 40) filmtabletta.
120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/172/005 – gyűjtőcsomagolás: 120 (3 csomagban egyenként 40) filmtabletta
EU/1/01/172/008 – 120 filmtabletta dobozban

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kaletra 200 mg/50 mg tablettá

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

120 (3 doboz, egyenként 40 db, 200 mg/50 mg filmtablettát) tartalmazó gyűjtőcsomagolás belső doboza – blue box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lopinavir 50 mg ritonavirral (farmakokinetikai hatásmövelőként) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAG(OK) FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

40 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, különválasztva nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/172/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE IRÁSSAL-FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kaletra 200 mg/50 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

8 db 200 mg/50 mg FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKFÓLIA VAGY 12 db. FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaletra 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**100 mg/25 mg TABLETTA – 1 TARTÁLY DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kaletra 100 mg/25 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg lopinavir és 25 mg ritonavir (mint farmakokinetikai hatásmövelő) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájön át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/172/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kaletra 100 mg/25 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**100 mg/25 mg TABLETTA – TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kaletra 100 mg/25 mg filmtabletta
Lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg lopinavir és 25 mg ritonavir (mint farmakokinetikai hatásmövelő) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/172/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml belsőleges oldat (lopinavir + ritonavir)

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert kezelőorvosa kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájkoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kaletra, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Kaletra-t szedni
3. Hogyan kell szedni a Kaletra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kaletra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kaletra, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

- Kezelőorvosa Kaletra-t rendelt Önnek, hogy segítsen a humán immunhiány vírus (HIV)-fertőzést megfékezni. A Kaletra ezt úgy éri el, hogy lassítja a fertőzés terjedését a szervezetben.
- A Kaletra nem gyógyítja a HIV-fertőzést vagy az AIDS betegséget
- A Kaletra-t HIV által fertőzött 14 napos és annál idősebb gyermekek, serdülők, és felnőttek alkalmazzák. A HIV az AIDS betegség kórokozó vírusa.
- A Kaletra hatóanyagai a lopinavir és a ritonavir. A Kaletra retrovírus ellenes gyógyszer, amely a proteázgátlónak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A Kaletra-t más vírusellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák. Orvosa megbeszéli Önnel és meghatározza, hogy mely gyógyszerek a legmegfelelőbbek az Ön számára.

2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Kaletra-t szedni

Ne szedje a Kaletra-t:

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) a lopinavirra, ritonavirra vagy a Kaletra (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Önnek súlyos májműködési zavarai vannak.

Ne szedje a Kaletra-t egyik alább felsorolt hatóanyaggal sem:

- asztemizol vagy terfenadin (allergiás tünetek kezelésére alkalmazzák széles körben – ezek a gyógyszerek vény nélkül is kaphatók);
- szájon át (orálisan) szedett midazolám, triazolám (szorongásoldók és/vagy elősegítik a nyugodt alvást);
- pimozyd (skizofrénia kezelésére);
- kvetiapin (szkizofrénia, bipoláris betegség, és súlyos depresszió kezelésére használatos);
- lurazidon (depresszió kezelésére);
- ranolazin (krónikus mellkasi fájdalom [angina] kezelésére);
- ciszaprid (bizonyos gyomorpanaszok enyhítésére);

- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájások kezelésére);
- amiodaron, dronedaron (szívritmuszavarok kezelésére);
- lovasztatin, szimvasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák);
- lomitapid (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák);
- alfuzozin (férfiaknál megnagyobbodott prosztata tüneteinek kezelésére alkalmazzák (benignus prosztata hiperplázia BPH));
- fuzidinsav (sztafilokokkusz baktérium által okozott bőrfertőzések, úgy mint ótvar vagy gyulladáso dermatitisz kezelésére alkalmazzák. A fuzidinsavat orvosi felügyelet mellett lehet szedni, ha a csontok és ízületek hosszantartó kezelésére használják (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontban);
- kolchicin (köszvény elleni gyógyszer), ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontot);
- elbasvir/grazoprevir (krónikus hepatitisz C vírus [HCV] kezelésére);
- ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir daszabuvirral kombinációban vagy anélkül (krónikus hepatitisz C vírus [HCV] kezelésére);
- neratinib (mellrák kezelésére);
- avanafil, vagy vardenafil (merevedési zavar kezelésére);
- szildenafil (a tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák). A merevedési zavar kezelésére alkalmazott szildenafilt orvosi felügyelet mellett lehet szedni (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontot);
- közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó szerek.

Olvassa el alább az „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontban megadott felsorolást, amelyben bizonyos egyéb, fokozott óvatosságot igénylő gyógyszerekről szóló információk találhatóak.

Ha Ön jelenleg bármelyik fenti gyógyszert szedi, kérje meg kezelőorvosát, hogy más betegségének gyógyszerelését, vagy az antiretrovirális kezelést megfelelően módosítsa.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kaletra szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fontos információ

- Kaletra-t szedőknél kialakulhatnak a HIV-fertőzéshez és az AIDS-hez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek. Ezért fontos, hogy a Kaletra alkalmazása során Ön kezelőorvosa felügyelete alatt maradjon..

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az alábbi betegségekben szenved/szenvedett:

- A vagy B típusú **vérzékenység** (hemofília), mert a Kaletra fokozhatja a vérzések kockázatát.
- **Cukorbetegség** (diabétesz), mert a Kaletra-t szedő betegek köréből emelkedett vércukorszintet jelentettek.
- **Májbetegségek** a kórtörténetben, mert a májbetegségben szenvedők, beleértve a krónikus B- vagy C-típusú vírusos májgyulladást (hepatitisz), ki vannak téve a májat érintő súlyos és esetlegesen halálos mellékhatások fokozott kockázatának.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az alábbiakat tapasztalja:

- Émelygés, hányás, hasi fájdalmak, légzési nehézségek, súlyos izomgyengeség a lábakban és a karokban, mivel ezek a tünetek a vérplazma emelkedett tejsavszintjét jelezhetik.
- Szomjúság, gyakori vizeletürítés, homályos látás, illetve testtömeg-csökkenés, mert ez emelkedett vércukorszintet jelezhet.
- Émelygés, hányás, hasi fájdalmak, mivel a trigliceridek (vérzsírok) szintjének jelentős emelkedése a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) kockázati tényezője, és e tünetek erre a kórállapatra utalhatnak.

- Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegnél, akinek korábban opportunistá fertőzése volt, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzések jelei és gyulladáshos tünetei jelenhetnek meg. Feltételezések szerint ezek a tünetek az immunválasz erősödésének a következményei, amely képessé teszi a szervezetet arra, hogy felvegye a küzdelmet olyan fertőzések ellen, amelyek nyilvánvaló tünetek nélkül zajlottak le. Az opportunistá fertőzések mellett autoimmun betegségek (olyan állapot, amely akkor fordul elő, amikor az immunrendszer megtámadja a test egészséges szöveteit) is előfordulhatnak, miután elkezd gyógyszereket szedni a HIV-fertőzésének kezelésére. Az autoimmun betegségek a kezelés megkezdését követően több hónappal is jelentkezhetnek. Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet, vagy más tünetet észlel, például izomgyengeség, a kezekben és lábfejekben kezdődő, és a törzs irányába felfelé haladó gyengeség, szívdobogás-érzés, remegés vagy túlzott aktivitás, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy megkapja a szükséges kezelést.
- **Ízületi merevség és fájdalma** (különösen a csípő, a térd és a váll esetén), valamint mozgási nehézségek, mivel az e gyógyszereket szedő egyes betegeknél a csont vérellátásának elvesztése által okozott csontszövet-pusztulásos csontbetegség (oszteonekrózis) alakulhat ki. Egyebek mellett a kombinált retrovírus-ellenes kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, az immunrendszer működésének súlyos mértékű elnyomása (immunoszuppresszió), a nagyobb testtömegindex tartozhat a betegség kialakulásának kockázati tényezői közé.
- **Izomfájdalom**, érzékenység, illetve gyengeség, különösen e gyógyszerek kombinációja esetén. Ritkán ezen izom-rendellenességek súlyosak voltak.
- Szédülés, ájuláshézet, ájulás, illetve rendellenes szívverés érzése. A Kaletra változásokat idézhet elő az Ön szívritmusában és szívének elektromos működésében. Ezek a változások észlelhetők az elektrokardiogrammon (EKG-n).

Egyéb gyógyszerek és a Kaletra

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- antibiotikumok (pl. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- rosszindulatú daganatok elleni szerek (pl. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, a legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. dazatinib és nilotinib, valamint vinkrisztin és vinblasztin);
- vérhígítók (pl. warfarin, rivaroxabán, vorapaxár);
- depresszió-ellenes gyógyszerek (pl. trazodon, bupropion);
- epilepszia elleni gyógyszerek (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, lamotrigin és valproát);
- gombaellenes gyógyszerek (pl. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol);
- köszvény elleni gyógyszerek (pl. kolchicin). Nem szedheti a Kaletra-t kolchicinnel, ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd még a „**Ne alkalmazza a Kaletra-t**” pontot, feljebb);
- tuberkulózis elleni gyógyszer (bedakvilin, delamanid);
- vírusellenes gyógyszer, amelyet felnőtteknél alkalmaznak krónikus hepatitisz C (idült C-típusú májgyulladás, HCV) kezelésére (pl. glecaprevir/pibrentaszvir, szimeprevir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir);
- merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) gyógyszerei (pl. szildenafil és tadalafil);
- csont- és ízületi fertőzések (pl. csontvelőgyulladás) hosszú távú kezelésére használt fuzidinsav;
- szívgyógyszerek, köztük:
 - Digoxin;
 - Kalciumcsatorna-gátlók (pl. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - Szívritmuszavarok elleni gyógyszerek (pl. bepridil, szisztémás lidokain, kinidin);
- HIV CCR5-antagonista (pl. maravirok);
- HIV-1-integrázgátló (pl. raltegravir);
- alacsony vérlemezkeszám kezelésére használt gyógyszerek (pl. fosztamatinib);
- levotiroxin (pajzsmirigybetegségek kezelésére);
- vérkoleszterinszint-csökkentő gyógyszerek (pl. atorvasztatin, lovasztatin, roszuvasztatin és szimvasztatin);
- asztma és egyéb tüdőbetegségek, pl. idült obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére használt gyógyszerek (pl. szalmeterol);

- tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszerek (pl. boszentán, riociguat, szildenafil, tadalafil);
- az immunrendszer működését befolyásoló szerek (pl. ciklosporin, szirolimusz [rapamicin], takrolimusz);
- a dohányzásról való leszoktatáshoz használt gyógyszerek (pl. bupropion);
- fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. fentanil);
- morfinszerű gyógyszerek (pl. metadon);
- szájon át szedett vagy tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlók (lásd lent a **Fogamzásgátlók** című pontot);
- proteázgátlók (pl. fozamprenavir, indinavir, ritonavir, szakvinavir, tipranavir);
- nyugtatók (pl. injekció formájában alkalmazott midazolám);
- szteroidok (pl. budezonid, dexametazon, flutikazon-propionát, etinil-ösztadiol, triamcinolon);
- az alkohollal kölcsönhatásba lépő gyógyszerek (pl. diszulfiram).

Olvassa el a fenti „Ne szedje a Kaletra-t a következő gyógyszerek egyikével sem” felsorolást, amely a Kaletra-val együtt nem szedhető gyógyszerekről ad tájékoztatást.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett, egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A merevedési zavarok gyógyszerei (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne szedjen Kaletra-t**, ha jelenleg avanafil, vagy vardenafil használ.
- Tilos a tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazott szildenafilfillal együtt Kaletra-t szedni (lásd még a fenti „**Ne szedje a Kaletra-t**” részt).
- Ha sildenafilfillal vagy tadalafilfillal szed Kaletra-val együtt, olyan mellékhatások kockázata állhat fenn, mint az alacsony vérnyomás, az ájulás, látászavarok és több mint 4 órán át fennálló merevedés. Ha a merevedés 4 óránál tovább tart, **azonnal** orvosi segítséget kell kérnie, hogy elkerülje a hímvessző maradandó károsodását. Kezelőorvosa meg tudja magyarázni Önnek ezeket a tüneteket.

Fogamzásgátlók

- Ha Ön jelenleg szájon át szedett vagy tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlót használ, egy kiegészítő, illetve eltérő típusú fogamzásgátló módszert (pl. gumióvszert) is alkalmaznia kell, mert a Kaletra csökkentheti a szájon át szedett, illetve a tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlók hatásosságát.

Terhesség és szoptatás

- **Azonnal** tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermekvállalást tervez, terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- Amennyiben Ön terhes vagy szoptat, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, mivel propilénlikolt és alkoholt tartalmaz.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kaletra-val nem végeztek specifikus vizsgálatot a gépjárművezetésre és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt lehetséges hatásairól. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket, ha bármely olyan mellékhatást észlel (pl. émelygést), amely befolyásolja e tevékenységek biztonságos végzését. Ehelyett lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

A Kaletra 42 térfogatszázalék alkoholt tartalmaz. A gyógyszerben lévő alkohol mennyisége befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléshez szükséges képességeit, illetve az ítélőképességét és a reakcióidejét.

Fontos információk a Kaletra egyes összetevőiről

A Kaletra 42 térfogat % alkoholt és 15 vegyes % propilénlikolt tartalmaz. A Kaletra belsőleges oldat milliliterenként 356,3 mg alkoholt és 152,7 mg propilénlikolt tartalmaz. Az alkohol és a propilénlikol esetlegesen káros hatású a májbetegségben, vesebetegségben, alkoholizmusban, epilepsziában, agykárosodásban szenvedőknek, valamint a terhes nőknek és a gyermekeknek. Módosíthatják vagy fokozhatják más gyógyszerek hatását.

A gyógyszer ajánlott felnőtt adagjának alkalmazása mellett a becsült véralkoholszint 0,002 –0,01 g/dl az Ön szervezetében. Ez a mennyiség egy felnőtt esetében 4–22 ml sör vagy 1–4 ml bor elfogyasztásának felel meg.

Egyéb gyógyszerek is tartalmazhatnak alkoholt, illetve az alkohol ételekben és italokban is fogyasztásra kerülhet. Ezek együttes hatása megemelheti a véralkohol szintet, és felerősítheti az alkohol mellékhatásait.

Ez a gyógyszer az adagolási ajánlások szerint szedve adagonként legfeljebb 0,8 g fruktózt tartalmaz. Nem alkalmazható örökletes fruktóz érzékenység esetén. A fel nem ismert fruktóz érzékenység lehetősége miatt ez a gyógyszer csecsemőknek vagy kisgyermekeknek csak az kezelőorvossal való megbeszélést követően adható.

A Kaletra glicerint tartalmaz, amely nagy adagokban káros. Fejfájást, gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

A Kaletra polioxil 40 hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz. Nagy adagokban émelygést, hányást, görcsös hasfájást, súlyos hasmenést okozhat. Bélelzáródás esetén nem adható.

A Kaletra káliumot tartalmaz aceszulfám-kálium formájában, amely káros lehet a káliumszegény étrendet tartó betegek számára. A magas kálium vérszint gyomorrontásszerű tüneteket és hasmenést okozhat.

A Kaletra nátriumot tartalmaz szaccharin-nátrium, nátrium-klorid és nátrium-citrát formájában, amely káros lehet a nátriumszegény étrendet tartó betegek számára.

A Kaletra nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Kaletra-t?

A Kaletra HIV-fertőzött felnőttek és 14 napos és idősebb gyermekek kezelésére ajánlott. Legyen óvatos, amikor a gyógyszert gyermekeknek adagolja. Az adagnak naponta kétszer 5 ml-nél kisebbnek kell lennie 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél.

Amennyiben Ön vagy gyermeke le tudja nyelni a tablettát, a Kaletra 200 mg lopinavirt és 50 mg ritonavirt, valamint 100 mg lopinavirt és 25 mg ritonavirt tartalmazó filmtabletta formájában is rendelkezésre áll.

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Kaletra-t kell szedni és mikor?

14 napos és idősebb, legfeljebb 15 kg testtömegű gyermekeknél

- Kezelőorvosa határozza meg a megfelelő adagot a gyermek testmagassága és testtömege alapján.
- Fontos, hogy a Kaletra belsőleges oldat minden adagját étellel együtt kell bevenni.
- Az adag elkészítéséhez használja a csomagolásban lévő **2 ml**-es szájfecskendőt.

15 kg feletti gyermekeknél

- Kezelőorvosa határozza meg a megfelelő adagot a gyermek testmagassága és testtömege alapján.
- Fontos, hogy a Kaletra belsőleges oldat minden adagját étellel együtt kell bevenni.
- Az adag elkészítéséhez használja a csomagolásban lévő **5 ml**-es szájfecskendőt.

Felnőtteknél

- A készítmény szokásos adagja felnőtteknek naponta kétszer 5 ml belsőleges oldat, azaz minden 12 órában, más HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinálva. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, milyen mennyiségű Kaletra-t kell bevennie.
- Fontos, hogy a Kaletra belsőleges oldat minden adagját étellel együtt kell bevenni.
- Az adag elkészítéséhez használja a csomagolásban lévő **5 ml**-es szájfecskendőt.

Hogyan mérhető ki megfelelő adag?

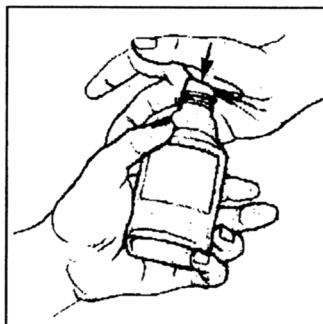
- Ha az adag legfeljebb **2 ml**: használja a 2 ml-es adagoló szájfecskendőt az adag elkészítéséhez.
- Ha az adag 2 ml és 5 ml között van, használja az **5 ml**-es adagoló szájfecskendőt az adag elkészítéséhez.

Ellenőrizze le a gyógyszerészével, hogy a megfelelő méretű fecskendőt használja. Ha nem biztos az adagoló szájfecskendő használatában, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Meg fogják mutatni Önnek a fecskendő helyes használatát.

Az adagolófecskendő első használata előtt mossa el a dugattyút és a fecskendőt vízzel és mosogatószerrel. Öblítse át tiszta vízzel, és hagyja szabad levegőn megszáradni.

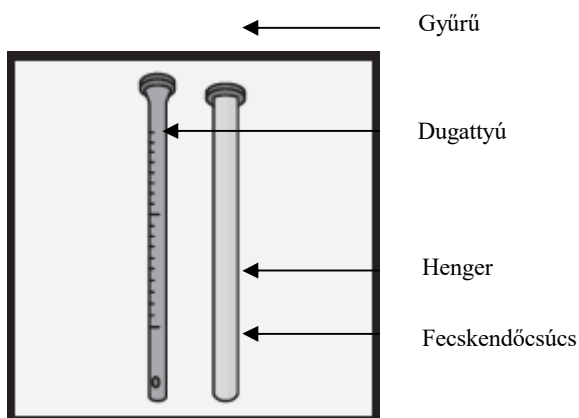
Ne rázza össze apalackot, mivel légbuborékok keletkezhetnek, ami befolyásolja az adag kimérésének pontosságát.

A gyermekbiztos kupak tenyérrel történő lenyomását követően, azt az óramutató járásával ellenkező irányba vagy a kupak tetején található nyíl irányába kell elfordítani. Forduljon gyógyszerészéhez, ha nehézségei lennének az palack felnyitásával.

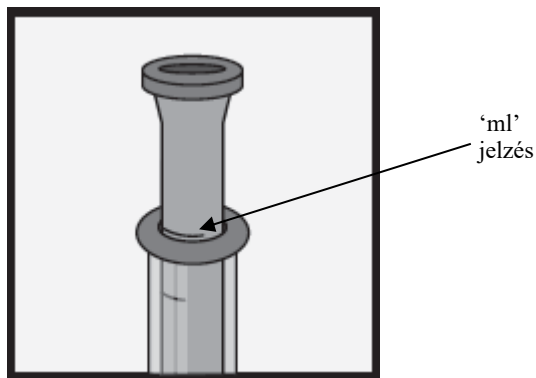


A 2 ml-es adagoló szájfecskendő használata legfeljebb 2 ml-es dózis elkészítéséhez

A fecskendőnek két fő része van, a dugattyú és a henger. Ezen a képen a dugattyú kihúzott állapotban van, így mindkét rész jól látható.

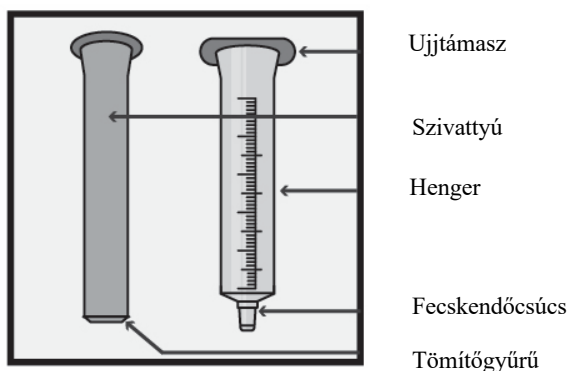


1. Nyomja bele teljesen a dugattyút a hengerbe
 2. Helyezze a fecskendő csúcsát a folyadékba.
 3. Húzza a dugattyút felfelé, amíg a dugattyún a megfelelő dózismennyiséget nem látja. A „ml” jelzést a henger gyűrűjének tetejéhez igazítva kell látnia.
 4. Fordítsa el a fecskendőt úgy, hogy a csúcsa felfelé mutasson, finoman ütögesse meg, és nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékokat.
 5. A légbuborékok eltávolítása után nézze meg a dózismutatót.
 - Ha a „ml” jelzés a gyűrűn több mint az előírt dózis, nyomja le a dugattyút az előírt dóziséig.
 - Ha a „ml” jelzés a gyűrűn kevesebb mint az előírt dózis, szívjon fel több oldatot, hogy megkapja az előírt adagot.
 6. Helyezze az adagoló fecskendőt gyermeke szájába az orca felé, és finoman nyomja le a dugattyút, hogy befecskendezze a gyógyszert.
- Minden használat után helyezze vissza a palack kupakját.

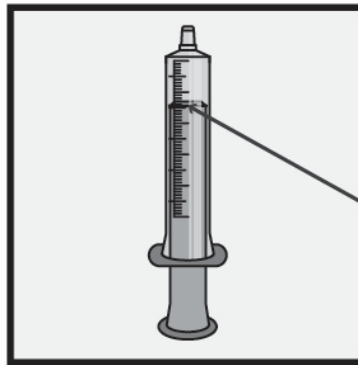


Az 5 ml-es adagoló szájfecskendő használata 2 ml feletti dózisok elkészítéséhez

A fecskendőnek két fő része van, a dugattyú és a henger. Ezen a képen a dugattyú kihúzott állapotban van, így mindkét rész jól látható.



1. Nyomja bele teljesen a dugattyút a hengerbe.
2. Helyezze a fecskendő csúcsát a folyadékba.
3. Húzza a dugattyút felfelé, amíg a tömítőgyűrű a hengeren lévő, a megfelelő dózist jelző „ml” jelzéshez nem ér.
4. Fordítsa el a fecskendőt úgy, hogy a csúcsa felfelé mutasson, finoman ütögesse meg, és nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a légbuborékokat.



‘ml’ jelzés

5. A légbuborékok eltávolítása után nézze meg a dózis jelzést.
 - Ha a „ml” jelzés a tömítőgyűrű magasabb mint az előírt dózis, nyomja le a dugattyút az előírt dóziséig.
 - Ha a „ml” jelzés a tömítőgyűrű alacsonyabb mint az előírt dózis, szívjon fel több oldatot, hogy megkapja az előírt adagot.
 6. Helyezze az adagoló fecskendőt gyermeke szájába az orca felé, és finoman nyomja le a dugattyút, hogy befecskendezze a gyógyszert.
- Minden használat után helyezze vissza a palack kupakját.

Minden egyes Kaletra adag után húzza ki a dugattyút a fecskendőből. Mossa el a dugattyút és a fecskendőt mosogatószerrel és meleg vízzel, amilyen hamar csak lehetséges. Helyezze vissza a fecskendőt, és öblítés céljából néhányszor szívjon fel majd fecskendezzen ki belőle csapvizet. Hagyja a fecskendőt teljesen megszáradni mielőtt ismét mérésre használná.

Ne használja a Kaletra belsőleges oldathoz biztosított adagoló fecskendőt más, Ön vagy gyermeke által esetleg szedett gyógyszerekhez.

Ha Ön vagy gyermeke az előírtnál több Kaletra-t vett be

- Ha Ön észreveszi, hogy több gyógyszert vett be, mint amennyi az előírás, lépjen kapcsolatba azonnal a kezelőorvosával.
- Ha nem tudja elérni kezelőorvosát, menjen kórházba.

Ha Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni a Kaletra-t

- Ha Ön 6 órán belül észreveszi, hogy a szokásos beszedési időben kihagyott egy adagot, pótolja a kimaradt adagot amint lehet, azután folytassa tovább a kezelést a kezelőorvos által meghatározott szokásos adaggal, a szokásos időpontban.
- Ha Ön több mint 6 órával a szokásos beszedési idő után veszi észre, hogy kihagyott egy adagot, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön vagy gyermeke idő előtt abbahagyja a Kaletra szedését

- Ne hagyja abba a Kaletra szedését, illetve ne változtassa meg napi adagját anélkül, hogy előbb beszélne kezelőorvosával.
- A Kaletra-t mindig naponta kétszer kell szedni a HIV-fertőzés kontroll alatt tartásának elősegítése céljából, függetlenül attól, hogy Ön mennyire érzi jobban magát.
- A Kaletra rendeltetésszerű szedése biztosítja a legjobb esélyt a vírus készítménnyel szembeni ellenállóképessége (rezisztenciája) kialakulásának késleltetésére.
- Ha olyan mellékhatás lép fel, amely megakadályozza Önt a Kaletra utasítás szerinti alkalmazásában, azonnal tájékoztassa erről a kezelőorvosát.
- Mindig legyen kéznél elegendő Kaletra, hogy ne fogyjon el a gyógyszer. Ha Ön utazik vagy kórházba kell mennie, bizonyosodjék meg, hogy van-e Önnél elég tartalék a Kaletrából, amíg újabbat tud beszerezni.

- Folytassa a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvos másként nem rendelkezik.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, a Kaletra is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nehézséget jelenthet megkülönböztetni a Kaletra által okozott mellékhatásokat a más, Ön által egyidejűleg szedett gyógyszerek mellékhatásaitól vagy a HIV-fertőzés szövődményei miatt jelentkező tünetektől.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérszírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérszírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Ezt a gyógyszert szedő betegek a következő mellékhatásokról számoltak be. Azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát ezekről és bármely más tünetről. Ha a probléma hosszabb ideig fennáll vagy romlik, forduljon orvosi segítségért.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- hasmenés;
- émelygés;
- felső légúti fertőzés.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- hányás, hasi puffadás, fájdalom a gyomor környékének alsó és felső részén, szelesség, gyomorrontás, étvágycsökkenés, a gyomorsav gyomorból nyelőcsőbe való visszaáramlása (reflux), amely fájdalmat okozhat;
 - **Mondja el kezelőorvosának**, ha émelygést, hányást vagy hasi fájdalmat tapasztal, mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladásra (pankreatitisz) utalhatnak.
- a gyomor, a belek, illetve a vastagbél duzzanata vagy gyulladása;
- emelkedett koleszterin vérszint, emelkedett triglicerid (zsírféleség) vérszint, magas vérnyomás;
- a szervezett csökkent képessége a cukorháztartás egyensúlyban tartására, pl. cukorbetegség, testtömeg-csökkenés;
- alacsony vörösvértestszám, az általában a fertőzések leküzdését végző fehérvérsejtek számának csökkenése;
- bőrkiütés, ekcéma, zsíros bőrhámladék felhalmozódása;
- szédülés, szorongás, alvási problémák;
- fáradtságérzet, erőtlenység és energiahány, fejfájás, a migrént is beleértve;
- aranyeres csomók;
- májgyulladás, beleértve a májenzimszintek emelkedését;
- allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és a száj gyulladása;
- alsó légúti fertőzés;
- a nyirokcsomók megnagyobbodása;
- impotencia, kórosan bő vagy elhúzódó havivérzés vagy a menstruáció hiánya;
- izomrendellenességek, pl. gyengeség és görcsök, ízületi, izom-, illetve hátfájdalmak;
- a perifériás (központi idegrendszeren kívüli) idegrendszer idegeinek károsodása;
- éjszakai izzadás, viszketés, bőrkiütések, köztük kiemelkedő bőrduzzanatok, bőrfertőzés, a bőr-, illetve a hajhagymák gyulladása, folzadékfelhalmozódás a sejtekben, illetve a szövetekben.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- szokatlan álmok;
- az ízérzet elvesztése vagy megváltozása;
- hajhullás;
- rendellenesség az elektrokardiogrammban (EKG-ban), amelyet pitvar-kamrai blokknak

- neveznek;
- lerakódások (plakkok) képződése az artériákban , amelyek szívrohamhoz és szélütéshez vezethetnek;
- a vérerek és a hajszálerek gyulladása;
- az epevezeték gyulladása;
- a test akaratlan remegése;
- székrekedés;
- vérröggel összefüggő mélyvénás gyulladás;
- szájszárazság;
- a székletürítés szabályozására való képtelenség;
- a közvetlenül a gyomor után következő első vékonybélszakasz gyulladása, emésztőrendszeri seb vagy fekély, emésztőrendszeri, illetve végbélvérzés;
- vörösvértestek a vizeletben;
- a bőr vagy a szemfehérje sárgulása (sárgaság);
- zsírlerakódás a májban, májmegnagyobbodás;
- a here működésének hiánya;
- valamely inaktív fertőzés tüneteinek fellángolása (immunrekonstitúció);
- étvágyfokozódás;
- a bilirubin (a vörösvértestek lebomlása során termelődő festékanyag) kórosan nagy vérszintje;
- csökkent nemi vágy;
- vesegyulladás;
- csontpusztulás, amelyet az adott terület rossz vérellátása okoz;
- szájüregi kelések vagy fekélyesedés, a gyomor és a belek gyulladása;
- veseelégtelenség;
- az izomrostok leépülése, amely az izomrost-tartalom (mioglobin) vérkeringésbe történő bekerülésével jár;
- hangok (pl. zúgó, csengő vagy sípoló) hallása az egyik vagy mindkét fülben;
- remegés;
- az egyik (háromhegyű, szaknyelven trikuszipidális) szívbillentyű rendellenes záródása;
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- szemrendellenesség, látászavar;
- testtömeg-gyarapodás.

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos vagy életveszélyes bőrkiütések és hólyagok (Stevens-Johnson szindróma és eritéma multiforme).

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- vesekövek.

Ha bármilyen mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kaletra-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A palackon feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Kaletra-t.
- Ne vegye be a gyógyszert, ha azt látja, hogy az oldat elszíneződött vagy szemcséket tartalmaz.

Hogyan kell tárolni a Kaletra-t és mennyi ideig?

- Hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C) tárolandó.
- Tárolás használat közben: ha hűtőszekrényen kívül tartják, legfeljebb 25 °C-on tárolandó és bármely fel nem használt mennyiséget 42 nap (6 hét) után meg kell semmisíteni. Javasolt a hűtőszekrényből történő kivétel napját a csomagolásra felírni.
- Az eredeti palackban tárolandó. A kupakot minden használat után vissza kell helyezni. Ne tegye át másik palackba.

Hogyan kell megsemmisíteni a fel nem használt Kaletra-t?

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kaletra?

A készítmény hatóanyaga a lopinavir és ritonavir.

A Kaletra belsőleges oldat milliliterenként 80 mg lopinavirt és 20 mg ritonavirt tartalmaz.

Egyéb összetevők: alkohol, magas fruktóz-tartalmú kukorica-szirup, propilénglikol, tisztított víz, glicerin, povidon, magnasweet 110 aroma (monoammónium-glicirrizinát és glicerin keveréke), vanília aroma (p-hidroxibenzoesav, p-hidroxibenzaldehid, vanillinsav, vanillin, heliotropin, etil-vanillin tartalmú), polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj, vattacukor aroma (etil-maltol, etil-vanillin, acetoin, dihidrokumarin, propilénglikol tartalmú), aceszulfám-kálium, szacharin-nátrium, nátrium-klorid, borsmentaolaj, nátrium-citrát, citromsav, levomentol.

Milyen a Kaletra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kaletra belsőleges oldat 60 ml-es, barna színű, több adagos palackba van töltve. A Kaletra milliliterenként 80 mg lopinavirt és 20 mg ritonavirt tartalmaz.

A Kaletra belsőleges oldat két kiszerezésben érhető el:

- 120 ml (2 db 60 ml-es palack), 2 db 2 ml-es, 0,1 ml-es beosztású fecskendővel. Legfeljebb 2 ml térfogat kimérésére. Nagyobb térfogat kimérésére alternatív csomagolás áll rendelkezésre.
- 300 ml (5 db 60 ml-es palack), 5 db 5 ml-es, 0,1 ml-es beosztású fecskendővel. 2 ml-nél nagyobb térfogat kimérésére. Kisebb térfogat kimérésére alternatív csomagolás áll rendelkezésre.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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 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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató:Információk a felhasználó számára

Kaletra 200 mg/50 mg filmtabletta

lopinavir/ritonavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert kezelőorvosa kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájkoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kaletra, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Kaletra-t szedni
3. Hogyan kell szedni a Kaletra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kaletra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kaletra, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

- Kezelőorvosa Kaletra-t rendelt Önnek, hogy segítsen a humán immunhiány vírus (HIV)-fertőzést megfékezni. A Kaletra ezt úgy éri el, hogy lassítja a fertőzés terjedését a szervezetben.
- A Kaletra nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést vagy az AIDS betegséget.
- A Kaletra-t HIV által fertőzött 2 éves vagy annál idősebb gyermekek, serdülők, és felnőttek alkalmazzák. A HIV az AIDS betegség kórokozó vírusa.
- A Kaletra hatóanyagai a lopinavir és a ritonavir. A Kaletra retrovírus ellenes gyógyszer, amely a proteázgátlónak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A Kaletra-t más vírusellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák. Kezelőorvosa megbeszéli Önrel és meghatározza, hogy mely gyógyszerek a legmegfelelőbbek az Ön számára.

2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Kaletra-t szedni

Ne szedje a Kaletra-t:

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) a lopinavirra, ritonavirra vagy a Kaletra (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Önnek súlyos májműködési zavarai vannak.

Ne szedje a Kaletra-t egyik alább felsorolt hatóanyaggal sem:

- asztemizol vagy terfenadin (allergiás tünetek kezelésére alkalmazzák széles körben – ezek a gyógyszerek vény nélkül is kaphatók);
- szájon át (orálisan) szedett midazolám, triazolám (szorongásoldók és/vagy elősegítik a nyugodt alvást);
- pimozyd (skizofrénia kezelésére);
- kvetiapin (szkizofrénia, bipoláris betegség, és súlyos depresszió kezelésére használatos);
- lurazidon (depresszió kezelésére);
- ranolazin (krónikus mellkasi fájdalom [angina] kezelésére);
- ciszaprid (bizonyos gyomorpanaszok enyhítésére);

- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájások kezelésére);
- amiodaron, dronedaron (szívritmuszavarok kezelésére);
- lovasztatin, szimvasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák);
- lomitapid (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák);
- alfuzozin (férfiaknál megnagyobbodott prosztata tüneteinek kezelésére alkalmazzák (benignus prosztata hiperplázia, BPH));
- fuzidinsav (sztafilokokkusz baktérium által okozott bőrfertőzések, úgy mint ótvar vagy gyulladáso dermatitisz kezelésére alkalmazzák. A fuzidinsavat orvosi felügyelet mellett lehet szedni, ha a csontok és ízületek hosszantartó kezelésére használják (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontban);
- kolchicin (köszvény elleni gyógyszer), ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontot);
- elbasvir/grazoprevir (krónikus hepatitisz C-vírus [HCV] kezelésére);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir daszabuvirral kombinációban vagy anélkül (krónikus hepatitisz C-vírus [HCV] kezelésére);
- neratinib (mellrák kezelésére);
- avanafil, vagy vardenafil (merevedési zavar kezelésére);
- szildenafil (a tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák). A merevedési zavar kezelésére alkalmazott szildenafilt orvosi felügyelet mellett lehet szedni (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontot);
- közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó szerek.

Olvasza el alább az „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontban megadott felsorolást, amelyben bizonyos egyéb, fokozott óvatosságot igénylő gyógyszerekről szóló információk találhatóak.

Ha Ön jelenleg bármelyik fenti gyógyszert szedi, kérje meg kezelőorvosát, hogy más betegségének gyógyszerelését, vagy az antiretrovirális kezelést megfelelően módosítsa.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kaletra szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fontos információ

- Kaletra-t szedőknél kialakulhatnak a HIV-fertőzéshez és az AIDS-hez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek. Ezért fontos, hogy a Kaletra alkalmazása során Ön kezelőorvosa felügyelete alatt maradjon.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az alábbi betegségekben szenved/szenvedett

- A vagy B típusú **vérzékenység** (hemofília), mert a Kaletra fokozhatja a vérzések kockázatát.
- **Cukorbetegség** (diabétesz), mert a Kaletra-t szedő betegek köréből emelkedett vércukorszintet jelentettek.
- **Májbetegségek** a kórtörténetben, mert a májbetegségben szenvedők, beleértve a krónikus B- vagy C-típusú vírusos májgyulladást (hepatitisz), ki vannak téve a májat érintő súlyos és esetlegesen halálos mellékhatások fokozott kockázatának.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az alábbiakat tapasztalja

- Émelygés, hányás, hasi fájdalmak, légzési nehézségek, súlyos izomgyengeség a lábakban és a karokban, mivel ezek a tünetek a vérplazma emelkedett tejsavszintjét jelezhetik.
- Szomjúság, gyakori vizeletürítés, homályos látás, illetve testtömeg-csökkenés, mert ez emelkedett vércukorszintet jelezhet.
- Émelygés, hányás, hasi fájdalmak, mivel a trigliceridek (vérzsírok) szintjének jelentős emelkedése a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) kockázati tényezője, és e tünetek erre a kórállapatra utalhatnak.

- Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegnél, akinek korábban opportunista fertőzése volt, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzések jelei és gyulladáshoz vezető tünetei jelenhetnek meg. Feltételezések szerint ezek a tünetek az immunválasz erősödésének a következményei, amely képessé teszi a szervezetet arra, hogy felvegye a küzdelmet olyan fertőzések ellen, amelyek nyilvánvaló tünetek nélkül zajlottak le. Az opportunista fertőzések mellett autoimmun betegségek (olyan állapot, amely akkor fordul elő, amikor az immunrendszer megtámadja a test egészséges szöveteit) is előfordulhatnak, miután elkezd gyógyszereket szedni a HIV-fertőzésének kezelésére. Az autoimmun betegségek a kezelés megkezdését követően több hónappal is jelentkezhetnek. Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet, vagy más tünetet észlel, például izomgyengeség, a kezekben és lábfejekben kezdődő, és a törzs irányába felfelé haladó gyengeség, szívdobogás-érzés, remegés vagy túlzott aktivitás, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy megkapja a szükséges kezelést.
- **Ízületi merevség és fájdalmak** (különösen a csípő, a térd és a váll esetén), valamint mozgási nehézségek, mivel az e gyógyszereket szedő egyes betegeknél a csont vérellátásának elvesztése által okozott csontszövet-pusztulásos csontbetegség (oszteonekrózis) alakulhat ki. Egyebek mellett a kombinált retrovírus-ellenes kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, az immunrendszer működésének súlyos mértékű elnyomása (immunoszuppresszió), a nagyobb testtömegindex tartozhat a betegség kialakulásának kockázati tényezői közé.
- **Izomfájdalom**, érzékenység, illetve gyengeség, különösen e gyógyszerek kombinációja esetén. Ritkán ezen izom-rendellenességek súlyosak voltak.
- Szédülés, ájuláserzet, ájulás, illetve rendellenes szívverés érzése. A Kaletra változásokat idézhet elő az Ön szívritmusában és szívének elektromos működésében. Ezek a változások észlelhetők az elektrokardiogrammon (EKG-n).

Egyéb gyógyszerek és a Kaletra

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- antibiotikumok (pl. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- rosszindulatú daganatok elleni szerek (pl. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, a legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. dazatinib és nilotinib, valamint pl. vinkrisztin és vinblasztin);
- vérhígítók (pl. warfarin, rivaroxabán, vorapaxár);
- depresszió-ellenes gyógyszerek (pl. trazodon, bupropion);
- epilepszia elleni gyógyszerek (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, lamotrigin és valproát);
- gombaellenes gyógyszerek (pl. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol);
- köszvény elleni gyógyszerek (pl. kolchicin). Nem szedheti a Kaletra-t kolchicinnel, ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd még a „**Ne alkalmazza a Kaletra-t**” pontot, feljebb);
- tuberkulózis elleni gyógyszer (bedakvilin, delamanid);
- vírusellenes gyógyszer, amelyet felnőtteknél alkalmaznak krónikus hepatitisz C (idült C-típusú májgyulladás, HCV) kezelésére (pl. glecaprevir/pibrentaszvir, szimeprevir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir);
- merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) gyógyszerei (pl. szildenafil és tadalafil);
- csont- és ízületi fertőzések (pl. csontvelőgyulladás) hosszú távú kezelésére használt fuzidinsav;
- szívgyógyszerek, köztük:
 - Digoxin;
 - Kalciumcsatorna-gátlók (pl. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - Szívritmuszavarok elleni gyógyszerek (pl. bepridil, szisztémás lidokain, kinidin);
- HIV CCR5-antagonista (pl. maravirok);
- HIV-1 integráz gátló (pl. raltegravir);
- alacsony vérlemezkeszám kezelésére használt gyógyszerek (pl. fosztatinib);
- levotiroxin (pajzsmirigybetegségek kezelésére);
- vérkoleszterinszint-csökkentő gyógyszerek (pl. atorvasztatin, lovasztatin, roszuvasztatin és szimvasztatin);
- asztma és egyéb tüdőbetegségek, pl. idült obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére használt gyógyszerek (pl. szalmeterol);

- tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszerek (pl. boszentán, riociguat, szildenafil, tadalafil);
- az immunrendszer működését befolyásoló szerek (pl. ciklosporin, szirolimusz [rapamicin], takrolimusz);
- a dohányzásról való leszoktatáshoz használt gyógyszerek (pl. bupropion);
- fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. fentanil);
- morfinszerű gyógyszerek (pl. metadon);
- nem nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NNRTI-k) (pl. efavirenz, nevirapin);
- szájon át szedett vagy tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlók (lásd lent a **Fogamzásgátlók** című pontot);
- proteázgátlók (pl. fozamprenavir, indinavir, ritonavir, szakvinavir, tipranavir);
- nyugtatók (pl. injekció formájában alkalmazott midazolám);
- szteroidok (pl. budezonid, dexametazon, flutikazon-propionát, etinil-ösztadiol, triamcinolon);

Olvassa el a fenti „Ne szedje a Kaletra-t a következő gyógyszerek egyikével sem” felsorolást, amely a Kaletra-val együtt nem szedhető gyógyszerekről ad tájékoztatást.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A merevedési zavarok gyógyszerei (avanafil, vardenafil, szildenafil, tadalafil)

- **Ne szedjen Kaletra-t**, ha jelenleg avanafil, vagy vardenafil, vagy szildenafilt használ.
- Tilos a tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazott szildenafilfillal együtt Kaletra-t szedni (lásd még a fenti „**Ne szedje a Kaletra-t**” részt).
- Ha szildenafilfil vagy tadalafilfil szed Kaletra-val együtt, olyan mellékhatások kockázata állhat fenn, mint az alacsony vérnyomás, az ájulás, látászavarok és több mint 4 órán át fennálló merevedés. Ha a merevedés 4 óránál tovább tart, **azonnal** orvosi segítséget kell kérnie, hogy elkerülje a hímvessző maradandó károsodását. Kezelőorvosa meg tudja magyarázni Önnek ezeket a tüneteket.

Fogamzásgátlók

- Ha Ön jelenleg szájon át szedett vagy tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlót használ, egy kiegészítő, illetve eltérő típusú fogamzásgátló módszert (pl. gumióvszert) is alkalmaznia kell, mert a Kaletra csökkentheti a szájon át szedett, illetve a tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlók hatásosságát.

Terhesség és szoptatás

- **Azonnal** tájékoztassa orvosát, ha gyermekvállalást tervez, terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kaletra-val nem végeztek specifikus vizsgálatot a gépjárművezetésre és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt lehetséges hatásairól. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket, ha bármely olyan mellékhatást észlel (pl. émelygést), amely befolyásolja e tevékenységek biztonságos végzését. Ehelyett lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

A Kaletra nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Kaletra-t?

Fontos, hogy a Kaletra filmtablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, kettétörni vagy összetörni.

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Kaletra-t kell szedni és mikor?

Felnőttkori alkalmazás

- A szokásos felnőtt adag naponta kétszer (vagyis 12 óránként) 400 mg/100 mg, más HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinálva. Olyan felnőtt betegek, akik korábban még nem szedtek más, vírusellenes gyógyszert, a Kaletra tablettát naponta egyszer is szedhetik, 800 mg/200 mg adagban. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt a beveendő tabletták mennyiségéről. Ha kezelőorvosuk úgy dönt, akkor azok a felnőtt betegek, akik korábban már szedtek más, vírusellenes gyógyszert, a Kaletra tablettát szedhetik naponta egyszer 800 mg/200 mg-os adagban.
- A Kaletra-t efavirenzzel, nevirapinnal, karbamazepinnel, fenobarbitállal és fenitoinnal együtt tilos naponta egyszer szedni.
- A Kaletra tabletták étkezéstől függetlenül szedhetők.

Gyermekeknél történő alkalmazás

- Kezelőorvosa határozza meg a megfelelő adagot (a tabletták számát) a gyermek testmagassága és testtömege alapján.
- A Kaletra tabletták étkezéstől függetlenül szedhetők.

A Kaletra 100 mg/25 mg filmtabletta formájában is hozzáférhető. Az olyan betegek részére, akik nem tudják lenyelni a tablettát, belsőleges oldat áll rendelkezésre.

Ha Ön vagy gyermeke az előírtnál több Kaletra-t vett be

- Ha Ön észreveszi, hogy több gyógyszert vett be, mint amennyi az előírás, lépjen kapcsolatba azonnal a kezelőorvosával.
- Ha nem tudja elérni kezelőorvosát, menjen kórházba.

Ha Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni a Kaletra-t

Ha Ön naponta kétszer szedi a Kaletra-t

- Ha Ön 6 órán belül észreveszi, hogy a szokásos beszedési időben kihagyott egy adagot, pótolja a kimaradt adagot amint lehet, azután folytassa tovább a kezelést a kezelőorvos által meghatározott szokásos adaggal, a szokásos időpontban.
- Ha Ön több mint 6 órával a szokásos beszedési idő után veszi észre, hogy kihagyott egy adagot, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön naponta egyszer szedi a Kaletra-t

- Ha Ön 12 órán belül észreveszi, hogy a szokásos beszedési időben kihagyott egy adagot, pótolja a kimaradt adagot amint lehet, azután folytassa tovább a kezelést a kezelőorvos által

meghatározott szokásos adaggal, a szokásos időpontban.

- Ha Ön több mint 12 órával a szokásos beszédési idő után veszi észre, hogy kihagyott egy adagot, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön vagy gyermeke idő előtt abbahagyja a Kaletra szedését

- Ne hagyja abba a Kaletra szedését, illetve ne változtassa meg napi adagját anélkül, hogy előbb beszélne kezelőorvosával.
- A Kaletra-t minden nap kell szedni a HIV-fertőzés kontroll alatt tartásának elősegítése céljából, függetlenül attól, hogy Ön mennyire érzi jobban magát.
- A Kaletra rendeltetésszerű szedése biztosítja a legjobb esélyt a vírus készítménnyel szembeni ellenállóképessége (rezisztenciája) kialakulásának késleltetésére.
- Ha olyan mellékhatás lép fel, amely megakadályozza Önt a Kaletra utasítás szerinti alkalmazásában, azonnal tájékoztassa erről a kezelőorvosát.
- Mindig legyen kéznél elegendő Kaletra, hogy ne fogyjon el a gyógyszer. Ha Ön utazik vagy kórházba kell mennie, bizonyosodjék meg, hogy van-e Önnél elég tartalék a Kaletrából, amíg újabbat tud beszerezni.
- Folytassa a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa másként nem rendelkezik.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, a Kaletra is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nehézséget jelenthet megkülönböztetni a Kaletra által okozott mellékhatásokat a más, Ön által egyidejűleg szedett gyógyszerek mellékhatásaitól vagy a HIV-fertőzés szövődményei miatt jelentkező tünetektől.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérszírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérszírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Ezt a gyógyszert szedő betegek a következő mellékhatásokról számoltak be. Azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát ezekről és bármely más tünetről. Ha a probléma hosszabb ideig fennáll vagy romlik, forduljon orvosi segítségért.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- hasmenés;
- émelygés;
- felső légúti fertőzés.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- hányás, hasi puffadás, fájdalom a gyomor környékének alsó és felső részén, szelesség, gyomorrontás, étvágycsökkenés, a gyomorsav gyomorból nyelőcsőbe való visszaáramlása (reflux), amely fájdalmat okozhat;
 - **Mondja el kezelőorvosának**, ha émelygést, hányást vagy hasi fájdalmat tapasztal, mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladásra (pankreatitisz) utalhatnak.
- a gyomor, a belek, illetve a vastagbél duzzanata vagy gyulladása;
- emelkedett koleszterin-vérszint, emelkedett triglicerid- (zsírféleség) vérszint, magas vérnyomás;
- a szervezett csökkent képessége a cukorháztartás egyensúlyban tartására, pl. cukorbetegség, testtömeg-csökkenés;
- alacsony vörösvértestszám, az általában a fertőzések leküzdését végző fehérvérsejtek számának csökkenése;
- bőrkiütés, ekcéma, zsiros bőrhámladék felhalmozódása;

- szédülés, szorongás, alvási problémák;
- fáradtságérzet, erőtlenség és energiahiány, fejfájás, a migrént is beleértve;
- aranyeres csomók;
- májgyulladás, beleértve a májenzimszintek emelkedését;
- allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és a száj gyulladása;
- alsó légúti fertőzés;
- a nyirokcsomók megnagyobbodása;
- impotencia, kórosan bő vagy elhúzódó havivérzés vagy a menstruáció hiánya;
- izomrendellenességek, pl. gyengeség és görcsök, ízületi, izom-, illetve hátfájdalmak;
- a perifériás (központi idegrendszeren kívüli) idegrendszer idegeinek károsodása;
- éjszakai izzadás, viszketés, bőrkiütések, köztük kiemelkedő bőrduzzanatok, bőrfertőzés, a bőr-, illetve a hajhagymák gyulladása, folyadékfelhalmozódás a sejtekben, illetve a szövetekben.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- szokatlan álmok;
- az ízérzet elvesztése vagy megváltozása;
- hajhullás;
- rendellenesség az elektrokardiogrammban (EKG-ban), amelyet pitvar-kamrai blokknak neveznek;
- lerakódások (plakkok) képződése az artériákban, amelyek szívrohamhoz és szélütéshez vezethetnek;
- a vérerek és a hajszálerek gyulladása;
- az epevezeték gyulladása;
- a test akaratlan remegése;
- székrekedés;
- vérröggel összefüggő mélyvénás gyulladás;
- szájszárazság;
- a székletürítés szabályozására való képtelenség;
- a közvetlenül a gyomor után következő első vékonybélszakasz gyulladása, emésztőrendszeri seb vagy fekély, emésztőrendszeri, illetve végbélvérzés;
- vörösvértestek a vizeletben;
- a bőr vagy a szemfehérje sárgulása (sárgaság);
- zsírlerakódás a májban, májmegnagyobbodás;
- a here működésének hiánya;
- valamely inaktív fertőzés tüneteinek fellángolása (immunrekonstitúció);
- étvágyfokozódás;
- a bilirubin (a vörösvértestek lebomlása során termelődő festékanyag) kórosan nagy vérszintje;
- csökkent nemi vágy;
- vesegyulladás;
- csontpusztulás, amelyet az adott terület rossz vérellátása okoz;
- szájüregi kelések vagy fekélyesedés, a gyomor és a belek gyulladása;
- veseelégtelenség;
- az izomrostok leépülése, amely az izomrost-tartalom (mioglobin) vérkeringésbe történő bekerülésével jár;
- hangok (pl. zúgó, csengő vagy sípoló) hallása az egyik vagy mindkét fülben;
- remegés;
- az egyik (háromhegyű, szaknyelven trikuszipidális) szívbillentyű rendellenes záródása;
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- szemrendellenesség, látászavar;
- testtömeg-gyarapodás.

Ritka: 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos vagy életveszélyes bőrkiütések és hólyagok (Stevens-Johnson szindróma és eritéma multiforme).

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- vesekövek.

Ha bármilyen mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kaletra-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Kaletra-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Ne vegye be a gyógyszert, ha azt látja, hogy az elszíneződött.

Hogyan kell megsemmisíteni a fel nem használt Kaletra-t?

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kaletra?

A készítmény hatóanyaga a lopinavir és a ritonavir.

Kaletra filmtablettánként 200 mg lopinavirt és 50 mg ritonavirt tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Tablettamag

Kopovidon, szorbitán-laurát, vízmentes, kolloid szilícium-dioxid, nátrium-sztearil-fumarát.

Filmbevonat

Hipromellóz, titán-dioxid, makrogol 400 (polietilén-glikol 400), hidroxipropil-cellulóz, talkum, vízmentes, kolloid szilícium-dioxid, makrogol 3350 (polietilén-glikol 3350), vörös vas-oxid E172, poliszorbát 80.

Milyen a Kaletra külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletták vörös színűek, mélynyomásos Abbott cégjelzéssel és „AL” jelöléssel készülnek.

A Kaletra filmtabletta 120 (1 műanyag tartályban 120) tablettát tartalmazó csomagolásban, valamint 360 (3 műanyag tartályban egyenként 120) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásokban kerül forgalomba. 120 tablettás (egy csomagban 120, vagy 3 csomagban, egyenként 40 tablettát tartalmazó) buborékcsoomagolásos gyűjtőcsomagolás is kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 1 384 910

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

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató:Információk a felhasználó számára

Kaletra 100 mg/25 mg filmtabletta

lopinavir/ritonavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert kezelőorvosa kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájkoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kaletra, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Kaletra-t szedni
3. Hogyan kell szedni a Kaletra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kaletra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kaletra, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

- Kezelőorvosa Kaletra-t rendelt Önnek, hogy segítsen a humán immunhiány vírus (HIV)-fertőzést megfékezni. A Kaletra ezt úgy éri el, hogy lassítja a fertőzés terjedését a szervezetben.
- A Kaletra nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést vagy az AIDS betegséget.
- A Kaletra-t HIV által fertőzött 2 éves vagy annál idősebb gyermekek, serdülők, és felnőttek alkalmazzák. A HIV az AIDS betegség kórokozó vírusa.
- A Kaletra hatóanyagai a lopinavir és a ritonavir. A Kaletra retrovírus ellenes gyógyszer, amely a proteázgátlónak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A Kaletra-t más vírusellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák. Kezelőorvosa megbeszéli Önrel és meghatározza, hogy mely gyógyszerek a legmegfelelőbbek az Ön számára.

2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Kaletra-t szedni

Ne szedje a Kaletra-t:

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) a lopinavirra, ritonavirra vagy a Kaletra (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Önnek súlyos májműködési zavarai vannak.

Ne szedje a Kaletra-t egyik alább felsorolt hatóanyaggal sem:

- asztemizol vagy terfenadin (allergiás tünetek kezelésére alkalmazzák széles körben – ezek a gyógyszerek vény nélkül is kaphatók);
- szájon át (orálisan) szedett midazolám, triazolám (szorongásoldók és/vagy elősegítik a nyugodt alvást);
- pimozyd (skizofrénia kezelésére);
- kvetiapin (szkizofrénia, bipoláris betegség, és súlyos depresszió kezelésére használatos);
- lurazidon (depresszió kezelésére);
- ranolazin (krónikus mellkasi fájdalom [angina] kezelésére);
- ciszaprid (bizonyos gyomorpanaszok enyhítésére);

- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájások kezelésére);
- amiodaron, dronedaron (szívritmuszavarok kezelésére);
- lovasztatin, szimvasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák);
- lomitapid (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák);
- alfuzozin (férfiaknál megnagyobbodott prosztata tüneteinek kezelésére alkalmazzák (benignus prosztata hiperplázia BPH));
- fuzidinsav (sztafilokokkusz baktérium által okozott bőrfertőzések, úgy mint ótvar vagy gyulladáshoz vezető dermatitisz kezelésére alkalmazzák. A fuzidinsavat orvosi felügyelet mellett lehet szedni, ha a csontok és ízületek hosszantartó kezelésére használják (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontban));
- kolchicin (köszvény elleni gyógyszer), ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontot);
- elbasvir/grazoprevir (krónikus hepatitisz C vírus [HCV] kezelésére);
- ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir daszabuvirral kombinációban vagy anélkül (krónikus hepatitisz C vírus [HCV] kezelésére);
- neratinib (mellrák kezelésére);
- avanafil, vagy vardenafil (merevedési zavar kezelésére);
- szildenafil (a tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák). A merevedési zavar kezelésére alkalmazott szildenafilt orvosi felügyelet mellett lehet szedni (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontban);
- közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó szerek.

Olvasza el alább az „Egyéb gyógyszerek és a Kaletra” pontban megadott felsorolást, amelyben bizonyos egyéb, fokozott óvatosságot igénylő gyógyszerekről szóló információk találhatóak.

Ha Ön jelenleg bármelyik fenti gyógyszert szedi, kérje meg kezelőorvosát, hogy más betegségének gyógyszerelését, vagy az antiretrovirális kezelést megfelelően módosítsa.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kaletra szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fontos információ

- Kaletra-t szedőknél kialakulhatnak a HIV-fertőzéshez és az AIDS-hez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek. Ezért fontos, hogy a Kaletra alkalmazása során Ön kezelőorvosa felügyelete alatt maradjon.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az alábbi betegségekben szenved/szenvedett

- A vagy B típusú **vérzékenység** (hemofília), mert a Kaletra fokozhatja a vérzések kockázatát.
- **Cukorbetegség** (diabétesz), mert a Kaletra-t szedő betegek köréből emelkedett vércukorszintet jelentettek.
- **Májbetegségek** a kórtörténetben, mert a májbetegségben szenvedők, beleértve a krónikus B- vagy C-típusú vírusos májgyulladást (hepatitisz), ki vannak téve a májat érintő súlyos és esetlegesen halálos mellékhatások fokozott kockázatának.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az alábbiakat tapasztalja

- Émelygés, hányás, hasi fájdalmak, légzési nehézségek, súlyos izomgyengeség a lábakban és a karokban, mivel ezek a tünetek a vérplazma emelkedett tejsavszintjét jelezhetik.
- Szomjúság, gyakori vizeletürítés, homályos látás, illetve testtömeg-csökkenés, mert ez emelkedett vércukorszintet jelezhet.
- Émelygés, hányás, hasi fájdalmak, mivel a trigliceridek (vérzsírok) szintjének jelentős emelkedése a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) kockázati tényezője, és e tünetek erre a kórállapatra utalhatnak.

- Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegnél, akinek korábban opportunistá fertőzése volt, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzések jelei és gyulladáshos tünetei jelenhetnek meg. Feltételezések szerint ezek a tünetek az immunválasz erősödésének a következményei, amely képessé teszi a szervezetet arra, hogy felvegye a küzdelmet olyan fertőzések ellen, amelyek nyilvánvaló tünetek nélkül zajlottak le. Az opportunistá fertőzések mellett autoimmun betegségek (olyan állapot, amely akkor fordul elő, amikor az immunrendszer megtámadja a test egészséges szöveteit) is előfordulhatnak, miután elkezd gyógyszereket szedni a HIV-fertőzésének kezelésére. Az autoimmun betegségek a kezelés megkezdését követően több hónappal is jelentkezhetnek. Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet, vagy más tünetet észlel, például izomgyengeség, a kezekben és lábfejekben kezdődő, és a törzs irányába felfelé haladó gyengeség, szívdobogás-érzés, remegés vagy túlzott aktivitás, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy megkapja a szükséges kezelést.
- **Ízületi merevség és fájdalma**k (különösen a csípő, a térd és a váll esetén), valamint mozgási nehézségek, mivel az e gyógyszereket szedő egyes betegeknél a csont vérellátásának elvesztése által okozott csontszövet-pusztulásos csontbetegség (oszteonekrózis) alakulhat ki. Egyebek mellett a kombinált retrovírus-ellenes kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, az immunrendszer működésének súlyos mértékű elnyomása (immunoszuppresszió), a nagyobb testtömegindex tartozhat a betegség kialakulásának kockázati tényezői közé.
- **Izomfájdalom**, érzékenység, illetve gyengeség, különösen e gyógyszerek kombinációja esetén. Ritkán ezen izom-rendellenességek súlyosak voltak.
- Szédülés, ájuláshézet, ájulás, illetve rendellenes szívverés érzése. A Kaletra változásokat idézhet elő az Ön szívritmusában és szívének elektromos működésében. Ezek a változások észlelhetők az elektrokardiogrammon (EKG-n).

Egyéb gyógyszerek és a Kaletra

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- antibiotikumok (pl. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- rosszindulatú daganatok elleni szerek (pl. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, a legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. dazatinib és nilotinib, valamint pl. vinkrisztin és vinblasztin);
- vérhígítók (pl. warfarin, rivaroxabán, vorapaxár);
- depresszió-ellenes gyógyszerek (pl. trazodon, bupropion);
- epilepszia elleni gyógyszerek (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, lamotrigin és valproát);
- gombaellenes gyógyszerek (pl. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol);
- köszvény elleni gyógyszerek (pl. kolchicin). Nem szedheti a Kaletra-t kolchicinnel, ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd még a „**Ne alkalmazza a Kaletra-t**” pontot, feljebb);
- vírusellenes gyógyszer, amelyet felnőtteknél alkalmaznak krónikus hepatitisz C (idült C-típusú májgyulladás, HCV) kezelésére (pl. glecaprevir/pibrentaszvir, szimeprevir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir);
- merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) gyógyszerei (pl. szildenafil és tadalafil);
- csont- és ízületi fertőzések (pl. csontvelőgyulladás) hosszú távú kezelésére használt fuzidinsav;
- szívgyógyszerek, köztük:
 - Digoxin;
 - Kalciumcsatorna-gátlók (pl. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - Szívritmuszavarok elleni gyógyszerek (pl. bepridil, szisztémás lidokain, kinidin);
- HIV CCR5-antagonista (pl. maravirok);
- HIV-1 integráz gátló (pl. raltegravir);
- alacsony vérlemezkeszám kezelésére használt gyógyszerek (pl. fosztatinib);
- levotiroxin (pajzsmirigybetegségek kezelésére);
- vérkoleszterinszint-csökkentő gyógyszerek (pl. atorvasztatin, lovasztatin, roszuvasztatin és szimvasztatin);
- asztma és egyéb tüdőbetegségek, pl. idült obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére használt gyógyszerek (pl. szalmeterol);
- tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszerek (pl. boszentán,

- riociguat, szildenafil, tadalafil);
- az immunrendszer működését befolyásoló szerek (pl. ciklosporin, szirolimusz [rapamicin], takrolimusz);
- a dohányzástól való leszoktatáshoz használt gyógyszerek (pl. bupropion);
- fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. fentanil);
- morfinszerű gyógyszerek (pl. metadon);
- nem nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NNRTI-k) (pl. efavirenz, nevirapin);
- szájon át szedett vagy tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlók (lásd lent a **Fogamzásgátlók** című pontot);
- proteázgátlók (pl. fozamprenavir, indinavir, ritonavir, szakvinavir, tipranavir);
- nyugtatók (pl. injekció formájában alkalmazott midazolám);
- szteroidok (pl. budezonid, dexametazon, flutikazon-propionát, etinil-ösztadiol, triamcinolon);

Olvassa el fent a „Ne szedje a Kaletra-t a következő gyógyszerek egyikével sem” felsorolást, amely a Kaletra-val együtt nem szedhető gyógyszerekről ad tájékoztatást.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A merevedési zavarok gyógyszerei (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne szedjen Kaletra-t**, ha jelenleg avanafil, vagy vardenafil, vagy sildenafilt használ.
- Tilos a tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazott sildenafilfillal együtt Kaletra-t szedni (lásd még a fenti „**Ne szedje a Kaletra-t**” részt).
- Ha sildenafilt vagy tadalafilt szed Kaletra-val együtt, olyan mellékhatások kockázata állhat fenn, mint az alacsony vérnyomás, az ájulás, látászavarok és több mint 4 órán át fennálló merevedés. Ha a merevedés 4 óránál tovább tart, **azonnal** orvosi segítséget kell kérnie, hogy elkerülje a hímvessző maradandó károsodását. Kezelőorvosa meg tudja magyarázni Önnek ezeket a tüneteket.

Fogamzásgátlók

- Ha Ön jelenleg szájon át szedett vagy tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlót használ, egy kiegészítő, illetve eltérő típusú fogamzásgátló módszert (pl. gumióvszert) is alkalmaznia kell, mert a Kaletra csökkentheti a szájon át szedett, illetve a tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlók hatásosságát.

Terhesség és szoptatás

- **Azonnal** tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermekvállalást tervez, terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatején keresztül átterjedhet a csecsemőre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kaletra-val nem végeztek specifikus vizsgálatot a gépjárművezetésre és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt lehetséges hatásairól. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket, ha bármely olyan mellékhatást észlel (pl. émelygést), amely befolyásolja e tevékenységek biztonságos végzését. Ehelyett lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

A Kaletra nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Kaletra-t?

Fontos, hogy a Kaletra filmtablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, kettétörni vagy összetörni.

A Kaletra-t mindig az kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Kaletra-t kell szedni és mikor?

Felnőtkori alkalmazás

- A szokásos felnőtt adag naponta kétszer (vagyis 12 óránként) 400 mg/100 mg, más HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinálva. Olyan felnőtt betegek, akik korábban még nem szedtek más, vírusellenes gyógyszert, a Kaletra tablettát naponta egyszer is szedhetik, 800 mg/200 mg adagban. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt a beveendő tabletták mennyiségéről. Ha kezelőorvosuk úgy dönt, akkor azok a felnőtt betegek, akik korábban már szedtek más, vírusellenes gyógyszert, a Kaletra tablettát szedhetik naponta egyszer 800 mg/200 mg-os adagban.
- A Kaletra-t efavirenzzel, nevirapinnal, karbamazepinnel, fenobarbitállal és fenitoinnal együtt tilos naponta egyszer szedni.
- A Kaletra tabletták étkezéstől függetlenül szedhetők.

2 éves és idősebb gyermekeknél történő alkalmazás

- Kezelőorvosa határozza meg a megfelelő adagot (a tabletták számát) a gyermek testmagassága és testtömege alapján.
- A Kaletra tabletták étkezéstől függetlenül szedhetők.

A Kaletra 200 mg/50 mg filmtabletta formájában is hozzáférhető. Az olyan betegek részére, akik nem tudják lenyelni a tablettát, belsőleges oldat áll rendelkezésre.

Ha Ön vagy gyermeke az előírtnál több Kaletra-t vett be

- Ha Ön észreveszi, hogy több gyógyszert vett be, mint amennyi az előírás, lépjen kapcsolatba azonnal a kezelőorvosával.
- Ha nem tudja elérni kezelőorvosát, menjen kórházba.

Ha Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni a Kaletra-t

Ha Ön naponta kétszer szedi a Kaletra-t

- Ha Ön 6 órán belül észreveszi, hogy a szokásos beszedési időben kihagyott egy adagot, pótolja a kimaradt adagot amint lehet, azután folytassa tovább a kezelést a kezelőorvos által meghatározott szokásos adaggal, a szokásos időpontban.
- Ha Ön több mint 6 órával a szokásos beszedési idő után veszi észre, hogy kihagyott egy adagot, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön naponta egyszer szedi a Kaletra-t

- Ha Ön 12 órán belül észreveszi, hogy a szokásos beszedési időben kihagyott egy adagot, pótolja a kimaradt adagot amint lehet, azután folytassa tovább a kezelést a kezelőorvos által meghatározott szokásos adaggal, a szokásos időpontban.

- Ha Ön több mint 12 órával a szokásos beszédési idő után veszi észre, hogy kihagyott egy adagot, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön vagy gyermeke idő előtt abbahagyja a Kaletra szedését

- Ne hagyja abba a Kaletra szedését, illetve ne változtassa meg napi adagját anélkül, hogy előbb beszélne kezelőorvosával.
- A Kaletra-t minden nap kell szedni a HIV-fertőzés kontroll alatt tartásának elősegítése céljából, függetlenül attól, hogy Ön mennyire érzi jobban magát.
- A Kaletra rendeltetésszerű használata biztosítja a legjobb esélyt a vírus készítménnyel szembeni ellenállóképessége (rezisztenciája) kialakulásának késleltetésére.
- Ha olyan mellékhatás lép fel, amely megakadályozza Önt a Kaletra utasítás szerinti alkalmazásában, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- Mindig legyen kéznél elegendő Kaletra, hogy ne fogyjon el a gyógyszer. Ha Ön utazik vagy kórházba kell mennie, bizonyosodjék meg, hogy van-e Önnél elég tartalék a Kaletrából, amíg újabbat tud beszerezni.
- Folytassa a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa másként nem rendelkezik.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, a Kaletra is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nehézséget jelenthet megkülönböztetni a Kaletra által okozott mellékhatásokat a más, Ön által egyidejűleg szedett gyógyszerek mellékhatásaitól vagy a HIV-fertőzés szövődményei miatt jelentkező tünetektől.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Ezt a gyógyszert szedő betegek a következő mellékhatásokról számoltak be. Azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát ezekről és bármely más tünetről. Ha a probléma hosszabb ideig fennáll vagy romlik, forduljon orvosi segítségért.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- hasmenés;
- émelygés;
- felső légúti fertőzés.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- hányás, hasi puffadás, fájdalom a gyomor környékének alsó és felső részén, szelesség, gyomorrontás, étvágycsökkenés, a gyomorsav gyomorból nyelőcsőbe való visszaáramlása (reflux), amely fájdalmat okozhat;
 - **Mondja el kezelőorvosának**, ha émelygést, hányást vagy hasi fájdalmat tapasztal, mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladásra (pankreatitisz) utalhatnak.
- a gyomor, a belek, illetve a vastagbél duzzanata vagy gyulladása;
- emelkedett koleszterin vérszint, emelkedett triglicerid (zsírféleség) vérszint, magas vérnyomás;
- a szervezett csökkent képessége a cukorháztartás egyensúlyban tartására, pl. cukorbetegség, testtömeg-csökkenés;
- alacsony vörösvértestszám, az általában a fertőzések leküzdését végző fehérvérsejtek számának csökkenése;
- bőrkütiés, ekcéma, zsíros bőrhámladék felhalmozódása;
- szédülés, szorongás, alvási problémák;
- fáradtságérzet, erőtlenség és energiahiány, fejfájás, a migrént is beleértve;

- aranyeres csomók;
- májgyulladás, beleértve a májenzimszintek emelkedését;
- allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és a száj gyulladása;
- alsó légúti fertőzés;
- a nyirokcsomók megnagyobbodása;
- impotencia, kórosan bő vagy elhúzódó havivérzés vagy a menstruáció hiánya;
- izomrendellenességek, pl. gyengeség és görcsök, ízületi, izom-, illetve hátfájdalmak;
- a perifériás (központi idegrendszeren kívüli) idegrendszer idegeinek károsodása;
- éjszakai izzadás, viszketés, bőrkiütések, köztük kiemelkedő bőrduzzanatok, bőrfertőzés, a bőr-, illetve a hajhagymák gyulladása, folyadékfelhalmozódás a sejtekben, illetve a szövetekben.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- szokatlan álmok;
- az ízéret elvesztése vagy megváltozása;
- hajhullás;
- rendellenesség az elektrokardiogrammban (EKG-ban), amelyet pitvar-kamrai blokknak neveznek;
- lerakódások (plakkok) képződése az artériákban, amelyek szívrohamhoz és szélütéshez vezethetnek;
- a vérerek és a hajszálerek gyulladása;
- az epevezeték gyulladása;
- a test akaratlan remegése;
- székrekedés;
- vérröggel összefüggő mélyvénás gyulladás;
- szájszárazság;
- a székletürítés szabályozására való képtelenség;
- a közvetlenül a gyomor után következő első vékonybélszakasz gyulladása, emésztőrendszeri seb vagy fekély, emésztőrendszeri, illetve végbélvérzés;
- vörösvértestek a vizeletben;
- a bőr vagy a szemfehérje sárgulása (sárgaság);
- zsírlerakódás a májban, májmeagnagyobbodás;
- a here működésének hiánya;
- valamely inaktív fertőzés tüneteinek fellángolása (immunrekonstitúció);
- étvágyfokozódás;
- a bilirubin (a vörösvértestek lebomlása során termelődő festékanyag) kórosan nagy vérszintje;
- csökkent nemi vágy;
- vesegyulladás;
- csontpusztulás, amelyet az adott terület rossz vérellátása okoz;
- szájüregi kelések vagy fekélyesedés, a gyomor és a belek gyulladása;
- veseelégtelenség;
- az izomrostok leépülése, amely az izomrost-tartalom (mioglobin) vérkeringésbe történő bekerülésével jár;
- hangok (pl. zúgó, csengő vagy sípoló) hallása az egyik vagy mindkét fülben;
- remegés;
- az egyik (háromhegyű, szaknyelven trikuszpídális) szívbillentyű rendellenes záródása;
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- szemrendellenesség, látászavar;
- testtömeg-gyarapodás.

Ritka: 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos vagy életveszélyes bőrkiütések és hólyagok (Stevens-Johnson szindróma és eritéma multiforme).

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- vesekövek.

Ha bármilyen mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kaletra-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Kaletra-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényelkülönleges tárolást.

Ne vegye be a gyógyszert, ha azt látja, hogy az elszíneződött.

Hogyan kell megsemmisíteni a fel nem használt a Kaletra-t?

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kaletra?

A készítmény hatóanyaga a lopinavir és a ritonavir.

Kaletra filmtablettánként 100 mg lopinavirt és 25 mg ritonavirt tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Tablettamag

Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid, kopovidon, nátrium-sztearil-fumarát, szorbitán-laurát.

Filmbevonat

Polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid, makrogol 3350, vörös vasoxid E172.

Milyen a Kaletra külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletták halványrózsaszín színűek, mélynyomásos Abbott cégjelzéssel és „AC” jelöléssel készülnek.

A Kaletra 100 mg/25 mg filmtabletták 60 tablettát tartalmazó műanyag tartályban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 1 384 910

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

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.