

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml geriamojo Kaletra tirpalo yra 80 mg lopinaviro (*lopinavirum*) kartu su 20 mg ritonaviro (*ritonavirum*) farmakokinetikai sustiprinti.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

1 ml yra 356,3 mg alkoholio (42,4 % V/V), 168,6 mg fruktozės turinčio kukurūzų sirupo, 152,7 mg propilenglikolio (15,3 % m/V) (žr. 4.3 skyrių), 10,2 mg makrogolglicerolio 40 hidroksistearato ir 4,1 mg acesulfamo kalio druskos (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Tirpalas yra nuo šviesiai geltonos iki oranžinės spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kaletra, kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, skiriamas žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) infekuotiems suaugusiems, paaugliams ir vyresniems kaip 14 parų vaikams gydyti.

Kaletra skyrimas ŽIV-1 infekuotiems ir proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams turi būti pagrįstas individualiu viruso atsparumo tyrimu ir paciento gydymo anamneze (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kaletra gali skirti tik gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiems ir paaugliams

Rekomenduojama Kaletra dozė yra po 5 ml geriamojo tirpalo (400/100 mg) du kartus per parą valgant.

Vaikų nuo 14 parų ir vyresnių populiacija

Vaikams rekomenduojama skirti geriamojo tirpalo formą, kurią galima tiksliau dozuoti pagal kūno paviršiaus plotą arba kūno svorį. Tačiau, jei būtina skirti per burną vartojamas kietas vaisto formas vaikams, sveriantiems mažiau nei 40 kg, kurių KPP yra tarp 0,5 ir 1,4 m², ir kurie sugeba praryti tabletes, galima vartoti Kaletra 100 mg/25 mg tabletes. Suaugusiųjų Kaletra tablečių dozė (400/100 mg du kartus per parą) gali būti skiriama vaikams, sveriantiems 40 kg ar daugiau, ar kurių kūno paviršiaus plotas (KPP)* yra didesnis nei 1,4 m². Kaletra

tabletė yra vartojama per burną, ją reikia praryti visą, jos negalima kramtyti, laužyti ar trupinti. Žr. Kaletra 100 mg/25 mg plėvele dengtų tablečių preparato charakteristikų santrauką.

Reikia skaičiuoti bendrą alkoholio ir propilenglikolio kiekį, gaunamą iš visų vaikams duodamų vaistinių preparatų, įskaitant Kaletra geriamąjį tirpalą, kad būtų išvengta toksinio šių pagalbinių medžiagų poveikio (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimo rekomendacijos vaikams, kurių amžius nuo 14 parų iki 6 mėnesių

Dozavimo gairės vaikams nuo 2 savaičių iki 6 mėnesių		
Pagal kūno svorį (mg/kg)	Pagal KPP (mg/m²)*	Dažnis
16/4 mg/kg (atitinka 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m ² (atitinka 3,75 ml/m ²)	Duodama du kartus per parą su maistu

*Kūno paviršiaus plotą galima apskaičiuoti pagal toliau pateiktą formulę

$$KPP (m^2) = \sqrt{(\bar{U}gis (cm) \times Svoris (kg)) / 3600}$$

Jaunesniems kaip 6 mėnesių pacientams rekomenduojama Kaletra nevartoti derinyje su efavirenzū ar nevirapinu.

Dozavimo rekomendacijos vyresniems kaip 6 mėnesių, bet jaunesniems kaip 18 metų vaikams

Kartu nevartojant efavirenzū ar nevirapino

Toliau esančiose lentelėse pateikiamos Kaletra geriamojo tirpalo dozavimo pagal kūno svorį ir kūno paviršiaus plotą (KPP) gairės.

Dozavimo vaikams pagal kūno svorį gairės*		
nuo > 6 mėnesių iki 18 metų		
Kūno svoris (kg)	Du kartus per parą vartojama geriamojo tirpalo dozė (dozė mg/kg)	Geriamojo tirpalo, vartojamo du kartus per parą su maistu, kiekis (80 mg lopinaviro / 20 mg ritonaviro / ml)**
7 iki < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml
7–10 kg > 10 iki < 15 kg		1,75 ml
≥ 15–40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml
15–20 kg		2,75 ml
> 20–25 kg		3,50 ml
> 25–30 kg		4,00 ml
> 30–35 kg		4,75 ml
> 35–40 kg		
≥ 40 kg	Žr. Dozavimo rekomendacijas suaugusiems	

*dozavimo pagal kūno svorį rekomendacijos paremtos ribotais duomenimis

**geriamojo tirpalo kiekis (ml) reiškia vidutinę dozę svorio intervalui

Dozavimo vaikams rekomendacijos dozei 230/57,5 mg/ m ² Nuo > 6 mėnesių iki < 18 metų	
Kūno paviršiaus plotas* (m ²)	Du kartus per parą (geriamojo tirpalo dozavimas) (dozė mg)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

*Kūno paviršiaus plotą galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

$$KPP (m^2) = \sqrt{(\text{ūgis (cm)} \times \text{kūno svoris (kg)} / 3600)}$$

Gydymas kartu su efavirenu ar nevirapinu

Kai kuriems vaikams 230/57,5 mg/m² dozės, vartojamos kartu su nevirapinu ar efavirenu, gali būti nepakankamos. Šiems pacientams Kaletra dozę reikia padidinti iki 300/75 mg/m². Negalima viršyti 533/133 mg arba 6,5 ml du kartus per parą rekomenduojamos dozės.

Jaunesniems kaip 14 parų vaikams ir prieš laiką gimusiems naujagimiams

Kaletra geriamojo tirpalo negalima duoti naujagimiams iki 42 pomenstruacinio amžiaus savaitės (pirmoji paskutinių motinos mėnesinių diena iki gimimo plus po gimimo praėjęs laikas) ir bent iki 14 parų nuo gimimo (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra lengvas bei vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo stebimas vidutiniškai 30 % lopinaviro kiekio padidėjimas, kuris, tikėtina, nėra kliniškai svarbus (žr. 5.2 skyrių). Nėra duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Šiems pacientams negalima skirti Kaletra (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kadangi lopinaviro ir ritonaviro inkstų klirensas yra nežymus, jų koncentracijos padidėjimo kraujo plazmoje nesitikima pacientams su sutrikusia inkstų funkcija. Lopinaviras ir ritonaviras yra gerai surišantys baltymus, todėl mažai tikėtina, kad jie gali būti pašalinti atliekant peritoninę dializę ar hemodializę.

Vartojimo metodas

Kaletra yra geriamas ir visada turi būti vartojamas su maistu (žr. 5.2 skyrių). Dozė turi būti vartojama naudojant kalibruotą 2 ml ar 5 ml dozavimo švirkštą, kuris geriausiai atitinka išrašytą vaistinio preparato tūrį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kepenų nepakankamumas.

Kaletra sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, kurie abu yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai. Kaletra negalima vartoti kartu su vaistais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje gali sukelti sunkius ir (ar) gyvybei gresiančius reiškinius. Šie vaistiniai preparatai išvardyti toliau:

Vaistinio preparato grupė	Vaistinio preparato pavadinimas	Pagrindimas
Padidėja kartu vartojamo vaistinio preparato kiekis		
Alfa ₁ adrenoreceptorių antagonistai	Alfuzozinas	Padidėjusi alfuzozino koncentracija plazmoje gali sukelti sunkią hipotenziją. Kartu skirti alfuzozino negalima (žr. 4.5 skyrių).
Antiangininiai vaistiniai preparatai	Ranolazinas	Padidėjusi ranolazino koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
Antiaritminiai vaistiniai preparatai	Amjodaronas, dronedaronas	Plazmoje padidėja amjodarono ir dronedarono koncentracija. Tuo būdu padidėja aritmijų ar kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Antibiotikas	Fuzido rūgštis	Plazmoje padidėja fuzido rūgšties koncentracija. Negalima kartu skirti fuzido rūgšties esant odos infekcijoms (žr. 4.5 skyrių).
Vaistai nuo vėžio	Neratinibas	Padidėjusi neratinibo koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. skyrių 4.5).
	Venetoklaksas	Padidėjusi venetoklakso koncentracija plazmoje. Padidėjusi navikų lizės sindromo rizika vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazės metu (žr. 4.5 skyrių).
Vaistai nuo podagros	Kolchicinas	Padidėjusi kolchicino koncentracija plazmoje. Galimos sunkios ir / ar gyvybei pavojingos reakcijos pacientams, kuriems yra inkstų ir / ar kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
Antihistamininiai vaistiniai preparatai	Astemizolas, terfenadinas	Plazmoje padidėja astemizolo ir terfenadino koncentracijos. Tuo būdu padidėja sunkių aritmijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Antipsichoziniai vaistai / neuroleptikai	Lurazidonas	Padidėjusi lurazidono koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
	Pimozidas	Plazmoje padidėja pimozido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių hematologinių sutrikimų ar kitų sunkių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šia veikliąja medžiaga, pavojus (žr. 4.5 skyrių).

	Kvetiapinas	Padidėja kvetiapino koncentracija plazmoje, tai gali sukelti komą. Vartoti kartu su kvetiapinu negalima (žr. 4.5 skyrių).
Skalsių alkaloidai	Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Skalsių alkaloidų koncentracijos padidėjimas plazmoje gali sukelti ūmų apsinuodijimą skalsių alkaloidais, įskaitant kraujagyslių spazmą ir išemiją (žr. 4.5 skyrių).
Medžiaga, veikianti virškinimo trakto judrumą	Cisapridas	Plazmoje padidėja cisaprido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių aritmijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Hepatito C virusą tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai	Elbasviras / grazopreviras Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras su arba be dasabuviro	Alanino transaminazės (ALT) kiekio padidėjimo rizika (žr. 4.5 skyrių). Padidėjusi paritaprevito koncentracija plazmoje; kartu alanino transaminazės (ALT) kiekio padidėjimo rizika (žr. 4.5 skyrių).
Lipidų kiekį keičiantys vaistai		
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai	Lovastatinas, simvastatinas	Padidėjusi lovastatino ir simvastatino koncentracijai plazmoje, tuo būdu padidėja miopatijos, įskaitant rbdomiolizę, pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Mikrosominis trigliceridus pernešančio baltymo (MTPB) inhibitorius	Lomitapidas	Padidėja lomitapido koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).
Fosfodiesterazės (PDE5) inhibitoriai	Avanafilis Sildenafilis Vardenafilis	Padidėja avanafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių). Negalima kartu skirti tiksliai gydant plautinę arterinę hipertenziją (PAH). Padidėja sildenafilio koncentracija plazmoje. Tuo būdu padidėja su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių (įskaitant hipotenziją ir apalpimą) galimybė. Žr. 4.4 skyrių ir 4.5 skyrių apie sildenafilio vartojimą kartu pacientams, kuriems yra erekcijos sutrikimų. Padidėja vardenafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose).
Raminamieji / migdantieji vaistiniai preparatai	Per burną vartojami midazolamas, triazolamas	Padidėja per burną vartojamų midazolamo ir triazolamo koncentracijos plazmoje. Tuo būdu padidėja per stipraus raminamojo poveikio ir kvėpavimo slopinimo, susijusių su minėtomis medžiagomis, pavojus. Apie įspėjimus parenteraliai vartojant midazolamą žr. 4.5 skyriuje.

Lopinaviro / ritonaviro kiekis plazmoje sumažėja

Augaliniai preparatai	Jonažolė	Vartojant augalinius preparatus, kuriuose yra jonažolių (<i>Hypericum perforatum</i>) yra pavojus, kad sumažės lopinaviro ir ritonaviro koncentracijos plazmoje ir jų klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių)
-----------------------	----------	--

Geriamojo Kaletra tirpalo negalima vartoti jaunesniems kaip 14 parų vaikams, nėščiosioms, pacientams, kuriems yra kepenų ar inkstų nepakankamumas, vartojantiems disulfiramą ar metronidazolį, nes gali padidėti pagalbinių medžiagų propilenglikolio toksinio poveikio rizika (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, sergantys kitomis ligomis

Kepenų sutrikimas

Kaletra saugumas ir efektyvumas nenustatytas pacientams, sergantiems sunkia kepenų liga. Jo negalima skirti, kai yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių). Sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Kai kartu skiriamas antivirinis hepatito B ar C gydymas, žr. atitinkamą informaciją apie šiuos vaistus.

Pacientams, kurių kepenų funkcija jau buvo sutrikusi, taip pat sergantiems lėtiniu hepatitu, vartojant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą dažniau sutrinka kepenų funkcija, todėl juos reikia stebėti pagal standartinius reikalavimus. Jei jiems pablogėja kepenų liga, gydymą šiuo vaistu reikia nutraukti laikinai ar visam laikui.

Buvo gauta pranešimų, jog pacientams su ŽIV-1 mono-infekcija ir pacientams, kuriems, po buvusio kontakto, pradamas profilaktinis gydymas lopinaviru / ritonaviru ir kitais antiretrovirusiniais vaistais, jau per pirmas 7 dienas padidėja transaminazių kiekis su ar be bilirubino kiekio padidėjimu. Kai kuriais atvejais kepenų funkcijos sutrikimas buvo sunkus.

Prieš pradėdant gydymą lopinaviru / ritonaviru reikia atlikti visus reikiamus laboratorinius tyrimus, ir viso gydymo metu būtinas atidus stebėjimas.

Inkstų sutrikimas

Kadangi lopinaviro ir ritonaviro inkstų klirensas yra nereikšmingas, todėl nesitikima, kad pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, padidės šių vaistų koncentracija plazmoje. Lopinaviras ir ritonaviras labai gerai jungiasi su baltymais, todėl mažai tikėtina, kad jų reikšmingai pasišalintų hemodializės ar peritoninės dializės metu.

Hemofilija

Yra duomenų apie padidėjusį kraujavimą, taip pat spontaniškas odos hematomas ir hemartrozes pacientams, sergantiems A bei B tipo hemofilija ir gydytiems proteazės inhibitoriais. Kai kuriems iš jų buvo papildomai skiriamas VIII faktorius. Daugiau kaip pusei šių asmenų buvo tęsiamas ar atnaujintas nutrauktas gydymas proteazės inhibitoriais. Nustatytas priežastinis ryšys, nors veikimo mechanizmas neišaiškintas. Todėl hemofilija sergantys pacientai turi žinoti apie didesnę kraujavimo galimybę.

Pankreatitas

Kaletra vartojantiems pacientams, taip pat tiems, kuriems atsirado hipertrigliceridemija, pasitaikė pankreatito atvejų. Dažniausiai tokiems pacientams anksčiau yra buvęs pankreatitas ir (ar) jie kartu buvo gydomi kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su pankreatitu. Ryškiai padidėjęs trigliceridų kiekis yra pankreatito rizikos

veiksnius. Pacientams, kuriems yra pažengusi ŽIV liga, yra didesnis pavojus, kad gali padidėti trigliceridų kiekis ir išsivystyti pankreatitas.

Pankreatitą reikia įtarti atsiradus jam būdingų klinikinių požymių (pykinimui, vėmimui, pilvo skausmui) ar laboratorinių rodiklių pokyčiams (pvz., padidėjus serumo lipazės ar amilazės aktyvumui). Pacientus, kuriems atsiranda šių požymių, reikia ištirti, ir jeigu pankreatito diagnozė patvirtinama, gydymą Kaletra nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso [*Graves*] liga ir autoimuninis hepatitas), atsirandančius imuniteto atsistatymo fone, nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose varijuoja, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo paskyrimo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), jos atvejų aprašyta ypač pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

PR intervalo pailgėjimas

Nustatyta, kad lopinaviras ir ritonaviras kai kuriems suaugusiems sveikiems asmenims sukelia nedidelį besimptomį PR intervalo pailgėjimą. Retai registruota 2-ojo ar 3-ojo laipsnio atroventrikulinės blokadų atvejų lopinaviru ir ritonaviru gydytiems pacientams, kurie jau sirgo struktūrine širdies liga arba kuriems buvo laidžiosios sistemos sutrikimų, arba kurie vartojo PR intervalą ilginančių vaistų (pvz., verapamilio ar atazanaviro). Šiems pacientams Kaletra reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais

Kaletra sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, abu jie yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai. Tikėtina, kad Kaletra gali padidinti vaistų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, koncentraciją plazmoje. Padidėjusi kartu vartojamų vaistų koncentracija gali sustiprinti ar pailginti jų gydomąjį poveikį bei sukelti daugiau nepageidaujamų reiškinių (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, tokie kaip proteazės inhibitoriai, gali padidinti bedakvilino ekspoziciją, dėl kurios gali padidėti su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reakcijų rizika. Todėl bedakvilino ir lopinaviro / ritonaviro derinio reikia vengti. Tačiau jei nauda viršija riziką, atsargiai bedakviliną su lopinaviru / ritonaviru vartoti galima.

Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.5 skyrių bei bedakvilino PCS).

Skiriant delamanidą kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., lopinaviru / ritonaviru), gali padidėti delamanido metabolito ekspozicija, kuri yra susijusi su QTc intervalo pailgėjimu. Todėl, jeigu manoma, kad delamanidą skirti kartu su lopinaviru / ritonaviru būtina, rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG visą gydymo delamanidu laikotarpį (žr. 4.5 skyrių ir delamanido PCS).

Buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingas ar mirtinas vaistinių preparatų sąveikas pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A inhibitoriais, tokiais kaip ritonaviras. Negalima vartoti kartu su kolchicinu pacientams, kurių inkstų ir / ar kepenų veikla sutrikusi (žr. 4.3 ir 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama Kaletra derinti su:

- tadafiliu, vartojamu gydyti plautinę arterinę hipertenziją (žr. 4.5 skyrių);
- riociguatu (žr. 4.5 skyrių);
- vorapaksaru (žr. 4.5 skyrių);
- fuzido rūgštimi, skiriama kaulų – sąnarių infekcijoms gydyti (žr. 4.5 skyrių);
- salmeteroliu (žr. 4.5 skyrių);
- rivaroksabanu (žr. 4.5 skyrių).

Kaletra ir atorvastatino kombinacija yra nerekomenduojama. Jei manoma, kad atorvastatino vartojimas yra būtinas, reikia skirti mažiausią veiksmingą atorvastatino dozę ir pacientą atidžiai stebėti. Taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių ir galbūt mažinti dozes, kai Kaletra vartojama kartu su rozuvastatinu. Jei būtina gydyti HMG-KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti pravastatiną ar fluvastatiną (žr. 4.5 skyrių).

PDE5 inhibitoriai

Ypatingai atsargiai reikia skirti sildenafilį ar tadafilį erekcijos sutrikimų gydymui pacientams, kurie gydomi Kaletra. Tikėtina, kad vartojant kartu Kaletra ir šiuos vaistinius preparatus, ryškiai padidėja jų koncentracija ir tai gali būti susiję su pašaliniu poveikiu, tokiu kaip hipotenzija, alpimas, regos sutrikimai ir pailgėjusi erekcija (žr. 4.5 skyrių). Kartu vartoti avanafilį ar vardenafilį ir lopinavirą / ritonavirą yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Kartu vartoti sildenafilį, skirtą plautinės arterijos hipertenzijos gydymui, su Kaletra yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Ypač atsargiai Kaletra reikia skirti kartu su vaistais, ilginančiais QT intervalą, t.y. su chlorfeniraminu, chinidinu, eritromicinu, klaritromicinu. Kaletra gali padidinti šių kartu vartojamų vaistų koncentraciją, dėl to gali padažnėti su jais susijusios nepageidaujamos širdies reakcijos. Iki klinikinių Kaletra tyrimų metu stebėta nepageidaujamų širdies reiškinių, todėl dar negalima paneigti galimo šio vaisto poveikio širdžiai (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Nerekomenduojama kartu su Kaletra vartoti rifampicino. Rifampicino vartojant kartu su Kaletra ryškiai sumažėja lopinaviro koncentracija, dėl ko gali reikšmingai sumažėti lopinaviro gydomasis poveikis. Reikiama lopinaviro / ritonaviro koncentracija gali susidaryti didinant Kaletra dozę, bet tai kelia didesnę toksinio poveikio kepenims ir virškinimo traktui riziką. Todėl kartu šių preparatų neskirti, išskyrus neišvengiamus atvejus (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama Kaletra vartoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, pavyzdžiui, budezonidu ir triamcinolonu, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (*Cushing*) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

Kita

Geriamąjį tirpalą vartojančius pacientus, ypač tuos, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ar sumažėjęs gebėjimas metabolizuoti propilenglikolį (pvz., kilusius iš Azijos), reikia stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų,

galimai susijusių su propilenglikolio toksiniu poveikiu (pvz., traukuliai, stuporas, tachikardija, hiperosmozė, laktacidozė, inkstų toksinis pakenkimas, hemolizė) (žr. 4.3 skyrių).

Kaletra neišgydo nuo ŽIV infekcijos ar AIDS. Kaletra vartojantiems pacientams vis tiek gali prasidėti infekcija ar kita su ŽIV ar AIDS susijusi liga.

Be aukščiau aprašyto propilenglikolio, geriamajame Kaletra tirpale yra alkoholio (42 % V/V), kuris gali būti žalingas sergantiems kepenų ligomis, alkoholizmu, epilepsija, smegenų pažeidimu ar liga, taip pat nėščiosioms ir vaikams. Jis gali keisti ar sustiprinti kitų vaistų veikimą. Vienoje rekomenduojamoje geriamojo Kaletra tirpalo dozėje yra 0,8 g fruktozės. Tai gali netikti, kai yra įgimtas fruktozės netoleravimas. Vienoje geriamojo Kaletra tirpalo dozėje yra 0,3 g glicerolio. Tik atsitiktinai suvartota didelė dozė gali sukelti galvos skausmą ar virškinimo trakto sutrikimą. Be to, kai atsitiktinai išgeriama didelė dozė, makrogolglicerolio 40 hidroksistearatas ir kalis, esantis geriamajame Kaletra tirpale, gali sutrikdyti virškinimo trakto veiklą. Reikia apie tai įspėti pacientus, kuriems ribojamas kalio kiekis.

Alkoholio ir propilenglikolio, esančių Kaletra geriamajame tirpale, toksinio poveikio pavojus

Sveikatos priežiūros specialistai turi žinoti, kad Kaletra geriamasis tirpalas yra labai koncentruotas ir jame yra 42,4 % alkoholio (V/V) ir 15,3 % propilenglikolio (m/V). Kiekviename 1 ml Kaletra geriamojo tirpalo yra 356,3 mg alkoholio ir 152,7 mg propilenglikolio.

Reikia ypač atidžiai apskaičiuoti Kaletra dozę, tiksliai išrašyti receptą ir aiškiai nurodyti, kaip dozuoti vaistą, kad būtų iki minimumo sumažinta vaisto išrašymo klaidų ir perdozavimo rizika. Tai ypač svarbu kūdikiams ir mažiems vaikams.

Reikia atsižvelgti į bendrą alkoholio ir propilenglikolio kiekį visuose vaistuose, kurie skiriami kūdikiams, įskaitant Kaletra geriamąjį tirpalą, kad būtų išvengta šių pagalbinių medžiagų toksinio poveikio. Reikia atidžiai stebėti kūdikius, ar nepasireiškia Kaletra geriamojo tirpalo toksinis poveikis, įskaitant: hiperosmoliariškumą su ar be pieno rūgšties acidozės, toksinį poveikį inkstams, centrinės nervų sistemos (CNS) slopinimą (įskaitant stuporą, komą ir kvėpavimo sustojimą), traukulius, hipotoniją, širdies aritmijas ir EKG pokyčius bei hemolizę. Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie gyvybei pavojingą toksinį poveikį širdžiai (įskaitant pilną atrioventrikulinę (AV) blokadą, bradikardiją ir kardiomiopatiją), pieno rūgšties acidozę, ūmų inkstų nepakankamumą, CNS slopinimą ir kvėpavimo komplikacijas, sukeliančias mirtį, ypač neišnešiotiems naujagimiams, vartojantiems Kaletra geriamąjį tirpalą (žr. 4.3 ir 4.9 skyrius).

Remiantis pediatriinio tyrimo išvadamis (nustatyta ekspozicija buvo apytiksliai 35% AUC_{12} ir 75% mažesnė C_{min} nei suaugusiems), maži vaikai nuo 14 parų iki 3 mėnesių gali patirti neoptimalią ekspoziciją su potencialia nepakankamo virusologinio slopinimo bei atsirandančio atsparumo rizika (žr. 5.2 skyrių).

Kadangi Kaletra geriamojo tirpalo sudėtyje yra alkoholio, dėl galimo nesuderinamumo nerekomenduojama naudoti su poliuretano maitinimo zondais.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kaletra sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, kurie abu yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai *in vitro*. Kaletra gali padidinti kartu vartojamų vaistų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, koncentraciją plazmoje, dėl to

gali sustiprėti ar pailgėti jų gydomasis poveikis bei padaugėti nepageidaujamų reakcijų. Kliniškai reikšminga Kaletra koncentracija neslopina CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ar CYP1A2 (žr. 4.3 skyrių).

Nustatyta, kad Kaletra *in vivo* indukuoja savo paties metabolizmą ir didina kai kurių vaistų, metabolizuojamų citochromo P450 fermentų (įskaitant CYP2C9 ir CYP2C19) ir gliukuronizacijos būdu, biotransformaciją. Tai gali sąlygoti mažesnę kartu vartojamų vaistų koncentraciją plazmoje ir mažinti jų efektyvumą.

Vaistiniai preparatai, kurių negalima vartoti dėl tikėtinos sąveikos ir galimų sunkių nepageidaujamų reiškinių, išvardyti skyriuje 4.3.

Žinomos ir teorinės sąveikos su antiretrovirusiniais ir neantiretrovirusiniais vaistiniais preparatais išvardintos lentelėje žemiau. Šis sąrašas nėra išsamus ar baigtinis. Reikia remtis atskiromis PCS.

Sąveikos lentelė

Kaletra sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais yra išvardintos žemiau lentelėje (padidėjimas yra žymimas „↑“, sumažėjimas „↓“, jokių pokyčių „↔“, kartą per parą „QD“, du kartus per parą „BID“, tris kartus per parą „TID“).

Jei kitaip nenurodyta, tyrimai atlikti skiriant rekomenduojamą lopinaviro / ritonaviro dozę (t.y. 400/100 mg du kartus per parą).

Kartu vartojamas vaistas pagal teparinę grupę	Poveikis vaisto kiekiams Geometrinis pokytis (%) AUC, C_{max}, C_{min} Sąveikos mechanizmas	Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Kaletra
<i>Antiretrovirusiniai vaistai</i>		
<i>Nukleozidiniai / nukleotidiniai atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Stavudinas, Lamivudinas	Lopinaviras: ↔	Dozės koregavimas nereikalingas.
Abakaviras, Zidovudinas	Abakaviras, Zidovudinas: Dėl lopinaviro / ritonaviro gliukuronizavimo gali sumažėti koncentracija.	Kliniškai reikšmingas abakaviro ir zidovudino koncentracijų sumažėjimas nežinomas.
Tenofoviro dizoproksilio fumaratas (DF) 300 mg QD (atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio)	Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % Lopinaviras: ↔	Dozės koregavimas nereikalingas. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali padidinti tenofoviro sukeltus nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus.
<i>Nenukleozidiniai atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
Efavirenasas, 600 mg QD	Lopinaviras: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Kaletra tablečių dozė turi būti padidinta iki 500/125 mg du kartus per parą, kai ji skirama kartu su efavirensu.

Efavirenzas, 600 mg QD (Lopinaviras / ritonaviras 500/125 mg BID)	Lopinaviras: ↔ (atitinkamai 400/100 mg BID skiriant jį vieną)	
Nevirapinas, 200 mg BID	Lopinaviras: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Kaletra tablečių dozė turi būti padidinta iki 500/125 mg du kartus per parą, kai ji skiriama kartu su nevirapinu.
Etravirinas (Lopinaviro / ritonaviro tabletės 400/100 mg BID)	Etravirinas: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Rilpivirinas (Lopinaviro / ritonaviro kapsulės 400/100 mg BID)	Rilpivirinas: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (CYP3A fermentų slopinimas)	Kartu vartojant Kaletra ir rilpiviriną, padidėja rilpivirino koncentracija plazmoje, tačiau dozės koreguoti nereikia.
<i>ŽIV CCR5 – antagonistas</i>		
Maravirokas	Maravirokas: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A.	Maraviroko dozė turi būti sumažinta iki 150 mg du kartus per parą, kai kartu vartojamas su Kaletra 400/100 mg du kartus per parą.
<i>Integrazės inhibitorius</i>		
Raltegraviras	Raltegraviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinaviras: ↔	Dozės koreguoti nereikia.
<i>Skiriamas kartu su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais(PI)</i> Pagal dabartines gydymo gaires, dviguba proteazių inhibitorių terapija yra nerekomenduojama.		

<p>Fosamprenaviras / ritonaviras (700/100 mg BID)</p> <p>(Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg BID)</p> <p>ar</p> <p>Fosamprenaviras (1400 mg BID)</p> <p>(Lopinaviras / ritonaviras 533/133 mg BID)</p>	<p>Fosamprenaviras: Amprenaviro koncentracija žymiai sumažėja.</p>	<p>Kartu skiriant didesnes fosamprenaviro dozes (1400 mg BID) su Kaletra (533/133 mg BID) pacientams, kurie jau yra gydyti proteazių inhibitoriais, dažniau pasireiškė virškinimo trakto nepageidaujami reiškiniai ir trigliceridų kiekio padidėjimas, be virologinio veiksmingumo padidėjimo, lyginant su standartinėmis fosamprenaviro / ritonaviro dozėmis. Šių vaistinių preparatų skyrimas kartu nerekomenduojamas.</p>
<p>Indinaviras, 600 mg BID</p>	<p>Indinaviras: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-kartų C_{max}: ↓ (atitinkamai su vien indinaviro 800 mg TID) Lopinaviras: ↔ (atitinkamai su istoriniu palyginimu)</p>	<p>Nebuvo nustatytos tinkamos dozės šiam deriniui, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą.</p>
<p>Sakvinaviras 1000 mg BID</p>	<p>Sakvinaviras: ↔</p>	<p>Dozės koreguoti nereikia</p>
<p>Tipranaviras / ritonaviras (500/100 mg BID)</p>	<p>Lopinaviras: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%</p>	<p>Kartu skirti šiuos vaistus nerekomenduojama.</p>
<p><i>Rūgštingumą mažinantys vaistai</i></p>		
<p>Omeprazolas (40 mg QD)</p>	<p>Omeprazolas: ↔ Lopinaviras: ↔</p>	<p>Dozės koreguoti nereikia.</p>
<p>Ranitidinas (150 mg vienkartinė dozė)</p>	<p>Ranitidinas: ↔</p>	<p>Dozės koreguoti nereikia.</p>
<p><i>Alfa₁ adrenoreceptorių antagonistai</i></p>		
<p>Alfuzozinas</p>	<p>Alfuzozinas: Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės alfuzozino koncentracijos.</p>	<p>Negalima kartu skirti Kaletra ir alfuzozino (žr. 4.3 skyrių), nes gali padidėti su alfuzozinu susijęs toksinis poveikis, įskaitant hipotenziją.</p>

<i>Analgetikai</i>		
Fentanilis	Fentanilis: Padidėjusi nepageidaujamo poveikio rizika (kvėpavimo funkcijos slopinimas, sedacija) dėl padidėjusios koncentracijos plazmoje, nes lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A4.	Rekomenduojama atidžiai stebėti nepageidaujamą poveikį (ypatingai kvėpavimo funkcijos slopinimą, bet taip pat ir sedaciją), kuomet fentanilis skiriamas kartu su Kaletra.
<i>Antiangininiai vaistiniai preparatai</i>		
Ranolazinas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės ranolazino koncentracija.	Kaletra kartu su ranolazinu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
<i>Antiaritmikai</i>		
Amjodaronas, dronedaronas	Amjodaronas, dronedaronas: koncentracija gali padidėti dėl CYP3A4 slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Kaletra ir amjodaronas ar dronedaronas kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių), nes gali padidėti aritmijų ar kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus.
Digoksinas	Digoksinas: Koncentracija plazmoje gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras slopina P-glikoproteiną. Digoksino kiekio padidėjimas sumažėja bėgant laikui, kai P-gp indukcija mažėja.	Kartu skiriant digoksiną ir Kaletra turi būti užtikrintos atsargumo priemonės ir digoksino koncentracijos stebėjimas. Ypatingų atsargumo priemonių reikia imtis skiriant Kaletra pacientams, kurie vartoja digoksiną, nes smarkus ritonaviro P-gp slopinimo poveikis labai padidina digoksino kiekį. Pradėjus vartoti digoksiną pacientams, kurie jau vartoja Kaletra, tikėtina, kad digoksino koncentracija padidės mažiau nei tikimasi.
Bepriidilis, sisteminis lidokainas ir kvinidinas	Bepriidilis, sisteminis lidokainas, kvinidinas: Jų koncentracija gali padidėti, skiriant su lopinaviru / ritonaviru.	Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių ir stebėti vaistų koncentraciją.
<i>Antibiotikai</i>		
Klaritromicinas	Klaritromicinas: Vidutiniškai padidėja klaritromicino AUC, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A	Pacientams su inkstų pakenkimu (KrKL <30 ml/min) reikia apsvarstyti klaritromicino dozės sumažinimą (žr. 4.4 skyrių). Atsargiai skirti klaritromiciną su Kaletra pacientams su inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimais.

<i>Priešvėžiniai vaistai ir kinazės inhibitoriai</i>		
Abemaciklibas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Reikia vengti vartoti kartu abemaciklibą su Kaletra. Jei šio derinio vartojimas neišvengiamas, dozės koregavimo rekomendacijas žiūrėkite abemaciklibo PCS. Atidžiai stebėkite dėl nepageidaujamų reakcijų susijusių su abemaciklibu.
Apalutamidas	Apalutamidas yra vidutinio stiprumo ar stiprus CYP3A4 induktorius, todėl gali sumažėti lopinaviro / ritonaviro ekspozicija. Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru gali padidėti apalutamido koncentracijos serume.	Kaletra ekspozicijos sumažėjimas gali baigtis potencialiu virusologinio atsako praradimu. Taip pat, kartu vartojant apalutamidą ir Kaletra, dėl padidėjusios apalutamido koncentracijos gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, įskaitant traukulius. Kaletra nerekomenduojama vartoti kartu su apalutamidu.
Afatinibas (Ritonaviras 200 mg du kartus per parą)	Afatinibas: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Padidėjimo mastas priklauso nuo ritonaviro vartojimo laiko. Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama BCRP (krūties vėžio atsparumo baltymo [angl. <i>breast cancer resistance protein</i>] / ABCG2) ir stipraus P-gp slopinimo.	Afatinibą su Kaletra reikia vartoti atsargiai. Dozavimo koregavimo rekomendacijos pateikiamos afatinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su afatinibu susijusių NRV.
Ceritinibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Ceritinibą su Kaletra reikia vartoti atsargiai. Dozavimo koregavimo rekomendacijos pateikiamos ceritinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su ceritinibu susijusių NRV.
Dauguma tirozino kinazės inhibitorių, tokių kaip dazatinibas ir nilotinibas, vinkristinas, vinblastinas	Dauguma tirozino kinazės inhibitorių, tokių kaip dazatinibas ir nilotinibas, taip pat vinkristinas ir vinblastinas: Didesnė nepageidaujamų reiškinų rizika dėl padidėjusios koncentracijos serume, nes lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A4.	Rekomenduojama atidžiai stebėti šių priešvėžinių vaistų toleravimą.
Enkorafenibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali	Kartu vartojant enkorafenibą ir Kaletra gali padidėti enkorafenibo

	padidėti enkorafenibo koncentracijos serume.	ekspozicija, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant sunkaus nepageidaujamo reiškinio - QT intervalo pailgėjimo - riziką. Reikia vengti kartu vartoti enkorafenibą ir Kaletra. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir Kaletra turi būti vartojamas, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl saugumo.
Fostamatinibas	Didesnė fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija.	Kartu vartojant fostamatinibą ir Kaletra gali padidėti fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija, dėl kurios gali atsirasti su doze susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, hepatotoksiškumas, neutropenija, hipertenzija ar viduriavimas. Jeigu atsirastų tokių reiškinių, skaitykite dozės mažinimo rekomendacijas fostamatinibo preparato charakteristikų santraukoje.
Ibrutinibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Kartu vartojant ibrutinibą ir Kaletra gali padidėti ibrutinibo ekspozicija, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant naviko irimo sindromo riziką. Reikia vengti kartu vartoti ibrutinibą ir Kaletra. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir Kaletra turi būti vartojamas, ibrutinibo dozė turi būti sumažinta iki 140 mg. Pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl toksiškumo.
Neratinibas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Neratinibą ir Kaletra kartu vartoti draudžiama dėl rimtų ir (arba) galimai gyvybei pavojingų reakcijų įskaitant hepatotoksiškumą (žr. skyrių 4.3).

Venetoklaksas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume, sukeldamos padidėjusią naviko irimo sindromo riziką vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazėje (žr. 4.3 skyrių ir venetoklakso PCS). Pacientams, baigusiems dozės didinimo fazę ir vartojantiems pastovią venetoklakso paros dozę, venetoklakso dozę reikia sumažinti mažiausiai 75 %, jeigu jo vartojama kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (dozavimo instrukcijos pateikiamos venetoklakso PCS). Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda su venetoklakso toksiškumu susijusių požymių.
<i>Antikoagulantai</i>		
Varfarinas	Varfarinas: Koncentracija serume gali būti paveikta, nes lopinaviras / ritonaviras indukuoja CYP2C9.	Rekomenduojama stebėti TNS (tarptautinį normalizuotą santykį).
Rivaroksabanas (Ritonaviras 600 mg du kartus per parą)	Rivaroksabanas: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A ir P-gp.	Kartu vartojant rivaroksabaną ir Kaletra gali padidėti rivaroksabano poveikis, kuris gali padidinti kraujavimo riziką. Rivaroksabano vartojimas nerekomenduojamas pacientams, gydomiems Kaletra (žr. 4.4 skyrių).
Vorapaksaras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Vorapaksaro ir Kaletra kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir vorapaksaro PCS).
<i>Prieštraukuliniai</i>		
Fenitoinas	Fenitoinas: Nusistovėjusios koncentracijos vidutiniškai sumažėjo, nes lopinaviras / ritonaviras indukuoja CYP2C9 ir CYP2C19. Lopinaviras: Koncentracijos sumažėja, nes CYP3A indukuojama fenitoino.	Skirti Kaletra su fenitoinu reikia labai atsargiai. Reikia stebėti fenitoino kiekį, kai jis skiriamas kartu su Kaletra. Kartu su fenitoinu skiriant Kaletra reikia numatyti galimą Kaletra dozės padidinimą. Klinikinėje praktikoje dozės koregavimas nenustatytas.
Karbamazepinas ir fenobarbitalis	Karbamazepinas: Koncentracija plazmoje gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A.	Reikia atsargiai skirti Kaletra kartu su karbamazepinu ir fenobarbitaliu. Skiriant karbamazepiną ir fenobarbitalį su Kaletra, reikia

	Lopinaviras: Koncentracijos gali sumažėti, nes CYP3A indukuojama karbamazepino ir fenobarbitalio.	stebėti karbamazepino ir fenobarbitalio lygį. Kartu su karbamazepinu ar fenobarbitaliu skiriant Kaletra reikia numatyti, kad gali prireikti didinti Kaletra dozę. Klinikinėje praktikoje dozės koregavimas nenumatytas.
Lamotriginas ir Valproatas	Lamotriginas: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 56% Dėl lamotrigino gliukuronizacijos indukcijos. Valproatas: ↓	Pacientus reikia atidžiai stebėti, nes gali sumažėti valproinės rūgšties poveikis, kai kartu vartojama Kaletra ir valproinė rūgštis arba valproatas. <u>Pacientams pradėdant arba baigiant vartoti Kaletra, kai tuo pačiu metu yra vartojama palaikomoji lamotrigino dozė:</u> gali prireikti padidinti lamotrigino dozę, jei pridedama Kaletra, arba sumažinti, jei Kaletra vartojimas yra nutraukiamas, ir todėl reikia sekti lamotrigino koncentraciją kraujo plazmoje prieš pradėdant vartoti Kaletra, 2 savaites nuo vartojimo pradžios arba nutraukus Kaletra vartojimą tam, kad būtų nustatyta, ar reikia koreguoti lamotrigino dozę. <u>Pacientams, kurie šiuo metu vartoja Kaletra ir pradeda vartoti lamotriginą:</u> dozės priderinimas prie rekomenduojamo lamotrigino dozės išplėtimo nebūtinai.
<i>Antidepresantai ir raminantys</i>		
Trazodono vienkartinė dozė (Ritonaviras, 200 mg BID)	Trazodonas: AUC: ↑ 2,4-kartų Nepageidaujami reiškiniai kaip pykinimas, svaigimas, hipotenzija ir alpimas buvo stebėti, kartu vartojant trazodoną su ritonaviru.	Nežinoma, ar Kaletra kombinacija su trazodonu sąlygoja jo poveikio suintensyvėjimą. Tokių derinių reikia skirti atsargiai ir reikia pagalvoti apie mažesnės trazodono dozės skyrimą.
<i>Priešgrybeliniai</i>		
Ketokonazolas ir itraconazolas	Ketokonazolas, itraconazolas: koncentracija serume gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A.	Didelės ketokonazolo ir itraconazolo (> 200 mg/parą) dozės nerekomenduojamos.

Vorikonazolas	Vorikonazolas: Koncentracija gali sumažėti.	Reikia vengti kartu skirti vorikonazolą ir mažas ritonaviro dozes (100 mg BID), nebent naudos ir rizikos įvertinimas vistiek nurodytų, kad vorikonazolą skirti būtina.
<i>Vaistai nuo podagros</i>		
Vienkartinė kolchicino dozė (Ritonaviras 200 mg du kartus per parą)	Kolchicinas: AUC: ↑ 3-kartus C _{max} : ↑ 1,8-kartus Dėl P-gp ir/ar CYP3A4 slopinimo ritonaviru.	Negalima kartu vartoti Kaletra su kolchicinu pacientams, kuriems yra inkstų ir / ar kepenų nepakankamumas, nes gali padaugėti su kolchicinu susijusių sunkių ir / arba gyvybei pavojingų reakcijų, pvz., toksinis poveikis nervams ir raumenims (įskaitant rabdomiolizę) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali ir kuriems reikalingas gydymas Kaletra, rekomenduojama sumažinti kolchicino dozę ar laikinai nutraukti gydymą kolchicinu. Žr. kolchicino skyrimo informaciją.
<i>Antihistamininiai</i>		
Astemizolas Terfenadinas	Gali padidėti koncentracija serume dėl CYP3A slopinimo, sukkelto lopinaviro / ritonaviro.	Negalima kartu skirti Kaletra ir astemizolo bei terfenadino, nes dėl šių medžiagų gali padidėti sunkių aritmijų rizika (žr. 4.3 skyrių).
<i>Antiinfekciniai vaistiniai preparatai</i>		
Fuzido rūgštis	Fuzido rūgštis: Gali padidėti jos koncentracijos dėl CYP3A slopinimo, sukkelto lopinaviro ar ritonaviro.	Negalima kartu skirti Kaletra su fuzido rūgštimi esant odos infekcijoms dėl padidėjusio fuzido rūgšties nepageidaujamų reiškinių, ypač rabdomiolizės pavojaus (žr. 4.3 skyrių). Vartojant kaulų ir sąnarių infekcijoms gydyti, kai neišvengiamai reikia skirti kartu, būtina atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų raumenų reiškinių (žr. 4.4 skyrių).
<i>Antimikobakteriniai</i>		
Bedakvilinas (vienkartinė dozė) (Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą, daugkartinė dozė)	Bedakvilinas: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Labiau išreikštas poveikis bedakvilino ekspozicijai plazmoje gali būti pastebėtas jį ilgą laiką vartojant kartu su lopinaviru / ritonaviru.	Dėl su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reiškinių, bedakvilino ir Kaletra derinio reikia vengti. Jei nauda viršija riziką, bedakviliną ir Kaletra galima vartoti kartu laikantis atsargumo priemonių. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti

	CYP3A4 slopinimas greičiausiai vyksta dėl lopinaviro / ritonaviro.	transaminazių aktyvumą (žr. 4.4 skyrių bei bedakvilino PCS).
Delamanidas (100 mg du kartus per parą) (Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą)	Delamanidas AUC: ↑ 22 % DM-6705 (delamanido aktyvus metabolitas): AUC: ↑ 30 % Ilgai vartojant kartu su lopinaviru / ritonaviru gali būti stebimas labiau išreikštas poveikis DM-6705 ekspozicijai.	Jeigu manoma, kad delamanido būtina skirti kartu su Kaletra, dėl QTc intervalo pailgėjimo, susijusio su DM-6705, rizikos rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG viso gydymo delamanidu laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių ir delamanido PCS).
Rifabutinas, 150 mg QD	Rifabutinas (bazinis vaistas ir aktyvus 25-O-desacetylio metabolitas): AUC: ↑ 5,7-kartų C _{max} : ↑ 3,5-kartų	Kai skiriama kartu su Kaletra rekomenduojama rifabutino dozė yra po 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pvz, pirmadienį-trečiadienį-penktadienį). Dėl tikėtinos padidėjusios rifabutino ekspozicijos būtina atidžiau stebėti dėl su rifabutinu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą, pasireiškimą. Pacientams, kurie netoleruoja 150 mg rifabutino dozės 3 kartus per savaitę, ją reikia mažinti iki 150 mg 2 kartus per savaitę, skiriant nustatytais dienomis. Reikia prisiminti, kad du kartus per savaitę vartojama 150 mg rifabutino dozė gali nesukelti optimalios preparato ekspozicijos, todėl gali padidėti rezistentiškumo rifamicinui ir neveiksmingo gydymo rizika. Kaletra dozės koreguoti nereikia.

Rifampicinas	Lopinaviras: Didelis lopinaviro koncentracijos sumažėjimas yra stebimas, nes rifampicinas indukuoja CYP3A.	Kartu skirti Kaletra ir rifampiciną nerekomenduojama, nes sumažėja lopinaviro koncentracija ir mažėja terapinis jo poveikis. Kaletra dozės koregavimas 400 mg/400 mg (t.y. Kaletra 400/100 mg + ritonaviras 300 mg) du kartus per parą sudarė sąlygas kompensuoti CYP 3A4 poveikį. Nors toks dozės koregavimas gali būti susijęs su ALT/AST aktyvumo padidėjimu ir virškinimo trakto sutrikimų padažnėjimu. Taigi, reikia vengti kartu skirti šiuos vaistus, nebent tai neabejotinai būtina. Jei nuspręsta, kad toks vaistų derinys yra būtinas, tai galima skirti padidintą Kaletra dozę iki 400 mg/400 mg du kartus per parą kartu su rifampicinu, atidžiai stebint saugumą ir terapinį poveikį. Reikia titruoti Kaletra dozę pradėjus gydymą rifampicinu (žr. 4.4 skyrių).
<i>Antipsichoziniai preparatai</i>		
Lurazidonas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės lurazidono koncentracija.	Kartu su lurazidonu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Pimozidas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės pimozido koncentracija.	Kaletra kartu su pimozidu vartoti negalima, nes plazmoje padidėja pimozido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių hematologinių sutrikimų ar kitų sunkių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šia veikliąja medžiaga, pavojus (žr. 4.3 skyrių).
Kvetiapinas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės kvetiapino koncentracija.	Negalima kartu vartoti Kaletra ir kvetiapino, nes gali sustiprėti kvetiapino toksinis poveikis.
<i>Benzodiazepinai</i>		
Midazolamas	Geriamasis midazolamas: AUC: ↑ 13-kartų Parenterinis midazolamas: AUC: ↑ 4-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru	Kaletra negalima skirti kartu su geriamuoju midazolamu (žr. 4.3 skyrių), atsargiai skirti su parenteriniu midazolamu. Jei vis tik su parenteriniu midazolamu Kaletra yra skiriama, tai reikia daryti intensyvios terapijos skyriuje ar panašiam skyriuje, kur galima sekti klinikinę paciento būklę ir suteikti reikiamą skubią pagalbą, jei atsirastų kvėpavimo slopinimas ir /

		ar ilgesnė sedacija. Reikia pagalvoti apie dozės koregavimą, ypač jei midazolamas skiriamas kartotinai.
<i>Beta₂ adrenoreceptorių agonistai (ilgo veikimo)</i>		
Salmeterolis	Salmeterolis: Tikėtina, kad jo koncentracija padidės dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Skiriant šį derinį gali būti didesnis kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su salmeteroliu, įskaitant pailgėjusį QT intervalą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, pavojus. Todėl nerekomenduojama kartu skirti Kaletra su salmeteroliu (žr. 4.4 skyrių).
<i>Kalcio kanalų blokatoriai</i>		
Felodipinas, nifedipinas ir nikardipinas	Felodipinas, nifedipinas, nikardipinas: Koncentracijos gali padidėti dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Kartu su Kaletra skiriant šiuos vaistus rekomenduojama stebėti klinikinę būklę ir nepageidaujamą poveikį.
<i>Kortikosteroidai</i>		
Deksametazonas	Lopinaviras: Koncentracija gali sumažėti dėl CYP3A indukavimo deksametonu.	Skiriant kartu su Kaletra, rekomenduojama klinikinis antivirusinių vaistų veiksmingumo stebėjimas.
Inhaliuojamas, leidžiamas ar į nosį vartojamas flutikazono propionatas, budezonidas, triamcinolonas (100 mg ritonaviras BID)	Flutikazono propionatas: 50 µg į nosį 4 kartus per parą Plasmos koncentracija ↑ Kortizolio lygis ↓ 86%	Kai inhaliuojama flutikazono propionato, gali pasireikšti didesnis efektas. Sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių supresiją, buvo stebėtas pacientams, kurie buvo gydomi ritonaviru ir inhaliuojamu ar per nosį skiriamu flutikazono propionatu, tai taip pat gali pasireikšti ir su kitais kortikosteroidais, kurie metabolizuojami P450 3A sistemoje, pvz., budezonidu ir triamcinolonu. Taigi, Kaletra ir šių gliukokortikoidų vartojimas kartu yra nerekomenduojamas, nebent galima gydymo nauda viršija sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikia atidžiai stebėti gliukokortikoidų vietinį ir sisteminį poveikį, esant reikalui, mažinti dozę arba keisti gydymą gliukokortikoidu, kuris nėra metabolizuojamas CYP3A4 (pvz., beklametazonas). Be to, nutraukiant gydymą

		gliukokortikoidais, dozę reikia mažinti laipsniškai per ilgesnį laiką.
<i>Fosfodiesterazės (PDE5) inhibitoriai</i>		
Avanafilis (kartu su 600 mg ritonaviro du kartus per parą)	Avanafilis: AUC: ↑ 13 kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Avanafilio vartoti kartu su Kaletra negalima (žr. 4.3 skyrių).
Tadalafilis	Tadalafilis: AUC: ↑ 2-kartus Dėl CYP3A4 inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	<u>Gydant plautinę arterinę hipertenziją:</u> kartu skirti Kaletra su sildenafiliu draudžiama (žr. 4.3 skyrių), kartu skirti Kaletra su tadalofilu nerekomenduojama.
Sildenafilis	Sildenafilis: AUC: ↑ 11-kartų Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	<u>Gydant erekcijos sutrikimus:</u> atsargiai reikia skirti sildenafilį ar tadalafilį pacientams, kurie gydomi Kaletra, ypatingai reikia stebėti nepageidaujamas reakcijas, įskaitant hipotenziją, alpimą, regos pakitimus ir pailgėjusią erekciją (žr. 4.4 skyrių). Kartu su Kaletra skiriant sildenafilį, jo dozė neturi viršyti 25 mg per 48 valandas, o tadalafilio dozė negali viršyti 10 mg kas 72 valandas.
Vardenafilis	Vardenafilis: AUC: ↑ 49-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Vardenafilio vartojimas kartu su Kaletra yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
<i>Skalsių alkaloidai</i>		
Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru, gali padidėti koncentracija serume.	Skirti Kaletra kartu su skalsių alkaloidais negalima, gali pasireikšti ūmus apsinuodijimas skalsių alkaloidais, įskaitant kraujagyslių spazmą ir išemiją (žr. 4.3 skyrių).
<i>Virškinimo trakto peristaltiką veikiantis vaistas</i>		
Cisapridas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru, gali padidėti koncentracija serume.	Skirti Kaletra kartu su cisapridu negalima, nes gali padidėti su šia medžiaga susijusių sunkių aritmijų rizika (žr. 4.3 skyrių).
<i>HCV tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai</i>		
Elbasviras / grazopreviras (50/200 mg per parą)	Elbasviras: AUC: ↑ 2,71 karto C _{max} : ↑ 1,87 karto C ₂₄ : ↑ 3,58 karto Grazopreviras: AUC: ↑ 11,86 karto C _{max} : ↑ 6,31 karto	Elbasviro / grazopreviro kartu su Kaletra vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

	<p>C₂₄: ↑ 20,70 karto</p> <p>(mechanizmų deriniai, įskaitant CYP3A slopinimą)</p> <p>Lopinaviras: ↔</p>	
Glekapreviras / pibrentasviras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama slopinimo P-glikoproteinui, BCRP ir OATP1B gali padidėti serumo koncentracijos.	Nerekomenduojama vartoti glekapreviro / pibrentasviro su Kaletra dėl padidėjusios ALT padidėjimo rizikos, susijusios su padidėjusia glekapreviro ekspozicija.
<p>Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras + dasabuviras</p> <p>(25/150/100 mg kartą per parą + 400 mg du kartus per parą)</p> <p>Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą</p>	<p>Ombitasviras: ↔</p> <p>Paritapreviras: AUC: ↑ 2,17 karto C_{max}: ↑ 2,04 karto C_{trough}: ↑ 2,36 karto</p> <p>(CYP3A / efluksos siurblio slopinimas)</p> <p>Dasabuviras: ↔</p> <p>Lopinaviras: ↔</p>	<p>Kartu skirti negalima.</p> <p>Lopinaviras / ritonaviras, vartojamas po 800/200 mg kartą per parą kartu su ombitasviru / paritapreviru/ ritonaviru su arba be dasabuviro. Tiesiogiai virusą veikiančių antivirusinių vaistų ir lopinaviro poveikis buvo panašus į stebėtą dukart per parą vartojant po 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro (žr. 4.3 skyrių).</p>
<p>Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras</p> <p>(25/150/100 mg kartą per parą)</p> <p>Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą</p>	<p>Ombitasviras: ↔</p> <p>Paritapreviras: AUC: ↑ 6,10 karto C_{max}: ↑ 4,76 karto C_{trough}: ↑ 12,33 karto</p> <p>(CYP3A / efluksos siurblio slopinimas)</p> <p>Lopinaviras: ↔</p>	
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama slopinimo P-glikoproteinui, BCRP ir OATP1B1/3 gali padidėti sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro koncentracijos serume. Tačiau, manoma, kad kliniškai reikšmingas yra tik voksilapreviro ekspozicijos padidėjimas.	Nerekomenduojama vartoti Kaletra kartu su sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru.
<i>HCV proteazės inhibitoriai</i>		
Simepreviras 200 mg kartą per parą (kartu su	Simepreviras: AUC: ↑ 7,2 karto C _{max} : ↑ 4,7 karto	Nerekomenduojama kartu vartoti Kaletra ir simeprevirą.

100 mg ritonaviro du kartus per parą)	C_{min} : ↑ 14,4 karto	
<i>Žoliniai preparatai</i>		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinaviras: Koncentracija gali sumažėti, dėl jonažolės CYP3A indukavimo.	Žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, negalima skirti kartu su lopinaviru ar ritonaviru. Jei pacientai jau gydomi jonažolėmis, reikia nutraukti jų vartojimą ir iširti virusų kiekį. Lopinaviro ir ritonaviro kiekiai gali padidėti nutraukus jonažolių preparatus. Gali prireikti koreguoti Kaletra dozę. Padidėjimo poveikis gali tęstis 2 savaites nutraukus jonažolių preparatų vartojimą (žr. 4.3 skyrių). Saugiai pradėti skirti Kaletra galima tik praėjus 2 savaitėms po jonažolių turinčių preparatų vartojimo nutraukimo.
<i>Imunosupresantai</i>		
Ciklosporinas, sirolimuzas (rapamicinas) ir takrolimuzas	Ciklosporinas, sirolimuzas (rapamicinas), takrolimuzas: Koncentracijos gali padidėti dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Rekomenduojama dažniau tirti šių vaistų koncentraciją plazmoje, kol jų kiekis plazmoje stabilizuosis.
<i>Lipidų kiekį mažinantys vaistai</i>		
Lovastatinas ir simvastatinas	Lovastatinas, simvastatinas: Žymiai padidėja koncentracija plazmoje dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Kadangi HMG-KoA reduktazės inhibitorių plazmos koncentracijos padidėjimas gali sukelti miopatiją, įskaitant rabdomiolizę, šių vaistų skirti kartu su Kaletra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
<i>Lipidų kiekį keičiantys vaistai</i>		
Lomitapidas	CYP3A4 inhibitoriai didina lomitapido ekspoziciją, stiprūs inhibitoriai padidina lomitapido ekspoziciją maždaug 27 kartus. Tikėtina, jog lomitapido koncentracija padidės dėl CYP3A4 inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Kaletra vartoti derinyje su lomitapidu draudžiama (žiūrėti lomitapido skyrimo informaciją) (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas	Atorvastatinas: AUC: ↑ 5,9-kartų C_{max} : ↑ 4,7-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Kartu su Kaletra skirti atorvastatiną nerekomenduojama. Jei tai yra būtina, reikia skirti pačią mažiausią veiksmingą atorvastatino dozę ir atidžiai stebėti saugumą (žr. 4.4 skyrių).

Rozuvastatinas, 20 mg QD	Rozuvastatinas: AUC: ↑ 2-kartų C _{max} : ↑ 5-kartų Nors rozuvastatinas yra labai menkai metabolizuojamas CYP3A4, tačiau buvo pastebėta, kad jo koncentracija padidėja. Manoma, kad sąveikos mechanizmas susijęs su transportinių baltymų inhibavimu.	Reikia imtis atsargumo priemonių ir mažinti dozę, kai Kaletra skiriama kartu su rozuvastatinu (žr. 4.4 skyrių).
Fluvastatinas ar pravastatinas	Fluvastatinas, pravastatinas: Klinikinės sąveikos nesitikima Pravastatinas nemetabolizuojamas CYP450. Fluvastatinas dalinai metabolizuojamas CYP2C9.	Jei reikalingas gydymas HMG-KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti fluvastatiną ar pravastatiną.
<i>Opioidai</i>		
Buprenorfinas, 16 mg QD	Buprenorfinas: ↔	Dozės keisti nereikia.
Metadonas	Metadonas: ↓	Rekomenduojama sekti metadono koncentraciją plazmoje.
<i>Geriamieji kontraceptikai</i>		
Etinilestradiolis	Etinilestradiolis: ↓	Kartu su Kaletra skiriant kontraceptikus, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio (geriamuosius ar pleistrą), reikia imtis papildomų kontracepcijos priemonių.
<i>Rūkymo nutraukimo priemonės</i>		
Bupropionas	Bupropionas ir jo aktyvus metabolitas hidroksibupropionas: AUC ir C _{max} ↓ ~50% Šis poveikis gali būti dėl bupropiono metabolizmo indukcijos.	Jei manoma, kad bupropiono skirti kartu su Kaletra yra būtina, tai reikia daryti kliniškai stebint bupropiono veiksmingumą, nedidinant rekomenduojamos dozės, nepaisant stebimos indukcijos.
<i>1. Skydliaukės hormonų pakaitinė terapija</i>		
Levotiroksinas	Po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo gauta pranešimų apie atvejus, rodančius galimą sąveiką tarp ritonaviro turinčių preparatų ir levotiroksino.	Pacientams, gydytiems levotiroksinu, reikia stebėti skydliaukę stimuliuojantį hormoną (TSH – <i>angl. Thyroid-stimulating hormone</i>) mažiausiai pirmąjį mėnesį po gydymo lopinaviru / ritonaviru pradžios ir (arba) pabaigos.

<i>Kraujagysles plečiantys vaistai</i>		
Bozentanas	Lopinaviras - ritonaviras: Lopinaviro / ritonaviro koncentracijos plazmoje gali sumažėti dėl CYP3A4 aktyvacijos bozentanu. Bozentanas: AUC: ↑ 5-kartus C _{max} : ↑ 6-kartus Pradžioje bozentano C _{min} : ↑ maždaug 48-kartus. Dėl CYP3A4 slopinimo lopinaviru / ritonaviru	Atsargiai skirti Kaletra su bozentanu. Skiriant Kaletra kartu su bozentanu, reikia stebėti ŽIV gydymo efektyvumą ir atidžiai sekti pacientus dėl galimo bozentano toksinio poveikio, ypač pirmąją gydymo savaitę, kai vaistai skiriami kartu.
Riociguatas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Riociguato ir Kaletra kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir riociguato PCS).
<i>Kiti vaistiniai preparatai</i>		
Remiantis žinomais metabolizmo procesais, nesitikima kliniškai reikšmingo poveikio kartu su Kaletra skiriant dapsoną, trimetoprimą / sulfametoksazolą, azitromiciną ar flukonazolą.		

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kad būtų galima charakterizuoti gydymo saugumą vaisiui, turi būti taikoma bendra taisyklė: nusprendus skirti antiretrovirusinį gydymą ŽIV infekuotai nėščiai moteriai, ir tokiu būdu sumažinti ŽIV vertikalios perdavimo riziką naujagimiui, reikia remtis duomenimis, gautais tiek iš tyrimų atliktų su gyvūnais, tiek iš klinikinės patirties su nėščiomis moterimis.

Lopinaviro / ritonaviro poveikis buvo įvertintas daugiau nei 3000 nėščių moterų, įskaitant daugiau nei 1000 nėščių moterų pirmojo trimestro metu.

Vaistui patekus į rinką jo poveikis nėščiosioms sekamas per Antiretrovirusinį Nėščiųjų Registrą, kuris sukurtas 1989 sausio mėn., jo duomenimis daugiau kaip 1000 moterų, kurios gavo Kaletra pirmo trimestro metu, apsigimimų rizikos padidėjimas nebuvo stebėtas. Apsigimimų paplitimas, vartojant lopinavirą bet kuriuo nėštumo trimestro metu, nesiskiria nuo jų paplitimo bendroje populiacijoje. Nebuvo stebima tos pačios etiologijos apsigimimų. Tyrimai su gyvūnais parodė toksiškumą reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis minėtais duomenimis, apsigimimų rizika žmonėms nėra tikėtina. Lopinavirą galima vartoti nėštumo metu, jei kliniškai reikalinga.

Žindymas

Tyrimai su žiurkėmis parodė, kad lopinaviro išsiskiria į pieną. Nėra žinoma ar šio vaistinio preparato patenka į žmonių pieną. Kaip bendra taisyklė, infekuotoms ŽIV moterims rekomenduojama nežindyti kūdikių, kad būtų išvengta ŽIV perdavimo.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad jokio poveikio vaisingumui nėra. Nėra jokių duomenų apie lopinaviro / ritonaviro poveikį žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientus reikia informuoti, kad gydymo Kaletra metu gali pykinti (žr. 4.8 skyrių).

Geriamojo Kaletra tirpalo sudėtyje yra maždaug 42 % V/V alkoholio.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo duomenų santrauka

Kaletra saugumas tirtas daugiau kaip 2600 pacientų II/IV fazės klinikiniuose tyrimuose, kurių metu daugiau kaip 700 pacientų gavo 800/200mg dozę (6 kapsules arba 4 tabletes) kartą per parą. Kartu su nukleozidų atgalinės transkriptazės inhibitoriais, kai kurių tyrimų metu Kaletra buvo vartojama kartu su efavirenzu ar nevirapinu.

Klinikinių tyrimų metu dažniausios su Kaletra susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas, vėmimas, hipertrigliceridemija ir hipercholesterolemija. Viduriavimas, pykinimas ir vėmimas gali atsirasti gydymo pradžioje, o hipertrigliceridemija ir hipercholesterolemija gali atsirasti vėliau. II-IV tyrimo fazės metu 7 % pacientų anksčiau pasitraukė iš tyrimo dėl gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų.

Svarbu paminėti, kad pavieniams Kaletra vartojusiems pacientams, taip pat tiems, kuriems atsirado hipertrigliceridemija, pasitaikė pankreatitas. Be to, vartojant Kaletra kartais pailgėja PR intervalas (žr. 4.4 skyrių).

b. Nepageidaujamų poveikių sąrašas lentelėje

Nepageidaujami poveikiai stebėti klinikinių tyrimų ir tyrimų, atliktų vaistui patekus į rinką, metu suaugusiems ir vaikams:

Toliau išvardintos reakcijos, kurios įvardijamos kaip nepageidaujami poveikiai. Stebėti nepageidaujami poveikiai apima dažnį nuo vidutinio iki sunkaus, neatsižvelgiant į individualias priežastis. Nepageidaujami poveikiai nurodyti pagal organų sistemas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamas poveikis, stebėtas suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir vaistui patekus į rinką		
Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos
	Dažnas	Apatinių kvėpavimo takų infekcijos, odos infekcijos, įskaitant celiulitą, folikulitą ir furunkulus
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Anemija, leukopenija, neutropenija, limfadenopatija

Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs jautrumas, įskaitant dilgėlinę ir angioneurozinę edemą
	Nedažnas	Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas	Hipogonadizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Gliukozės kraujyje sutrikimai, įskaitant cukrinį diabetą, hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, svorio kritimas, apetito sumažėjimas
	Nedažnas	Svorio augimas, apetito padidėjimas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nerimas
	Nedažnas	Nenormalūs sapnai, sumažėjęs lytinis potraukis
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas (įskaitant migreną), neuropatija (įskaitant periferinę neuropatiją), svaigimas, nemiga
	Nedažnas	Cerebrovaskulinis priepuolis, traukuliai, skonio sutrikimas, skonio jutimo nebuvimas, tremoras
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo pažeidimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Ūžimas ausyse, vertigo
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Miokardo infarktas, susijęs su ateroskleroze, atrioventrikulinė blokada, triburio vožtuvo nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
	Nedažnas	Giliųjų venų trombozė
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas
	Dažnas	Pankreatitas ¹ , vėmimas, gastroezofaginio reflukso liga, gastroenteritas ir kolitas, pilvo skausmas (viršutinės ir apatinės dalies), pilvo pūtimas, dispepsija, hemorojus, dujų susikaupimas
	Nedažnas	Virškinimo trakto hemoragijos, įskaitant opas, dvylikapirštės žarnos uždegimas, gastritas ir tiesiosios žarnos hemoragijos, stomatitas ir burnos opos, išmatų nelaikymas, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas

Kepenų ir tulžies pūslės ir latakų sistemos sutrikimai	Dažnas	Hepatitis, įskaitant AST, ALT ir GGT padidėjimą
	Nedažnas	Gelta, kepenų suriebėjimas, hepatomegalija, cholangitas, hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Bėrimas, įskaitant makulopapulinį bėrimą, dermatitas / bėrimas, įskaitant egzema ir seborėjinį dermatitą, naktinis prakaitavimas, niežulys
	Nedažnas	Plikimas, kapiliaritas, vaskulitas
	Retas	<i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Mialgija, kaulų-raumenų skausmas, įskaitant artralgią ir nugaros skausmą, raumenų pažeidimai, tokie kaip silpnumas ir spazmai
	Nedažnas	Rabdomiolizė, osteonekrozė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Sumažėjęs kreatinino klirensas, nefritas, hematurija
	Dažnis nežinomas	Nefrolitiazė
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas	Erekcijos sutrikimai, menstruacijų sutrikimai, amenorėja, menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis, įskaitant asteniją

¹ Žr. 4.4 skyrių: pankreatitas ir lipidai.

c. Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Gauta pranešimų, kad pacientams gydytiems ritonaviru, kuriems buvo paskirtos flutikazono propionato inhaliacijos arba jis skirtas intranazaliai, pasireiškė Kušingo sindromas; tai gali pasireikšti ir vartojant kitus kortikosteroidus, kurie metabolizuojami P450 3A keliu, pvz., budezonidas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Gauta pranešimų apie padidėjusį kreatinfosfokinazės kiekį, mialgią, miozitą ir, retai, rabdomiolizę, vartojant proteazių inhibitorius, ypač derinyje su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinę terapiją, gali pasireikšti uždegiminės reakcijos į besimptomines ar likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso [*Graves*] liga ir autoimuninis hepatitis), nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose varijuoja, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo paskyrimo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie kaulų nekrozę, dažniausiai pacientams, kurie yra didelės rizikos grupėje ir kurių ŽIV liga yra pažengusi ar kurie ilgai gydomi kombinuota antiretrovirusine terapija (KART). Dažnis nėra žinomas (žr. 4.4 skyrių).

d. Vaikų populiacija

Vyresnių kaip 14 parų vaikų saugumo duomenys yra tokie patys kaip ir suaugusių populiacijoje (žr. lentelę b pastraipoje).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Kol kas dar mažai patirties apie ūminį Kaletra perdozavimą žmonėms.

Gauta pranešimų apie Kaletra geriamojo tirpalo perdozavimo atvejus (įskaitant mirtinus). Buvo gauta pranešimų apie netyčinį vaisto perdozavimą neišnešiotiems naujagimiams, kuriems dėl perdozavimo stebėta pilna atrioventrikulinė blokada, kardiomiopatija, pieno rūgšties acidozė ir ūmus inkstų nepakankamumas.

Nepageidaujami klinikiniai požymiai, stebėti šunims, buvo seilėtekis, vėmimas ir viduriavimas, nenormalios išmatos. Toksiškumo požymiai pelėms, žiurkėms ar šunims buvo šie: sumažėjęs aktyvumas, ataksija, išsekimas, dehidracija ir tremoras.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Kaletra nėra. Perdozavus Kaletra, taikomos bendrosios pagalbos priemonės, tarp jų – paciento gyvybinių požymių stebėjimas ir klinikinės būklės vertinimas. Prireikus, nerezorbuotą veikliąją medžiagą galima pašalinti sukėlus vėmimą ar išplovus skrandį. Nerezorbuotai medžiagai pašalinti taip pat galima duoti aktyvintos anglies. Kadangi Kaletra gerai jungiasi su baltymais, mažai tikėtina, kad dializė reikšmingai pašalintų veikliąją medžiagą.

Vis dėlto, perdozavus Kaletra geriamojo tirpalo, ir alkoholi, ir propilenglikoli dialize pašalinti galima.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistai, priešvirusiniai vaistai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai, ATC kodas: J05AR10.

Veikimo mechanizmas

Antivirusinis Kaletra aktyvumas priklauso nuo lopinaviro. Lopinaviras yra ŽIV-1 ir ŽIV-2 proteazių inhibitorius. Nuslopinus ŽIV proteazę, sutrinka *gag-pol* poliproteino skilimas ir susidaro nebrandus, neinfekcinis virusas.

Pokyčiai elektrokardiogramoje

Atitiktinės atrankos placebo ir aktyviu preparatu (moksifloksacinas 400 mg vieną kartą per parą) kontroliuojamo persikryžiuojančio tyrimo, kuriame dalyvavo 39 sveiki suaugusieji, 3-ąją parą per 12 valandų buvo paimta po 10 mėginių QTcF intervalui įvertinti. Didžiausias vidutinis (95 % viršutinė pasikliautinio intervalo riba) QTcF skirtumas, lyginant su placebo grupe, buvo 3,6 (6,3) ir 13,1(15,8), kai LPV/r dozė, atitinkamai, buvo 400/100 mg

du kartus per parą arba didesnė už gydomąją – 800/200 mg du kartus per parą. Didelių lopinaviro ir ritonaviro dozių (800/200 mg du kartus per parą) sukeltas QRS intervalo pailgėjimas nuo 6 ms iki 9,5 ms sąlygoja QT pailgėjimą. Skiriant šiuos du gydymo režimus, 3-ąją parą susidarė vidutiniškai 1,5 ir 3 kartus didesnės koncentracijos, lyginant su ta pusiausvyrine koncentracija, kuri susidaro vartojant rekomenduojamas LPV/r dozes vieną arba du kartus per parą. Nei vienam asmeniui QTcF nepailgėjo ≥ 60 ms, lyginant su pradine verte, ar nepailgėjo tiek, kad viršytų galimai kliniškai reikšmingą 500 ms ribą.

To paties tyrimo 3-ąją parą lopinavirą ir ritonavirą vartojusiems asmenims stebėtas nedidelis PR intervalo pailgėjimas. Vidutinis PR intervalo trukmės pokytis, lyginant su pradine verte, svyravo nuo 11,6 ms iki 24,4 ms per 12 val. po dozės pavartojimo. Didžiausia PR intervalo trukmė buvo 286 ms., antro ar trečio laipsnio širdies blokados nebuvo stebėta (žr. 4.4 skyrių).

Antivirusinis poveikis *in vitro*

Antivirusinis lopinaviro poveikis *in vitro* laboratorinėms ir klinikinėms ŽIV padermėms tirtas atitinkamai ūmiai infekuotose limfoblastinėse ląstelėse ir periferinio kraujo limfocituose. Be žmogaus serumo, vidutinė lopinaviro IC₅₀ prieš penkias skirtingas laboratorines ŽIV-1 padermes buvo 19 nM. Be žmogaus serumo ir esant 50 % žmogaus serumo koncentracijai, vidutinė lopinaviro IC₅₀ prieš ŽIV-1_{IIIB} MT4 ląstelėse buvo atitinkamai 17 nM ir 102 nM. Be žmogaus serumo, vidutinė lopinaviro IC₅₀ prieš kelis klinikiškus ŽIV-1 izoliatus buvo 6,5 nM.

Atsparumas

In vitro atsparumo selekcija

In vitro buvo atrinkti ŽIV-1 izoliatai, kurių jautrumas lopinavirui buvo sumažėjęs. ŽIV-1 pasažo *in vitro* metu kartu su vienu lopinaviru ir su lopinaviru bei ritonaviru koncentracijų santykis atitiko plazmos koncentracijų, kurios susidaro vartojant Kaletra, santykį. Genotipinė ir fenotipinė virusų, selekcionuotų šiais pasėliais, analizė rodo, kad ritonaviras, esant tokiam koncentracijų santykiui, neturėjo reikšmingos įtakos lopinavirui atsparių virusų selekcijai. Nustatytas *in vitro* fenotipinis kryžminis atsparumas tarp lopinaviro ir kitų proteazės inhibitorių rodo, kad sumažėjęs jautrumas lopinavirui glaudžiai koreliuoja su sumažėjusiu jautrumu ritonavirui, indinavirui, bet nekoreliuoja su sumažėjusiu jautrumu amprenavirui, sakvinavirui ir nelfinavirui.

Anksčiau ARV negydytų pacientų atsparumo analizė

Klinikinių tyrimų, atliktų su ribotu izoliatų skaičiumi, metu atsparumas lopinavirui nebuvo stebėtas anksčiau tarp negydytų pacientų, kurie nebuvo atsparūs proteazių inhibitoriams tyrimo pradžioje. Žr. toliau pateiktą klinikinių tyrimų aprašymą.

PI gydytų pacientų atsparumo analizė

Atrenkant pacientus, atsparius lopinavirui, kuriems ankstesnis gydymas proteazių inhibitoriais buvo nesėkmingas, šis atsparumas buvo apibūdinamas analizuojant išilginius izoliatus iš 19 proteazių inhibitoriais gydytų asmenų 2 II fazės ir viename III fazės tyrime, kuriems nepilnai nuslopinti virusai arba virusai išliko po pradinio atsako į gydymą Kaletra ir kurių *in vitro* atsparumas laipsniškai didėjo nuo pradinio virusų lygio iki jų išlikimo (apibrėžiama, kaip naujų mutacijų atsiradimas arba fenotipinio imlumo lopinavirui pasikeitimas 2 kartus). Laipsniškas atsparumo didėjimas dažniausiai buvo stebimas asmenims, kurių pradinuose izoliatuose buvo keletas su proteazių inhibitoriais susijusių mutacijų, bet imlumas lopinavirui pradinio vertinimo metu buvo sumažėjęs < 40 kartų. Dažniausiai atsirado V82A, I54V ir M46I mutacijos. Taip pat buvo stebimos mutacijos L33F, I50V ir V32I kombinacijos su I47V/A. Su 19 izoliatų buvo gautas IC₅₀ padidėjimas 4,3 karto, lyginant su pradiniais izoliatais (nuo 6,2 iki 43 kartų, lyginant su prieš ŽIV veikiančiais vaistais negydytais virusais).

Genotipas koreliuoja su virusų, selekcionuotų kitų proteazės inhibitorių, sumažėjusiu fenotipiniu jautrumu lopinavirui. Tirtas priešvirusinis lopinaviro aktyvumas *in vitro* prieš 112 klinikinių izoliatų, gautų iš pacientų, kuriems gydymas vienu ar daugiau proteazės inhibitoriumi buvo neefektyvus. Šio tyrimo metu nustatyta ŽIV proteazės mutacijų, susijusių su sumažėjusiu *in vitro* jautrumu lopinavirui: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L,

F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ir L90M. Lopinaviro EC₅₀ mediana prieš izoliatus su 0-3, 4-5, 6-7 ir 8-10 mutacijomis, kai amino rūgščių seka tokia, kaip nurodyta aukščiau, buvo atitinkamai 0,8, 2,7, 13,5 ir 44,0 kartų didesnė negu EC₅₀ prieš laukinį ŽIV tipą. Visi 16 virusų, kurių jautrumas buvo pakitęs > 20 kartų, turėjo mutacijas 10, 54, 63 plus 82 ir (ar) 84 pozicijose. Be to, jie turėjo 3 mutacijų medianą 20, 24, 46, 53, 71 ir 90 aminorūgščių pozicijose. Be anksčiau aprašytų mutacijų išlikusiuose izoliatuose su sumažėjusiu imlumu lopinavirui, gautuose iš proteazių inhibitoriais gydytų pacientų, gydytų Kaletra, buvo stebimos V321 ir I47A mutacijos, ir I47A bei L76V mutacijos, stebėtos išlikusiuose izoliatuose su sumažėjusiu imlumu lopinavirui, pacientams, kurie buvo gydomi Kaletra.

Išvados dėl tam tikrų mutacijų ar mutacijų nuokrypių patikimumo gali keistis atsiradus papildomiems duomenims, todėl, analizuojant atsparumo tyrimų rezultatus, visada rekomenduojama peržiūrėti naujausius duomenis sistemoje.

Priešvirusinis Kaletra aktyvumas pacientams, kuriems proteazės inhibitoriai buvo neefektyvūs

Klinikinė sumažėjusio jautrumo lopinavirui *in vitro* reikšmė buvo tirta 56 pacientams, kuriems ankstesnis gydymas keliais proteazės inhibitoriais buvo neefektyvus, vertinant virusologinį atsaką į gydymą Kaletra, ir atsižvelgiant į pradinį viruso genotipą bei fenotipą. Lopinaviro EC₅₀ prieš 56 pradinius viruso izoliatus buvo 0,6-96 kartus didesnė negu EC₅₀ prieš natūralaus ŽIV tipą. Po 48 gydymo Kaletra, efavirenzu ir nukleozidiniu atgalinės transkriptazės inhibitoriumi savaitių plazmos ŽIV RNR ≤ 400 kopijų/ml nustatyta 93% (25/27), 73% (11/15) ir 25% (2/8) pacientų, kurių pradinis sumažėjęs jautrumas lopinavirui buvo atitinkamai < 10 kartų, 10-40 kartų ir > 40 kartų. Be to, virusologinis atsakas stebėtas 91% (21/23), 71% (15/21) ir 33% (2/6) pacientų su 0-5, 6-7 ir 8-10 aukščiau minėtomis ŽIV proteazės mutacijomis, susijusiomis su sumažėjusiu lopinaviro jautrumu *in vitro*. Kadangi šie pacientai anksčiau nebuvo gydyti Kaletra ar efavirenzu, dalis atsako galėjo priklausyti priešvirusiniam efavirenzo aktyvumui, ypač asmenims, infekuotiems labai atspariais lopinavirui virusais. Šiame tyrime nebuvo kontrolinės pacientų, negydytų Kaletra, grupės.

Kryžminis atsparumas

Kitų proteazės inhibitorių veikimas prieš izoliatus, kurie pacientams, anksčiau gydytiems proteazių inhibitoriais, po gydymo Kaletra palaipsniui tapo atsparūs lopinavirui. Kaletra 3-įjį II fazės ir vieno III fazės tyrimų, atliktų su proteazių inhibitoriais gydytais pacientais, metu kryžminio atsparumo kitiems proteazių inhibitoriams buvimas buvo tiriamas 18-oje išlikusių izoliatų, kuriuose pasireiškė atsparumo lopinavirui vystymasis. Vidutinis šių 18 izoliatų lopinaviro IC₅₀ padidėjimas nuo pradinio lygio iki virusų išlikimo lygio buvo atitinkamai nuo 6,9 iki 63 kartų, lyginant su ŽIV veikiančiais vaistais negydytais virusais. Apskritai, išlikusiuose izoliatuose reikšmingas kryžminis atsparumas indinavirui, sakvinavirui ir atazanavirui išliko (jei pradinio įvertinimo metu buvo kryžminis atsparumas) arba atsirado. Buvo stebimas nedidelis amprenaviro aktyvumo sumažėjimas, pradiniuose ir išlikusiuose izoliatuose IC₅₀ vidutiniškai padidėjo atitinkamai nuo 3,7 iki 8 kartų. Izoliatai liko imlūs tipranavirui, vidutinis IC₅₀ padidėjimas pradiniuose ir išlikusiuose izoliatuose buvo atitinkamai nuo 1,9 iki 1,8 karto, lyginant su ŽIV veikiančiais vaistais negydytais virusais. Papildomą informaciją apie tipranaviro vartojimą, įskaitant genotipinius atsako prognostinius požymius, gydant lopinavirui atsparią ŽIV-1 infekciją, skaitykite Aptivus Preparato charakteristikų santraukoje.

Klinikiniai rezultatai

Kaletra (kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais) poveikis biologiniams žymenims (plazmos ŽIV RNR kiekiui ir CD 4+ T ląstelių skaičiui) buvo tirtas kontroliuojamų Kaletra tyrimų, trukusių nuo 48 iki 360 savaitių, metu.

Suaugusiesiems

Pacientams, anksčiau negavusiems antiretrovirusinio gydymo

M98-863 buvo atsitiktinių imčių dvigubai koduotas 653 antiretrovirusiniais vaistais negydytų pacientų tyrimas, lyginantis Kaletra (400/100 mg du kartus per parą) su nelfinaviru (750 mg tris kartus per parą) kartu su stavudinu

ir lamivudinu. Vidutinis pradinis CD₄ ląstelių skaičius buvo 259 ląstelės/mm³ (ribos – 2-949 ląstelės/mm³), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR buvo 4,9 log₁₀ kopijų/ml (ribos – 2,6-6,8 log₁₀ kopijų/ml).

1 lentelė

M98-863 tyrimo rezultatai 48 savaitę		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml*	75%	63%
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml*†	67%	52%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	207	195

* ITT analizėje buvo pacientai, kurių duomenų trūko ir jie buvo vertinami, kaip negavę virusologinio atsako

† p<0,001

Šimtas trylika nelfinaviru gydytų pacientų ir 74 lopinaviru / ritonaviru gydytų pacientų ŽIV RNR buvo daugiau nei 400 kopijų/ml 24-96 gydymo savaitėmis. Iš jų 96 gydytiems nelfinaviru ir 51 lopinaviru / ritonaviru paimti izoliatai rezistentiškumo tyrimams. Rezistentiškumas nelfinavirui apibrėžiamas kaip D30N ir L90 mutacijų buvimas proteazėse, jis stebėtas 41/96 (43%) pacientų. Rezistentiškumas lopinavirui apibrėžiamas kaip bet kokių pirminių ar aktyvių mutacijų buvimas proteazėse (žr. aukščiau), jos stebėtos 0/51 (0%) pacientų. Rezistentiškumo trūkumas lopinavirui buvo patvirtintas ir fenotipo tyrimais.

Nepertraukiamas virusologinis atsakas į Kaletra (kartu su nukleozidiniais / nukleotidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais) taip pat stebėtas nedidelės apimties II fazės 360 savaičių tyrimo (M97-720) metu. Atliekant tyrimą, šimtas pacientų nuo pradžios buvo gydomi Kaletra (įskaitant 51 pacientą, gavusį po 400/100 mg du kartus per parą ir 49 pacientus, kurie gavo po 200/100 mg du kartus per parą arba po 400/200 mg du kartus per parą). Atliekant atvirą Kaletra tyrimą, visiems pacientams dozė pakeista į 400/100 mg, du kartus per parą, nuo 48 iki 72 savaitės. Trisdešimt devyni pacientai (39%) nutraukė tyrimą, iš jų 16 (16%) tyrimas nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, vienas iš jų – dėl mirties. Šešiasdešimt vienas pacientas užbaigė tyrimą (per visą tyrimo laikotarpį 35 pacientai gavo rekomenduojamą 400/100 mg dozę du kartus per parą).

2 lentelė

M97-720 tyrimo rezultatai 360 savaitę	
	Kaletra (N=100)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml	61%
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml	59%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	501

Per 360 gydymo savaites genotipinė virusų izoliatų analizė sėkmingai atlikta 19 iš 28 pacientų, kurių ŽIV RNR buvo daugiau nei 400 kopijų/ml, ir tyrimas parodė, kad nėra pirminių ar aktyvių proteazių mutacijų (aminorūgščių 8,30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ir 90 pozicijose) arba proteazių inhibitorių fenotipinio atsparumo.

Pacientams, anksčiau gavusiems antiretrovirusinį gydymą

M97-765 yra randomizuotas, dvigubai aklas 70 pacientų, kurie buvo vartoję vieną proteazės inhibitorių, bet nevartoję nenukleozidinių atgalinės transkriptazės inhibitorių, tyrimas, lyginantis dvi Kaletra dozes (po 400/100 mg ar po 400/200 mg du kartus per parą) plus nelfinavirą (po 200 mg du kartus per parą) ir du nukleozidinius atgalinės transkriptazės inhibitorius. Vidurinis pradinis CD₄ ląstelių skaičius buvo 349 ląstelės/mm³ (ribos – 72-807 ląstelės/mm³), o vidurinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR buvo 4,0 log₁₀ kopijų/ml (ribos – 2,9-5,8 log₁₀ kopijų/ml).

3 lentelė

M97-765 tyrimo 24 savaičių rezultatai	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (ITT)*	75%
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml (ITT)*	58%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	174

* ITT analizėje buvo pacientai, kurių duomenų trūko ir jie buvo vertinami, kaip negavę virusologinio atsako

M98-957 yra randomizuotas, atviras 57 pacientų, kurie buvo vartoję keletą proteazės inhibitorių, bet nevartoję nenukleozidinių atgalinės transkriptazės inhibitorių, tyrimas, lyginantis dvi Kaletra dozes (po 400/100 mg ar po 533/133 mg du kartus per parą) plus efavirenzą (600 mg vieną kartą per parą) ir nukleozidinį atgalinės transkriptazės inhibitorių. Tarp 24-osios ir 48-osios savaičių pacientams, atrinktiems vartoti 400/100 mg dozę, buvo skirta 533/133 mg dozė. Vidurinis pradinis CD₄ ląstelių skaičius buvo 220 ląstelių/mm³ (ribos – 13-1030 ląstelių/mm³).

4 lentelė

M98-957 tyrimo 48 savaičių rezultatai	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml*	65%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	94

* ITT analizėje buvo pacientai, kurių duomenų trūko ir jie buvo vertinami, kaip negavę virusologinio atsako

Vaikams

M98-940 buvo atviras geriamosios Kaletra formos 100 antiretrovirusinio gydymo negavusių (44%) ir jį gavusių (56%) vaikų tyrimas. Visi pacientai negydyti nenukleozidinais atgalinės transkriptazės inhibitoriais. Pacientai buvo atsitiktiniu būdu atrinkti vartoti arba 230 mg lopinaviro/57,5 mg ritonaviro/m², arba 300 mg lopinaviro/75 mg ritonaviro/m². Anksčiau negydyti pacientai taip pat vartojo nukleozidinius atgalinės transkriptazės inhibitorius. Anksčiau gydyti pacientai gavo nevirapiną plus iki dviejų nukleozidinių atgalinės transkriptazės inhibitorių. Po 3 gydymo savaičių buvo vertinamas kiekvieno paciento dviejų dozavimo režimų saugumas, efektyvumas ir farmakokinetikos pobūdis. Paskui visi pacientai vartojo 300/75 mg/m² dozę. Vidutinis pacientų amžius buvo 5 metai (ribos – nuo 6 mėnesių iki 12 metų), 14 pacientų – jaunesni kaip 2 metų, o 6

pacientai – vienerių metų arba jaunesni. Vidutinis pradinis CD₄ + T- ląstelių skaičius buvo 838 ląstelės/mm³, o vidutinis pradinis plazmos ŽIV RNR 4.7 log₁₀ kopijų/ml.

5 lentelė

M98-940 tyrimo 48 savaitių rezultatai*		
	Negydyti antiretrovirusiniais vaistais (N=44)	Gydyti antiretrovirusiniais vaistais (N=56)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml	84%	75%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	404	284

*Kėtinimo gydyti analizė, kur pacientai, kurių duomenų trūksta, laikomi patyrę virusologinę nesėkmę

Tyrimas P1030 buvo atviras dozės nustatymo tyrimas, vertinantis Kaletra geriamojo tirpalo, dozuojant po 300 mg lopinaviro ir 75 mg ritonaviro du kartus per parą kartu su 2 NATI, farmakokinetinį profilį, toleravimą, saugumą ir veiksmingumą ŽIV-1 infekuotiems ≥ 14 parų ir < 6 mėnesių amžiaus vaikams. Iš pradžių ŽIV-1 RNR kiekio mediana (intervalas) buvo 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ kopijų mililitre, CD4+ T ląstelių procentinio kiekio mediana (intervalas) buvo 41 (16-59).

6 lentelė

P1030 tyrimo rezultatai 24 savaitę		
	Amžius: ≥ 14 parų ir < 6 savaitės (N=10)	Amžius: ≥ 6 savaitės ir < 6 mėnesiai (N=21)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml*	70 %	48 %
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	- 1 % (95 % PI: -10,18) (n=6)	+ 4 % (95 % PI: -1, 9) (n=19)

*Tiriamųjų, kuriems buvo ŽIV-1 < 400 kopijų/ml ir kurie toliau gavo tyrimo gydymą, proporcija

Tyrimas P1060 buvo atsitiktinių imčių kontroliuojamas nevirapino palyginimo su lopinaviru/ritonaviru pagrįstu gydymu 2-36 mėnesių tiriamiesiems, infekuotiems ŽIV-1, kurie prieš tai buvo (I kohorta) ir kurie prieš tai nebuvo (II kohorta) gavę nevirapino nėštumo metu vartojamo motinos viruso perdavimo vaikui prevencijai. Lopinaviras / ritonaviras buvo vartojamas du kartus per parą po 16/4 mg/kg tiriamiesiems nuo 2 iki < 6 mėnesių, po 12/3 mg/kg ≥ 6 mėnesių tiriamiesiems ir sveriantiems < 15 kg, po 10/2,5 mg/kg tiriamiesiems nuo ≥ 6 mėnesių, sveriantiems nuo ≥ 15 kg iki < 40 kg, arba 400/100 mg tiriamiesiems, sveriantiems ≥ 40 kg. Nevirapino vartojimu paremtas režimas buvo 160–200 mg/m² kartą per parą 14 parų, tada 160–200 mg/m² kas 12 valandų. Abi gydymo režimų grupės vartojo po 180 mg/m² zidovudino kas 12 valandų ir 4 mg/kg lamivudino kas 12 valandų. Stebėjimo laiko mediana buvo 48 savaitės I kohortoje ir 72 savaitės II kohortoje. Tyrimo pradžioje amžiaus mediana buvo 0,7 metų, CD4 T-ląstelių skaičiaus mediana 1147 ląstelių/mm³, CD4 T-ląstelių kiekio mediana procentais buvo 19 %, o ŽIV-1 RNR mediana buvo > 750000 kopijų/ml. Iš 13 atsparumo duomenis turėjusių tiriamųjų, patyrusių virusologinę nesėkmę lopinaviro / ritonaviro grupėje, nebuvo rasta atsparumo lopinavirui / ritonavirui.

7 lentelė

Tyrimo P1060 rezultatai 24 savaitę				
	I kohorta		II kohorta	
	lopinaviras / ritonaviras (N=82)	nevirapinas (N=82)	lopinaviras / ritonaviras (N=140)	nevirapinas (N=147)
Virusologinė nesėkmė*	21,7 %	39,6 %	19,3 %	40,8 %

*Apibrėžta kaip 24 savaitę patvirtintas > 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR kiekis arba virusų išlikimas > 4000 kopijų/ml po 24 savaitės. Bendras nesėkmių dažnis, derinant skirtingus gydymo metodus, atsižvelgiant į amžiaus grupes, įvertintas kiekvienoje amžiaus grupėje skaičiavimų tikslumu. p=0,015 (I kohorta); p< 0,001 (II kohorta)

CHER buvo atsitiktinių imčių atviras tyrimas, lyginantis 3 gydymo strategijas (atidėtąjį gydymą, ankstyvąjį 40 savaitų gydymą ar ankstyvąjį 96 savaitų gydymą) vaikams, perinataliniu laikotarpiu įgijusiems ŽIV-1 infekciją. Gydymo režimą sudarė zidovudinas kartu su lamivudinu ir su 300 mg lopinaviro ir 75 mg ritonaviro/m² du kartus per parą iki 6 mėnesių amžiaus, tada po 230 mg lopinaviro ir 57,5 mg ritonaviro/m² du kartus per parą. Nebuvo gauta pranešimų apie nesėkmės atvejus, priskirtus gydymą ribojančiam toksiškumui.

8 lentelė

Mirties ar pirmojo pasirinkimo gydymo nesėkmės rizikos santykis, atsižvelgiant į antiretrovirusinį atidedamą gydymą: CHER tyrimas		
	40 savaitų grupė (N=13)	96 savaitų grupė (N=13)
Mirties ar pirmojo pasirinkimo gydymo nesėkmės rizikos santykis *	0,319	0,332

* Nesėkmė apibrėžta kaip klinikinis imunologinės ligos progresavimas, virusologinė nesėkmė ar gydymo režimą ribojantis ARG toksiškumas p=0,0005 (40 savaitų grupė); p< 0,0008 (96 savaitų grupė)

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tirtos sveikų suaugusiųjų savanorių ir ŽIV infekuotų pacientų lopinaviro, vartojamo kartu su ritonaviru, farmakokinetikos savybės. Esminių skirtumų tarp abiejų grupių nestebėta. Lopinavirą praktiškai visiškai metabolizuoja CYP3A. Ritonaviras slopina lopinaviro metabolizmą, todėl padidina lopinaviro koncentraciją plazmoje. Įvairių tyrimų metu Kaletra 400/100 mg vartojant du kartus per parą vidutinė pastovi lopinaviro koncentracija plazmoje buvo 15-20 kartų didesnė negu ritonaviro koncentracija ŽIV infekuotiems pacientams. Ritonaviro koncentracija plazmoje sudaro mažiau kaip 7% koncentracijos, kuri susidaro vartojant po 600 mg ritonaviro du kartus per parą. Priešvirusinė lopinaviro EC₅₀ *in vitro* yra maždaug 10 kartų mažesnė negu ritonaviro. Todėl priešvirusinis Kaletra aktyvumas priklauso nuo lopinaviro.

Absorbicija

Kartotinai skiriant Kaletra po 400/100 mg du kartus per parą 2 savaites ir neribojant valgymo, vidutinė \pm SN lopinaviro didžiausia $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$ koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro praėjus maždaug 4 valandoms po pavartojimo. Vidutinė pastovi mažiausia koncentracija plazmoje prieš rytinę dozę buvo $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. Lopinaviro AUC, jį skiriant kas 12 valandų, buvo vidutiniškai $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Absolūtus lopinaviro, suderinto su ritonaviru, biologinis įsisavinimas žmonėms nenustatytas.

Maisto poveikis išgerto vaisto absorbcijai

Nustatyta, kad minkštos Kaletra kapsulės ir skystis yra bioekvivalentiški, kai vartojami su maistu (nelabai riebiu maistu). Kai vienkartinė 400/100 mg minkštųjų Kaletra kapsulių dozė vartojama su nelabai riebiu maistu (500-682 kcal, 22,7-25,1% riebalų), lopinaviro AUC ir C_{max} vidutiniškai padidėja atitinkamai 48% ir 23%. Vartojant geriamąjį Kaletra tirpalą, lopinaviro AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai 80% ir 54%. Kai Kaletra vartojama su labai riebiu maistu (872 kcal, 55,8% riebalų), minkštųjų kapsulių lopinaviro AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai 96% ir 43%, o geriamojo tirpalo – atitinkamai 130% ir 56%. Kad pagerėtų biologinis įsisavinimas ir sumažėtų kintamumas, Kaletra reikia vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Kai koncentracija nusistovėjusi, maždaug 98-99% lopinaviro būna susijungusio su serumo baltymais. Lopinaviras jungiasi ir su alfa-1-rūgščiuoju glikoproteinu (ARG), ir su albuminu, tačiau jo afinitetas didesnis ARG. Nusistovėjus koncentracijai, lopinaviras jungiasi su baltymais tokiu pat santykiu, kaip ir tuomet, kai serume yra jo koncentracija, susidaranti vartojant po 400/100 mg Kaletra du kartus per parą, ir šis junginysis yra panašus sveikų savanorių ir ŽIV teigiamų pacientų.

Biotransformacija

Eksperimentai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis rodo, kad pirmiausiai lopinaviras metabolizuojamas oksidacijos būdu. Lopinavirą ekstensyviai metabolizuoja kepenų citochromo P450 sistema, beveik vien tik izofermentas CYP3A. Ritonaviras yra stiprus CYP3A inhibitorius, slopina lopinaviro metabolizmą, todėl didina lopinaviro koncentraciją plazmoje. Žmonių ^{14}C -lopinaviro tyrimai parodė, kad 89% plazmos radioaktyvumo po vienkartinės 400/100 mg Kaletra dozės sudarė pradinis aktyvus junginys. Žmogaus organizme nustatyta mažiausiai 13 lopinaviro oksidacinių metabolitų. Pagrindiniai yra 4-okso ir 4-hidroksimetabolitų epimerinės poros metabolitai, kuriems būdingas priešvirusinis aktyvumas, tačiau jie sudaro labai mažą plazmos radioaktyvumo dalį. Nustatyta, kad ritonaviras indukuoja metabolizuojančius fermentus ir savo paties metabolizmą, taip pat tikėtina, kad skatina ir lopinaviro metabolizmą. Nuo kartotinių vartojamų dozių, lopinaviro koncentracija prieš dozę ilgainiui mažėja ir stabilizuojasi maždaug po 10 dienų-2 savaitių.

Eliminacija

Po 400/100 mg ^{14}C -lopinaviro / ritonaviro dozės maždaug $10,4 \pm 2,3\%$ ir $82,6 \pm 2,5\%$ pavartotos ^{14}C -lopinaviro dozės aptinkama atitinkamai šlapime ir išmatose. Su šlapimu ir išmatomis išsiskiria atitinkamai 2,2% ir 19,8% pavartotos dozės nepakitusio lopinaviro pavidalu. Po kartotinių dozių mažiau kaip 3% dozės nepakitusio lopinaviro pavidalu išsiskiria su šlapimu. Efektyvus (didžiausias – mažiausias) lopinaviro pusinės eliminacijos periodas per 12 val. dozavimo intervalą vidutiniškai yra 5-6 val., o tariamasis geriamojo lopinaviro klirensas (CL/F) yra 6-7 l/h.

Ypatingosios populiacijos

Vaikai

Klinikinių tyrimų su jaunesniais kaip 2 metų vaikais duomenys apima. 31 vaiko nuo 14 parų iki 6 mėnesių Kaletra 300/75 mg/m² du kartus per parą farmakokinetiką. Kaletra farmakokinetika buvo tiriama su 53 vaikais nuo 6 mėnesių iki 12 metų amžiaus vartojant Kaletra 300/75 mg/m² dukart per parą su nevirapinu ir 230/57,5 mg/m² du kartus per parą vartojant vieną. Tyrimų vidurkis (standartinis nuokrypis) pateiktas žemiau esančioje lentelėje.

Vartojant 230/57,5 mg/m² du kartus per parą be nevirapino ir 300/75 mg/m² du kartus per parą su nevirapinu, plazmoje susidarė lopinaviro koncentracija, panaši į koncentraciją, nustatytą suaugusiesiems, gaunantiems 400/100 mg du kartus per parą be nevirapino.

C _{max} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC ₁₂ (µg•h/ml)
Nuo ≥ 14 parų iki < 6 savaičių kohorta (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Nuo ≥ 6 savaičių iki < 6 mėnesių s kohorta (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Nuo ≥ 6 mėnesių iki < 12 metų kohorta (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
Suaugusieji		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

- 230/57,5 mg/m² Kaletra geriamojo tirpalo du kartus per parą režimas be nevirapino
- 300/75 mg/m² Kaletra geriamojo tirpalo du kartus per parą režimas su nevirapinu
- 400/100 mg Kaletra plėvele dengtų tablečių du kartus per dieną, esant pastoviai būsenai

Lytis, rasė ir amžius

Vyresnio amžiaus asmenims Kaletra farmakokinetika netirta. Suaugusiems pacientams nestebėta nuo amžiaus ar lyties priklausomų farmakokinetikos skirtumų. Nenustatyta ir nuo rasės priklausomų farmakokinetikos skirtumų.

Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kuriems yra inkstų nepakankamumas, Kaletra farmakokinetika netirta. Lopinaviro inkstų klirensas yra nereikšmingas, todėl nesitikima, kad bendras organizmo klirensas sumažėtų pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas.

Kepenų nepakankamumas

Kartotinių dozių tyrime, kuriame lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg skiriamas 2 kartus per dieną, buvo palyginti lopinaviro vidutiniai įsotinimo farmakokinetiniai parametrai ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas bei ŽIV infekuotiems pacientams su normalia kepenų funkcija. Buvo pastebėtas ribotas suminės (bendros) lopinaviro koncentracijos padidėjimas vidutiniškai 30 %, kuris, tikėtina, nėra kliniškai svarbus (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo graužikams ir šunims tyrimais nustatyta, kad pagrindiniai organai taikiniai yra kepenys, inkstai, skydliaukė, blužnis ir cirkuliuojantys raudonieji kraujo kūneliai. Nustatytas kepenų ląstelių paburkimas su židinine degeneracija. Nors ekspozicija, dėl kurios atsirado šių pokyčių, buvo panaši ar mažesnė negu klinikinė žmonių ekspozicija, dozės gyvūnams buvo maždaug 6 kartus didesnės už rekomenduojamas klinikines dozes. Neryški inkstų kanalėlių degeneracija nustatyta pelėms, kurių ekspozicija buvo mažiausiai du kartus didesnė už rekomenduojamą žmogui. Žiurkių ir šunų inkstai nebuvo pažeisti. Dėl sumažėjusio tiroksino kiekio daugiau išsiskyrė TSH ir pasireiškė žiurkių folikulinių skydliaukės ląstelių hipertrofija. Šie pokyčiai išnyko nutraukus veikliosios medžiagos vartojimą, jų nestebėta pelėms ir šunims. Coombs neigiama anizocitozė ir poikilocitozė nustatyta žiurkėms, bet nenustatyta pelėms ir šunims. Padidėjusi blužnis su histiocitoze stebėta žiurkėms, bet šių pokyčių nebuvo kitų rūšių gyvūnams. Serumo cholesterolio kiekis padidėjo graužikams, bet nepadidėjo šunims, o trigliceridų padaugėjo tik pelėms.

Tiriant *in vitro*, 30 % klonuotų žmogaus širdies kalio kanalų (HERG) buvo slopinama naudojant didžiausią lopinaviro / ritonaviro koncentraciją, 7 kartus didesnę už bendrąją lopinaviro ekspoziciją ir 15 kartų didesnę už

didžiausią koncentraciją plazmoje, susidariusią žmogui po didžiausios rekomenduojamos gydomosios dozės. Priešingai, panaši lopinaviro/ritonaviro koncentracija nevelino triušių širdies Purkinje skaidulų repoliarizacijos. Mažesnė lopinaviro / ritonaviro koncentracija reikšmingai neslopino kalio (HERG) srovės. Žiurkėms pasiskirstymo audiniuose tyrimai nerodo, kad daug aktyvaus junginio kauptųsi širdyje; 72 val. AUC širdyje sudarė maždaug 50 % plazmoje nustatytos AUC. Todėl galima manyti, kad lopinaviro koncentracija širdyje nebus žymiai didesnė negu plazmoje.

Šunų elektrokardiogramoje stebėtos ryškios U bangos, susijusios su pailgėjusiu PR intervalu ir bradikardija. Manoma, kad šiuos pokyčius gali sukelti elektrolitų sutrikimai.

Klinikinė šių ikiklinikinių duomenų reikšmė nežinoma, tačiau negalima atmesti šio preparato galimo poveikio žmogaus širdžiai (taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Žiurkių patelėms, gavusioms patelei toksiškas dozes, stebėtas embriofetotoksinis poveikis (abortai, sumažėjęs vaisių gyvybingumas, sumažėjęs vaisių kūno svoris, padažnėję skeleto pokyčiai) ir ponatalinės raidos toksiškumas (sumažėjęs palikuonių išgyvenamumas). Sisteminė lopinaviro / ritonaviro ekspozicija, skiriant patelei ir vaisiaus raidai toksiškas dozes, buvo mažesnė negu tikėtina gydomoji ekspozicija žmogui.

Ilgalaikiai pelių lopinaviro / ritonaviro kancerogeniškumo tyrimai atskleidė negenotoksinį, kepenų navikų mitogeninės indukcijos poveikį, kuris, manoma, mažai reikšmingas žmogui.

Žiurkių kancerogeniškumo tyrimai neparodė jokio tumorogeninio poveikio. Nustatyta, kad lopinaviras / ritonaviras neveikia mutageniškai ar klastogeniškai atliekant seriją tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, iš jų Ames bakterijų atgalinės mutacijos testą, pelių limfomos testą, pelių mikrobranduolių testą ir chromosomų aberacijos testą žmogaus limfocituose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Geriamojo tirpalo sudėtis:

alkoholis (42,4 % V/V),
daug fruktozės turintis kukurūzų sirupas,
propilenglikolis (15,3 % w/v),
išgrynintas vanduo,
glicerolis,
povidonas,
magnasweet-110 aromatinė medžiaga (monoamonio glicirizinato ir glicerolio mišinys),
vanilės aromatinė medžiaga (sudėtyje yra p-hidroksibenzenkarboksirūgšties, p-hidroksibenzaldehido, vanilino rūgšties, vanilino, heliotropino, etilo vanilino),
makroglicerolio 40 hidroksistearatas,
cukraus vatos aromatinė medžiaga (sudėtyje yra etilmaltolio, etilo vanilino, acetoino, dihidrokumarino, propilenglikolio),
acesulfamo kalio druska,
sacharino natrio druska,
natrio chloridas,
pipirmėčių eterinis aliejus,
natrio citratas,
citrinų rūgštis,
levomentolis.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C).

Laikymas vartojant: išimta iš šaldytuvo laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Praėjus 42 dienoms (6 savaitėms), nesuvargotą vaistinį preparatą išmesti. Rekomenduojama ant pakuotės užrašyti datą, kada išimama iš šaldytuvo.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kaletra geriamasis tirpalas tiekiamas gintaro spalvos daugiadoziais polietileno tereftalato (PET) 60 ml talpos buteliukais.

Tiekiamos dviejų dydžių Kaletra geriamojo tirpalo pakuotės:

- 120 ml (2 buteliukai x 60 ml) ir 2 x 2 ml švirkštai, sugraduoti kas 0,1 ml
Tūriui iki 2 ml. Didesniam tūriui galimos alternatyvios pakuotės.
- 300 ml (5 buteliukai x 60 ml) ir 5 x 5 ml švirkštai, sugraduoti kas 0,1 ml.
Didesniam nei 2 ml tūriui. Mažesniam tūriui galimos alternatyvios pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. kovo 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2011 m. kovo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro (*lopinavirum*) kartu su 50 mg ritonaviro (*ritonavirum*) farmakokinetikai sustiprinti.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Raudona su įspaudais [„Abbott“ logotipu] ir „AL“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kaletra, kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, skiriamas žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) infekuotiems suaugusiems, paaugliams ir vyresniems kaip 2 metų vaikams gydyti.

Kaletra skyrimas ŽIV-1 infekuotiems ir proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams turi būti pagrįstas individualiu viruso atsparumo tyrimu ir paciento gydymo anamneze (žr. 4.4 ir 5.1) skyrius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kaletra gali skirti tik gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Kaletra tabletes reikia nuryti sveikas, jų nekramtyti, nelaužyti ir netraiškyti.

Dozavimas

Suaugusiems ir paaugliams

Rekomenduojama standartinė Kaletra tablečių dozė yra 400/100mg (dvi 200/50 mg) tabletės du kartus per parą valgant arba ne valgio metu. Suaugusiems pacientams, tais atvejais, kai reikalinga skirti vienkartinę paros dozę, galima skirti Kaletra 800/200mg (keturias 200/50mg tabletes) kartą per parą valgant ar ne valgio metu.

Vienkartinė paros dozė turi būti skiriama tik tiems pacientams, kurie turi labai mažai su proteazių inhibitoriais (PI) susijusių mutacijų (t.y. mažiau kaip 3 mutacijos atitinkančios klinikinio tyrimo rezultatus, informacija apie populiaciją pilnai pateikiama 5.1 skyriuje). Taip pat, visada reikia atsižvelgti į mažesnio virologinio slopinimo (žr. 5.1 skyrių) ir didesnės viduriavimo tikimybės (žr. 4.8 skyrių) riziką, lyginant su rekomenduojamu standartiniu dozavimu du kartus per parą. Pacientams, kuriems sunku ryti, galima skirti geriamojo tirpalo. Apie dozavimą skaitykite Kaletra geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija (2 metų ir vyresni)

Suaugusiesiems skirtą Kaletra tablečių dozę (400/100 mg du kartus per parą) gali vartoti vaikai, sveriantys 40 kg ir daugiau, arba vaikai, kurių kūno paviršiaus plotas (KPP)* yra didesnis už 1,4 m². Apie dozavimą vaikams, kurie sveria mažiau, kaip 40 kg arba jų KPP yra 0,5-1,4 m², bet gali ryti tabletes, skaitykite Kaletra 100 mg/25 mg tablečių preparato charakteristikų santraukoje. Apie dozavimą vaikams, kurie negali nuryti tablečių, skaitykite Kaletra geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santraukoje. Remiantis dabartiniais duomenimis, vaikams negalima Kaletra vartoti kartą per parą (žr. 5.1 skyrių).

*Kūno paviršiaus plotą galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

$$KPP (m^2) = \sqrt[3]{(\text{ūgis (cm)} \times \text{kūno svoris (kg)} / 3600)}$$

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams

Kaletra saugumas ir efektyvumas, skiriant jaunesniems kaip 2 metų vaikams, nėra ištirtas. Šiuo metu turimi duomenys yra pateikti 5.2 skyriuje, tačiau vartojimo rekomendacijų nėra nustatyta.

Kartu vartojami vaistai: efavirenzas ar nevirapinas

Žemiau lentelėje pateiktos Kaletra tablečių dozavimo rekomendacijos pagal KPP vaikams, kurie kartu vartoja efavirenzą ar nevirapiną.

Dozavimo rekomendacijos vaikams, kartu vartojantiems efavirenzos ar nevirapino	
Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojama lopinaviro / ritonaviro dozė (mg) du kartus per parą. Reikiamą dozę galima gauti vartojant dviejų stiprumų Kaletra tabletes: 100/25 mg ir 200/50 mg.*
nuo ≥ 0,5 iki < 0,8	200/50 mg
nuo ≥ 0,8 iki < 1,2	300/75 mg
nuo ≥ 1,2 iki < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Kaletra tablečių negalima kramtyti, laužyti ir traiškyti.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikus ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo stebimas vidutiniškai 30 % lopinaviro kiekio padidėjimas, kuris, tikėtina, nėra kliniškai svarbus (žr. 5.2 skyrių). Nėra duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Šiems pacientams negalima skirti Kaletra (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi Kadangi lopinaviro ir ritonaviro inkstų klirensas yra nežymus, jų koncentracijos padidėjimo kraujo plazmoje nesitikima pacientams su sutrikusia inkstų funkcija. Lopinaviras ir ritonaviras yra gerai surišantys baltymus, todėl mažai tikėtina, kad jie gali būti pašalinti atliekant peritoninę dializę ar hemodializę.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

- Lopinaviro / ritonaviro vartojant nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu dozės koreguoti nereikia.
- Kadangi trūksta farmakokinetikos ir klinikinių duomenų, nėščioms moterims lopinaviro / ritonaviro vartoti kartą per parą nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Kaletra tabletės yra vartojamos per burną, tabletę reikia nuryti visą, nekramtant, nelaužant ir netraiškant. Kaletra tabletės gali būti vartojamos su maistu arba be jo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas.

Kaletra sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, kurie abu yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai. Kaletra negalima vartoti kartu su vaistais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje gali sukelti sunkius ir (ar) gyvybei gresiančius reiškinius. Šie vaistiniai preparatai išvardyti toliau:

Vaistinio preparato grupė	Vaistinio preparato pavadinimas	Pagrindimas
Padidėja kartu vartojamo vaistinio preparato kiekis		
Alfa ₁ adrenoreptorių antagonistas	Alfuzozinas	Padidėjusi alfuzozino koncentracija plazmoje gali sukelti sunkią hipotenziją. Kartu skirti alfuzozino negalima (žr. 4.5 skyrių)
Antiangininiai vaistiniai preparatai	Ranolazinas	Padidėjusi ranolazino koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
Antiaritminiai vaistiniai preparatai	Amjodaronas, dronedaronas	Plazmoje padidėja amjodarono ir dronedarono koncentracija. Tuo būdu padidėja aritmijų ar kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Antibiotikas	Fuzido rūgštis	Plazmoje padidėja fuzido rūgšties koncentracija. Negalima kartu skirti fuzido rūgšties esant odos infekcijoms (žr. 4.5 skyrių).
Vaistai nuo vėžio	Neratinibas	Padidėjusi neratinibo koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. skyrių 4.5).
	Venetoklaksas	Padidėjusi venetoklakso koncentracija plazmoje. Padidėjusi navikų lizės sindromo rizika vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazės metu (žr. 4.5 skyrių).
Vaistai nuo podagros	Kolchicinas	Padidėjusi kolchicino koncentracija plazmoje. Galimos sunkios ir / ar gyvybei pavojingos reakcijos pacientams, kuriems yra inkstų ir / ar kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
Antihistamininiai vaistiniai preparatai	Astemizolas, terfenadinas	Plazmoje padidėja astemizolo ir terfenadino koncentracijos. Tuo būdu padidėja sunkių aritmijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).

Antipsichoziniai vaistiniai preparatai / neuroleptikai	Lurazidonas	Padidėjusi lurazidono koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
	Pimozidas	Plazmoje padidėja pimozido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių hematologinių sutrikimų ar kitų sunkių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šia veikliąja medžiaga, pavojus (žr. 4.5 skyrių).
	Kvetiapinas	Padidėja kvetiapino koncentracija plazmoje, tai gali sukelti komą. Vartoti kartu su kvetiapinu negalima (žr. 4.5 skyrių).
Skalsių alkaloidai	Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Skalsių alkaloidų koncentracijos padidėjimas plazmoje gali sukelti ūmų apsinuodijimą skalsių alkaloidais, įskaitant kraujagyslių spazmą ir išemiją (žr. 4.5 skyrių).
Medžiaga, veikianti virškinimo trakto judrumą	Cisapridas	Plazmoje padidėja cisaprido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių aritmijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Hepatito C virusą tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai	Elbasviras / grazopreviras	Alanino transaminazės (ALT) kiekio padidėjimo rizika (žr. 4.5 skyrių).
	Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras su arba be dasabuviro	Padidėjusi paritaprevito koncentracija plazmoje; kartu alanino transaminazės (ALT) kiekio padidėjimo rizika (žr. 4.5 skyrių).
Lipidų kiekį keičiantys vaistai		
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai	Lovastatinas, simvastatinas	Padidėjusi lovastatino ir simvastatino koncentracijai plazmoje; tuo būdu padidėja miopatijos, įskaitant rbdomiolizę, pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Mikrosominis trigliceridus pernešančio baltymo (MTPB) inhibitorius	Lomitapidas	Padidėja lomitapido koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).
Fosfodiesterazės (PDE5) inhibitoriai	Avanafilis	Padidėja avanafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).
	Sildenafilis	Negalima kartu skirti tiksliai gydant plautinę arterinę hipertenziją (PAH). Padidėja sildenafilio koncentracija plazmoje. Tuo būdu padidėja su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių (įskaitant hipotenziją ir apalpimą) galimybė. Žr. 4.4 skyrių ir 4.5 skyrių apie sildenafilio vartojimą kartu pacientams, kuriems yra erekcijos sutrikimų
	Vardenafilis	Padidėja vardenafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose).

Raminamieji / migdantieji vaistiniai preparatai	Per burną vartojami midazolamas, triazolamas	Padidėja per burną vartojamų midazolamo ir triazolamo koncentracijos plazmoje. Tuo būdu padidėja per stipraus raminamojo poveikio ir kvėpavimo slopinimo, susijusių su minėtomis medžiagomis, pavojus. Apie išpėjimus parenteraliai vartojant midazolamą žr. 4.5 skyriuje.
---	--	--

Lopinaviro / ritonaviro kiekis plazmoje sumažėja

Augaliniai preparatai	Jonažolė	Vartojant augalinius preparatus, kuriuose yra jonažolių (<i>Hypericum perforatum</i>) yra pavojus, kad sumažės lopinaviro ir ritonaviro koncentracijos plazmoje ir jų klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių)
-----------------------	----------	--

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, sergantys kitomis ligomis

Kepenų sutrikimas

Kaletra saugumas ir efektyvumas nenustatytas pacientams, sergantiems sunkia kepenų liga. Jo negalima skirti, kai yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių). Sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Kai kartu skiriamas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, žr. atitinkamą informaciją apie šiuos vaistus.

Pacientams, kurių kepenų funkcija jau buvo sutrikusi, taip pat sergantiems lėtiniu hepatitu, vartojant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, dažniau sutrinka kepenų funkcija, todėl juos reikia stebėti pagal standartinius reikalavimus. Jei jiems pablogėja kepenų liga, gydymą šiuo vaistu reikia nutraukti laikinai ar visam laikui.

Buvo gauta pranešimų, jog pacientams su ŽIV-1 mono-infekcija ir pacientams, kuriems, po buvusio kontakto, pradedamas profilaktinis gydymas lopinaviru / ritonaviru ir kitais antiretrovirusiniais vaistais, jau per pirmas 7 dienas padidėja transaminazių kiekis su ar be bilirubino kiekio padidėjimu. Kai kuriais atvejais kepenų funkcijos sutrikimas buvo sunkus.

Prieš pradėdant gydymą lopinaviru / ritonaviru reikia atlikti visus reikiamus laboratorinius tyrimus, ir viso gydymo metu būtinas atidus stebėjimas.

Inkstų sutrikimas

Kadangi lopinaviro ir ritonaviro inkstų klirensas yra nereikšmingas, todėl nesitikima, kad pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, padidės šių vaistų koncentracija plazmoje. Lopinaviras ir ritonaviras labai gerai jungiasi su baltymais, todėl mažai tikėtina, kad jų reikšmingai pasišalintų hemodializės ar peritoninės dializės metu.

Hemofilija

Yra duomenų apie padidėjusį kraujavimą, taip pat spontanines odos hematomas ir hemartrozes pacientams, sergantiems A bei B tipo hemofilija ir gydytiems proteazės inhibitoriais. Kai kuriems iš jų buvo papildomai skiriamas VIII faktorius. Daugiau kaip pusei šių asmenų buvo tęsiamas ar atnaujintas nutrauktas gydymas proteazės inhibitoriais. Nustatytas priežastinis ryšys, nors veikimo mechanizmas neišaiškintas. Todėl hemofilija sergantys pacientai turi žinoti apie didesnę kraujavimo galimybę.

Pankreatitas

Kaletra vartojantiems pacientams, taip pat tiems, kuriems atsirado hipertrigliceridemija, pasitaikė pankreatito atvejų. Dažniausiai tokiems pacientams anksčiau yra buvęs pankreatitas ir (ar) jie kartu buvo gydomi kitais vaistais, susijusiais su pankreatitu. Ryškiai padidėjęs trigliceridų kiekis yra pankreatito rizikos veiksnys. Pacientams, kuriems yra pažengusi ŽIV liga, yra didesnis pavojus, kad gali padidėti trigliceridų kiekis ir išsivystyti pankreatitas.

Pankreatitą reikia įtarti atsiradus jam būdingų klinikinių požymių (pykinimui, vėmimui, pilvo skausmui) ar laboratorinių rodiklių pokyčiams (pvz., padidėjus serumo lipazės ar amilazės aktyvumui). Pacientus, kuriems atsiranda šių požymių, reikia ištirti, ir jeigu pankreatito diagnozė patvirtinama, gydymą Kaletra nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso [*Graves*] liga ir autoimuninis hepatitas), atsirandančius imuniteto atsistatymo fone, nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose varijuoja, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo paskyrimo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), jos atvejų aprašyta ypač pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reiktų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

PR intervalo pailgėjimas

Nustatyta, kad lopinaviras ir ritonaviras kai kuriems suaugusiems sveikiems asmenims sukelia nedidelį besimptomį PR intervalo pailgėjimą. Retai registruota 2-ojo ar 3-ojo laipsnio atroventrikulinės blokados atvejų lopinaviru ir ritonaviru gydytiems pacientams, kurie jau sirgo struktūrine širdies liga arba kuriems buvo laidžiosios sistemos sutrikimų, arba, kurie vartojo PR intervalą ilginančių vaistų (pvz., verapamilio ar atazanaviro). Šiems pacientams Kaletra reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Sąveika su kitais vaistais

Kaletra sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, abu jie yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai. Tikėtina, kad Kaletra gali padidinti vaistų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, koncentraciją plazmoje. Padidėjusi kartu vartojamų vaistų koncentracija gali sustiprinti ar pailginti jų gydomąjį poveikį bei sukelti daugiau nepageidaujamų reiškinių (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, tokie kaip proteazės inhibitoriai, gali padidinti bedakvilino ekspoziciją, dėl kurios gali padidėti su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reakcijų rizika. Todėl bedakvilino ir lopinaviro / ritonaviro derinio reikia vengti. Tačiau jei nauda viršija riziką, atsargiai bedakviliną su lopinaviru / ritonaviru vartoti galima. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.5 skyrių bei bedakvilino PCS).

Skiriant delamanidą kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., lopinaviru / ritonaviru), gali padidėti delamanido metabolito ekspozicija, kuri yra susijusi su QTc intervalo pailgėjimu. Todėl, jeigu manoma, kad delamanidą skirti kartu su lopinaviru / ritonaviru būtina, rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG visą gydymo delamanidu laikotarpį (žr. 4.5 skyrių ir delamanido PCS).

Buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingas ar mirtinas vaistinių preparatų sąveikas pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A inhibitoriais, tokiais kaip ritonaviras. Negalima vartoti kartu su kolchicinu pacientams, kurių inkstų ir / ar kepenų veikla sutrikusi (žr. 4.3 ir 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama Kaletra derinti su:

- tadafiliu, vartojamu gydyti plautinę arterinę hipertenziją (žr. 4.5 skyrių);
- riociguatu (žr. 4.5 skyrių);
- vorapaksaru (žr. 4.5 skyrių);
- fuzido rūgštimi, skiriama kaulų – sąnarių infekcijoms gydyti (žr. 4.5 skyrių);
- salmeteroliu (žr. 4.5 skyrių);
- rivaroksabanu (žr. 4.5 skyrių).

Kaletra ir atorvastatino kombinacija yra nerekomenduojama. Jei manoma, kad atorvastatino vartojimas yra būtinas, reikia skirti mažiausią veiksmingą atorvastatino dozę ir pacientą atidžiai stebėti. Taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių ir galbūt mažinti dozes, kai Kaletra vartojama kartu su rozuvastatinu. Jei būtina gydyti HMG-KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti pravastatiną ar fluvastatiną (žr. 4.5 skyrių).

PDE5 inhibitoriai

Ypatingai atsargiai reikia skirti sildenafilį ar tadafilį erekcijos sutrikimų gydymui, pacientams, kurie gydomi Kaletra. Tikėtina, kad vartojant kartu Kaletra ir šiuos vaistinius preparatus, ryškiai padidėja jų koncentracija ir tai gali būti susiję su pašaliniu poveikiu, tokiu kaip hipotenzija, alpimas, regos sutrikimai ir pailgėjusi erekcija (žr. 4.5 skyrių). Kartu vartoti avanafilį ar vardenafilį ir lopinavirą / ritonavirą yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Kartu vartoti sildenafilį, skirtą plautinės arterijos hipertenzijos gydymui, su Kaletra yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Ypač atsargiai Kaletra reikia skirti kartu su vaistais, ilginančiais QT intervalą, t.y. su chlorfeniraminu, chinidinu, eritromicinu, klaritromicinu. Kaletra gali padidinti šių kartu vartojamų vaistų koncentraciją, dėl to gali padažnėti su jais susijusios nepageidaujamos širdies reakcijos. Ikiklinikinių Kaletra tyrimų metu stebėta nepageidaujamų širdies reiškinių, todėl dar negalima paneigti galimo šio vaisto poveikio širdžiai (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Nerekomenduojama kartu su Kaletra vartoti rifampicino. Rifampicino vartojant kartu su Kaletra ryškiai sumažėja lopinaviro koncentracija, dėl ko gali reikšmingai sumažėti lopinaviro gydomasis poveikis. Reikiama lopinaviro / ritonaviro koncentracija gali susidaryti didinant Kaletra dozę, bet tai kelia didesnę toksinio poveikio kepenims ir virškinimo traktui riziką. Todėl kartu šių preparatų neskirti, išskyrus neišvengiamus atvejus (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama Kaletra vartoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, pavyzdžiui, budezonidu ir triamcinolonu, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (*Cushing*) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

Kita

Kaletra neišgydo nuo ŽIV infekcijos ar AIDS. Kaletra vartojantiems pacientams gali prasidėti infekcija ar kita su ŽIV ar AIDS susijusi liga.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kaletra sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, kurie abu yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai *in vitro*. Kaletra gali padidinti kartu vartojamų vaistų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, koncentraciją plazmoje, dėl to gali sustiprėti ar pailgėti jų gydomasis poveikis bei padaugėti nepageidaujamų reakcijų. Kliniškai reikšminga Kaletra koncentracija neslopina CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ar CYP1A2 (žr. 4.3 skyrių).

Nustatyta, kad Kaletra *in vivo* indukuoja savo paties metabolizmą ir didina kai kurių vaistų, metabolizuojamų citochromo P450 fermentų (įskaitant CYP2C9 ir CYP2C19) ir gliukuronizacijos būdu, biotransformaciją. Tai gali sąlygoti mažesnę kartu vartojamų vaistų koncentraciją plazmoje ir mažinti jų efektyvumą.

Vaistiniai preparatai, kurių negalima vartoti dėl tikėtinos sąveikos ir galimų sunkių nepageidaujamų reiškinių, išvardyti skyriuje 4.3.

Visi sąveikos tyrimai, jei nepamiršta kitaip, buvo atlikti naudojant Kaletra kapsules, kurių lopinaviro ekspozicija yra maždaug 20 % mažesnė nei 200/50 mg tablečių.

Žinomos ir teorinės sąveikos su antiretrovirusiniais ir neantiretrovirusiniais vaistiniais preparatais išvardintos lentelėje žemiau. Šis sąrašas nėra išsamus ar baigtinis. Reikia remtis atskiromis PCS.

Sąveikos lentelė

Kaletra sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais yra išvardintos žemiau lentelėje (padidėjimas yra žymimas „↑“, sumažėjimas „↓“, jokių pokyčių „↔“, kartą per parą „QD“, du kartus per parą „BID“, tris kartus per parą „TID“).

Jei kitaip nenurodyta, tyrimai atlikti skiriant rekomenduojamą lopinaviro / ritonaviro dozę (t.y. 400/100 mg du kartus per parą).

Kartu vartojamas vaistas pagal teparinę grupę	Poveikis vaisto kiekiams Geometrinis pokytis (%) AUC, C_{max}, C_{min} Sąveikos mechanizmas	Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Kaletra
<i>Antiretrovirusiniai vaistai</i>		
<i>Nukleozidiniai / Nukleotidiniai atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Stavudinas, Lamivudinas	Lopinaviras: ↔	Dozės koregavimas nereikalingas.
Abakaviras, Zidovudinas	Abakaviras, Zidovudinas:	Kliniškai reikšmingas abakaviro ir zidovudino koncentracijų sumažėjimas nežinomas.

	Dėl lopinaviro / ritonaviro gliukuronizavimo gali sumažėti koncentracija.	
Tenofoviro dizoproksilio fumaratas (DF), 300 mg QD (atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio)	Tenofoviras: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinaviras: ↔	Dozės koregavimas nereikalingas. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali padidinti tenofoviro sukeltus nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus.
<i>Nenukleozidiniai atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
Efavirenasas, 600 mg QD	Lopinaviras: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Kaleta tablečių dozė turi būti padidinta iki 500/125 mg du kartus per parą, kai ji skirama kartu su efavirenzu.
Efavirenasas, 600 mg QD (Lopinaviras / ritonaviras 500/125 mg BID)	Lopinaviras: ↔ (atitinkamai 400/100 mg BID skiriant jį vieną)	Negalima skirti Kaleta vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas efavirenasas.
Nevirapinas, 200 mg BID	Lopinaviras: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Kaleta tablečių dozė turi būti padidinta iki 500/125 mg du kartus per parą, kai ji skiriama kartu su nevirapinu. Negalima skirti Kaleta vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas nevirapinas.
Etravirinas (Lopinaviro / ritonaviro tabletės 400/100 mg BID)	Etravirinas: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Rilpivirinas (Lopinaviro / ritonaviro kapsulės 400/100 mg BID)	Rilpivirinas: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (CYP3A fermentų slopinimas)	Kartu vartojant Kaleta ir rilpiviriną, padidėja rilpivirino koncentracija plazmoje, tačiau dozės koreguoti nereikia.

<i>ŽIV CCR5 – antagonistas</i>		
Maravirokas	Maravirokas: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A.	Maraviroko dozė turi būti sumažinta iki 150 mg du kartus per parą, kai kartu vartojama su Kaletra 400/100 mg du kartus per parą.
<i>Integrazės inhibitorius</i>		
Raltegraviras	Raltegraviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinaviras: ↔	Dozės koreguoti nereikia.
<i>Skyrimas kartu su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais(PI)</i>		
Pagal dabartines gydymo gaires, dviguba proteazių inhibitorių terapija yra nerekomenduojama.		
Fosamprenaviras / ritonaviras (700/100 mg BID) (Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg BID) ar Fosamprenaviras (1400 mg BID) (Lopinaviras / ritonaviras 533/133 mg BID)	Fosamprenaviras: Amprenaviro koncentracija žymiai sumažėja.	Kartu skiriant didesnes fosamprenaviro dozes (1400 mg BID) su Kaletra (533/133 mg BID) pacientams, kurie jau yra gydyti proteazių inhibitoriais, dažniau pasireiškė virškinimo trakto nepageidaujami reiškiniai ir trigliceridų kiekio padidėjimas, be virologinio veiksmingumo padidėjimo, lyginant su standartinėmis fosamprenaviro / ritonaviro dozėmis. Šių vaistinių preparatų skyrimas kartu nerekomenduojamas. Negalima skirti Kaletra vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas amprenaviras.
Indinaviras, 600 mg BID	Indinaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3.5-kartų C _{max} : ↓ (atitinkamai su vien indinaviro 800 mg TID) Lopinaviras: ↔ (atitinkamai su istoriniu palyginimu)	Nebuvo nustatytos tinkamos dozės šiam deriniui, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą.
Sakvinaviras 1000 mg BID	Sakvinaviras: ↔	Dozės koreguoti nereikia
Tipranaviras / ritonaviras (500/100 mg BID)	Lopinaviras: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Kartu skirti šiuos vaistus nerekomenduojama.

<i>Rūgštingumą mažinantys vaistai</i>		
Omeprazolas (40 mg QD)	Omeprazolas: ↔ Lopinaviras: ↔	Dozės koreguoti nereikia
Ranitidinas (150 mg vienkartinė dozė)	Ranitidinas: ↔	Dozės koreguoti nereikia
<i>Alfa₁ adrenoreceptorių antagonistai</i>		
Alfuzozinas	Alfuzozinas: Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės alfuzozino koncentracijos.	Negalima kartu skirti Kaletra ir alfuzozino (žr. 4.3 skyrių), nes gali padidėti su alfuzozinu susijęs toksinis poveikis, įskaitant hipotenziją.
<i>Analgetikai</i>		
Fentanilis	Fentanilis: Padidėjusi nepageidaujamo poveikio rizika (kvėpavimo funkcijos slopinimas, sedacija) dėl padidėjusios koncentracijos plazmoje, nes lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A4.	Rekomenduojama atidžiai stebėti nepageidaujamą poveikį (ypatingai kvėpavimo funkcijos slopinimą, bet taip pat ir sedaciją), kuomet fentanilis skiriamas kartu su Kaletra.
<i>Antiangininiai vaistiniai preparatai</i>		
Ranolazinas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės ranolazino koncentracija.	Kaletra kartu su ranolazinu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
<i>Antiaritmikai</i>		
Amjodaronas, dronedaronas	Amjodaronas, dronedaronas: koncentracija gali padidėti dėl CYP3A4 lopinaviru / ritonaviru.	Kaletra ir amjodarono ar dronedarono kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių), nes gali padidėti aritmijų ar kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus.
Digoksinas	Digoksinas: Koncentracija plazmoje gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras slopina P-glikoproteiną. Digoksino kiekio padidėjimas sumažėja bėgant laikui, kai P-gp indukcija mažėja.	Kartu skiriant digoksiną ir Kaletra turi būti užtikrintos atsargumo priemonės ir digoksino koncentracijos stebėjimas. Ypatingų atsargumo priemonių reikia imtis skiriant Kaletra pacientams, kurie vartoja digoksiną, nes smarkus ritonaviro P-gp slopinimo poveikis labai padidina digoksino kiekį. Pradėjus vartoti digoksiną pacientams, kurie jau vartoja Kaletra, tikėtina, kad digoksino koncentracija padidės mažiau nei tikimasi.
Bepridilis, sisteminis lidokainas ir kvinidinas	Bepridilis, sisteminis lidokainas, kvinidinas: Jų koncentracija gali padidėti, skiriant su lopinaviru / ritonaviru.	Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių ir stebėti vaistų koncentraciją.

<i>Antibiotikai</i>		
Klaritromicinas	Klaritromicinas: Vidutiniškai padidėja klaritromicino AUC, nes lopinaviras / ritonavirasinhibuoja CYP3A	Pacientams su inkstų pakenkimu (KrKl <30 ml/min) reikia apsvarstyti klaritromicino dozės sumažinimą (žr. 4.4 skyrių). Atsargiai skirti klaritromiciną su Kaletra pacientams su inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimais.
<i>Priešvėžiniai vaistai ir kinazės inhibitoriai</i>		
Abemaciklibas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Reikia vengti vartoti kartu abemaciklibą su Kaletra. Jei šio derinio vartojimas neišvengiamas, dozės koregavimo rekomendacijas žiūrėkite abemaciklibo PCS. Atidžiai stebėkite dėl nepageidaujamų reakcijų susijusių su abemaciklibu.
Apalutamidas	Apalutamidas yra vidutinio stiprumo ar stiprus CYP3A4 induktorius, todėl gali sumažėti lopinaviro / ritonaviro ekspozicija. Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru gali padidėti apalutamido koncentracijos serume.	Kaletra ekspozicijos sumažėjimas gali baigtis potencialiu virusologinio atsako praradimu. Taip pat, kartu vartojant apalutamidą ir Kaletra, dėl padidėjusios apalutamido koncentracijos gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, įskaitant traukulius. Kaletra nerekomenduojama vartoti kartu su apalutamidu.
Afatinibas (Ritonaviras 200 mg du kartus per parą)	Afatinibas: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Padidėjimo mastas priklauso nuo ritonaviro vartojimo laiko. Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama BCRP (krūties vėžio atsparumo baltymo [angl. <i>breast cancer resistance protein</i>] / ABCG2) ir stipraus P-gp slopinimo.	Afatinibą su Kaletra reikia vartoti atsargiai. Dozavimo koregavimo rekomendacijos pateikiamos afatinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su afatinibu susijusių NRV.
Ceritinibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Ceritinibą su Kaletra reikia vartoti atsargiai. Dozavimo koregavimo rekomendacijos pateikiamos ceritinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su ceritinibu susijusių NRV.
Dauguma tirozino kinazės inhibitorių,	Dauguma tirozino kinazės inhibitorių, tokių kaip dazatinibas ir nilotinibas, taip pat	Rekomenduojama atidžiai stebėti šių priešvėžinių vaistų toleravimą.

tokių kaip dazatinibas ir nilotinibas, vinkristinas, vinblastinas	vinkristinas ir vinblastinas. Didesnė nepageidajamų reiškinių rizika dėl padidėjusios koncentracijos serume, nes lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A4.	
Enkorafenibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti enkorafenibo koncentracijos serume.	Kartu vartojant enkorafenibą ir Kaletra gali padidėti enkorafenibo ekspozicija, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant sunkaus nepageidajamo reiškinio - QT intervalo pailgėjimo - riziką. Reikia vengti kartu vartoti enkorafenibą ir Kaletra. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir Kaletra turi būti vartojamas, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl saugumo.
Fostamatinibas	Didesnė fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija.	Kartu vartojant fostamatinibą ir Kaletra gali padidėti fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija, dėl kurios gali atsirasti su doze susijusių nepageidajamų reiškinių, pavyzdžiui, hepatotoksiškumas, neutropenija, hipertenzija ar viduriavimas. Jeigu atsirastų tokių reiškinių, skaitykite dozės mažinimo rekomendacijas fostamatinibo preparato charakteristikų santraukoje.
Ibrutinibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Kartu vartojant ibrutinibą ir Kaletra gali padidėti ibrutinibo ekspozicija, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant naviko irimo sindromo riziką. Reikia vengti kartu vartoti ibrutinibą ir Kaletra. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir Kaletra turi būti vartojamas, ibrutinibo dozė turi būti sumažinta iki 140 mg. Pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl toksiškumo.

Neratinibas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Neratinibą ir Kaletra kartu vartoti draudžiama dėl rimtų ir (arba) galimai gyvybei pavojingų reakcijų įskaitant hepatotoksiškumą (žr. skyrių 4.3).
Venetoklaksas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume, sukeldamos padidėjusią naviko irimo sindromo riziką vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazėje (žr. 4.3 skyrių ir venetoklakso PCS). Pacientams, baigusiems dozės didinimo fazę ir vartojantiems pastovią venetoklakso paros dozę, venetoklakso dozę reikia sumažinti mažiausiai 75 %, jeigu jo vartojama kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (dozavimo instrukcijos pateikiamos venetoklakso PCS). Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda su venetoklakso toksiškumu susijusių požymių.
<i>Antikoagulantai</i>		
Varfarinas	Varfarinas: Koncentracija serume gali būti paveikta, nes lopinaviras / ritonaviras indukuoja CYP2C9.	Rekomenduojama stebėti TNS (tarptautinį normalizuotą santykį).
Rivaroksabanas (Ritonaviras 600 mg du kartus per parą)	Rivaroksabanas: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A ir P-gp.	Kartu vartojant rivaroksabaną ir Kaletra gali padidėti rivaroksabano poveikis, kuris gali padidinti kraujavimo riziką. Rivaroksabano vartojimas nerekomenduojamas pacientams, gydomiems Kaletra (žr. 4.4 skyrių).
Vorapaksaras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Vorapaksaro ir Kaletra kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir vorapaksaro PCS).

<i>Prieštraukuliniai</i>		
Fenitoinas	<p>Fenitoinas: Nusistovėjęsios koncentracijos vidutiniškai sumažėjo, nes lopinaviras / ritonaviras indukuoja CYP2C9 ir CYP2C19.</p> <p>Lopinaviras: Koncentracijos sumažėja, nes CYP3A indukuojama fenitoino.</p>	<p>Skirti Kaletra su fenitoinu reikia labai atsargiai. Reikia stebėti fenitoino kiekį, kai jis skiriamas kartu su Kaletra. Kartu su fenitoinu skiriant Kaletra reikia numatyti galimą Kaletra dozės padidinimą. Klinikinėje praktikoje dozės koregavimas nenustatytas. Negalima skirti Kaletra vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas fenitoinas.</p>
Karbamazepinas ir fenobarbitalis	<p>Karbamazepinas: Koncentracija plazmoje gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A.</p> <p>Lopinaviras: Koncentracijos gali sumažėti, nes CYP3A indukuojama karbamazepino ir fenobarbitalio.</p>	<p>Reikia atsargiai skirti Kaletra kartu su karbamazepinu ir fenobarbitaliu.</p> <p>Skiriant karbamazepiną ir fenobarbitalį su Kaletra, reikia stebėti karbamazepino ir fenobarbitalio lygį.</p> <p>Kartu su karbamazepinu ar fenobarbitaliu skiriant Kaletra reikia numatyti, kad gali prireikti didinti Kaletra dozę. Klinikinėje praktikoje dozės koregavimas nenustatytas. Negalima skirti Kaletra vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas karbamazepinas ir fenobarbitalis.</p>

Lamotriginas ir valproatas	<p>Lamotriginas: AUC: ↓ 50% Cmax: ↓ 46% Cmin: ↓ 56%</p> <p>Dėl lamotrigino gliukuronizacijos indukcijos.</p> <p>Valproatas: ↓</p>	<p>Pacientus reikia atidžiai stebėti, nes gali sumažėti valproinės rūgšties poveikis, kai kartu vartojama Kaletra ir valproinė rūgštis arba valproatas.</p> <p><u>Pacientams pradėdant arba baigiant vartoti Kaletra, kai tuo pačiu metu yra vartojama palaikomoji lamotrigino dozė:</u> gali prireikti padidinti lamotrigino dozę, jei pridedama Kaletra, arba sumažinti, jei Kaletra vartojimas yra nutraukiamas, ir todėl reikia sekti lamotrigino koncentraciją kraujo plazmoje prieš pradėdant vartoti Kaletra, 2 savaites nuo vartojimo pradžios arba nutraukus Kaletra vartojimą tam, kad būtų nustatyta, ar reikia koreguoti lamotrigino dozę.</p> <p><u>Pacientams, kurie šiuo metu vartoja Kaletra ir pradeda vartoti lamotriginą:</u> dozės priderinimas prie rekomenduojamo lamotrigino dozės išplėtimo nebūtinai</p>
<i>Antidepresantai ir raminantys</i>		
<p>Trazodono vienkartinė dozė</p> <p>(Ritonaviras, 200 mg BID)</p>	<p>Trazodonas: AUC: ↑ 2,4-kartų</p> <p>Nepageidaujami reiškiniai kaip pykinimas, svaigimas, hipotenzija ir alpimas buvo stebėti, kartu vartojant trazodoną su ritonaviru.</p>	<p>Nežinoma ar Kaletra derinys su trazodonu sąlygoja jo poveikio suintensyvėjimą. Tokį derinį reikia skirti atsargiai ir reikia pagalvoti apie mažesnės trazodono dozės skyrimą.</p>
<i>Priešgrybeliniai</i>		
Ketokonazolas ir itrakonazolas	Ketokonazolas, itrakonazolas: koncentracija serume gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A.	Didelės ketokonazolo ir itrakonazolo (> 200 mg/parą) dozės nerekomenduojamos.
Vorikonazolas	Vorikonazolas: Koncentracija gali sumažėti.	Reikia vengti kartu skirti vorikonazolą ir mažas ritonaviro dozes (100 mg BID), nebent naudos ir rizikos įvertinimas vistiek nurodytu, kad vorikonazolą skirti būtina.

<i>Vaistai nuo podagros:</i>		
Vienkartinė kolchicino dozė (Ritonaviras 200 mg du kartus per parą)	Kolchicinas: AUC: ↑ 3-kartus C _{max} : ↑ 1,8-kartus Dėl P-gp ir / ar CYP3A4 slopinimo ritonaviru.	Negalima kartu vartoti Kaletra su kolchicinu pacientams, kuriems yra inkstų ir / ar kepenų nepakankamumas, nes gali padaugėti su kolchicinu susijusių sunkių ir / arba gyvybei pavojingų reakcijų, pvz., toksinis poveikis nervams ir raumenims (įskaitant rabdomiolizę) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali ir kuriems reikalingas gydymas Kaletra, rekomenduojama sumažinti kolchicino dozę ar laikinai nutraukti gydymą kolchicinu. Žr. kolchicino skyrimo informaciją.
<i>Antihistamininiai</i>		
Astemizolas Terfenadinas	Gali padidėti koncentracija serume dėl CYP3A slopinimo, sukkelto lopinaviro / ritonaviro.	Negalima kartu skirti Kaletra ir astemizolo bei terfenadino, nes dėl šių medžiagų gali padidėti sunkių aritmijų rizika (žr. 4.3 skyrių).
<i>Antiinfekciniai vaistiniai preparatai</i>		
Fuzido rūgštis	Fuzido rūgštis: Gali padidėti jos koncentracijos dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Negalima kartu skirti Kaletra su fuzido rūgštimi esant odos infekcijoms dėl padidėjusio fuzido rūgšties nepageidaujamų reiškinių, ypač rabdomiolizės pavojaus (žr. 4.3 skyrių). Vartojant kaulų ir sąnarių infekcijoms gydyti, kai neišvengiamai reikia skirti kartu, būtina atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų raumenų reiškinių (žr. 4.4 skyrių).
<i>Antimikobakteriniai</i>		
Bedakvilinas (vienkartinė dozė) (Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą, daugkartinė dozė)	Bedakvilinas: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Labiau išreikštas poveikis bedakvilino ekspozicijai plazmoje gali būti pastebėtas jį ilgą laiką vartojant kartu su lopinaviru / ritonaviru. CYP3A4 slopinimas greičiausiai vyksta dėl lopinaviro / ritonaviro.	Dėl su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reiškinių, bedakvilino ir Kaletra derinio reikia vengti. Jei nauda viršija riziką, bedakviliną ir Kaletra galima vartoti kartu laikantis atsargumo priemonių. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.4 skyrių bei bedakvilino PCS).

<p>Delamanidas (100 mg BID)</p> <p>(Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanidas AUC: ↑22 %</p> <p>DM-6705 (delamanido aktyvus metabolitas): AUC: ↑30 %</p> <p>Ilgai vartojant kartu su lopinaviru / ritonaviru gali būti stebimas labiau išreikštas poveikis DM-6705 ekspozicijai.</p>	<p>Jeigu manoma, kad delamanido būtina skirti kartu su Kaletra, dėl QTc intervalo pailgėjimo, susijusio su DM-6705, rizikos rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG viso gydymo delamanidu laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių ir delamanido PCS).</p>
<p>Rifabutinas, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutinas (bazinis vaistas ir aktyvus 25-O-desacetylio metabolitas): AUC: ↑ 5,7-kartų C_{max}: ↑ 3,5-kartų</p>	<p>Kai skiriama kartu su Kaletra rekomenduojama rifabutino dozė yra po 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pvz, pirmadienį-trečiadienį-penktadienį). Dėl tikėtinai padidėjusios rifabutino ekspozicijos būtina atidžiau stebėti dėl su rifabutinu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą, pasireiškimo. Pacientams, kurie netoleruoja 150 mg rifabutino dozės 3 kartus per savaitę, ją reikia mažinti iki 150 mg 2 kartus per savaitę, skiriant nustatytais dienomis. Reikia prisiminti, kad du kartus per savaitę vartojama 150 mg rifabutino dozė gali nesukelti optimalios preparato ekspozicijos, todėl gali padidėti rezistentiškumo rifamicinui ir neveiksmingo gydymo rizika. Kaletra dozės koreguoti nereikia.</p>

Rifampicinas	Lopinaviras: Didelis lopinaviro koncentracijos sumažėjimas yra stebimas, nes rifampicinas indukuoja CYP3A.	Kartu skirti Kaletra ir rifampiciną nerekomenduojama, nes sumažėja lopinaviro koncentracija ir mažėja terapinis jo poveikis. Kaletra dozės koregavimas 400 mg/400 mg (t.y. Kaletra 400/100 mg + ritonaviras 300 mg) du kartus per parą sudarė sąlygas kompensuoti CYP 3A4 poveikį. Nors toks dozės koregavimas gali būti susijęs su ALT/AST aktyvumo padidėjimu ir virškinimo trakto sutrikimų padažnėjimu. Taigi, reikia vengti kartu skirti šiuos vaistus, nebent tai neabejotinai būtina. Jei nuspręsta, kad toks vaistų derinys yra būtinas, tai galima skirti padidintą Kaletra dozę iki 400 mg/400 mg du kartus per parą kartu su rifampicinu, atidžiai stebint saugumą ir terapinį poveikį. Reikia titruoti Kaletra dozę pradėjus gydymą rifampicinu (žr. 4.4 skyrių).
<i>Antipsichoziniai preparatai</i>		
Lurazidonas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės lurazidono koncentracija.	Kartu su lurazidonu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Pimozidas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės pimozido koncentracija.	Kaletra kartu su pimozidu vartoti negalima, nes plazmoje padidėja pimozido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių hematologinių sutrikimų ar kitų sunkių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šia veikliąja medžiaga, pavojus (žr. 4.3 skyrių).
Kvetiapinas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės kvetiapino koncentracija.	Negalima kartu vartoti Kaletra ir kvetiapino, nes gali sustiprėti kvetiapino toksinis poveikis.
<i>Benzodiazepinai</i>		
Midazolamas	Geriamasis midazolamas: AUC: ↑ 13-kartų Parenterinis midazolamas: AUC: ↑ 4-kartų Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru	Kaletra negalima skirti kartu su geriamuoju midazolamu (žr. 4.3 skyrių), atsargiai skirti su parenteriniu midazolamu. Jei vis tik su parenteriniu midazolamu Kaletra yra skiriama, tai reikia daryti intensyvios terapijos skyriuje ar panašiam skyriuje,

		kur galima sekti klinikinę paciento būklę ir suteikti reikiamą skubią pagalbą, jei atsirastų kvėpavimo slopinimas ir / ar ilgesnė sedacija. Reikia pagalvoti apie dozės koregavimą, ypač jei midazolamas skiriamas kartotinai.
<i>Beta₂ adrenoreceptorių agonistai (ilgo veikimo)</i>		
Salmeterolis	Salmeterolis: Tikėtina, kad jo koncentracija padidės dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Skiriant šį derinį gali būti didesnis kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su salmeteroliu, įskaitant pailgėjusį QT intervalą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, pavojus. Todėl nerekomenduojama kartu skirti Kaletra su salmeteroliu (žr. 4.4 skyrių).
<i>Kalcio kanalų blokatoriai</i>		
Felodipinas, nifedipinas ir nikardipinas	Felodipinas, nifedipinas, nikardipinas: Koncentracijos gali padidėti dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Kartu su Kaletra skiriant šiuos vaistus, rekomenduojama stebėti klinikinę būklę ir nepageidaujamą poveikį.
<i>Kortikosteroidai</i>		
Deksametazonas	Lopinaviras: Koncentracija gali sumažėti dėl CYP3A indukavimo deksametonu.	Skiriant kartu su Kaletra, rekomenduojama klinikinis antivirusinių vaistų veiksmingumo stebėjimas.
Inhaliuojamas, leidžiamas ar į nosį vartojamas flutikazono propionatas, budesonidas, triamcinolonas	Flutikazono propionatas: 50 µg į nosį 4 kartus per parą Plasmos koncentracija ↑ Kortizolio lygis ↓ 86 %	Kai inhaliuojama flutikazono propionato, gali pasireikšti didesnis efektas. Sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių supresiją, buvo stebėtas pacientams, kurie buvo gydomi ritonaviru ir inhaliuojamu ar per nosį skiriamu flutikazono propionatu, tai taip pat gali pasireikšti ir su kitais kortikosteroidais, kurie metabolizuojami P450 3A sistemoje, pvz., budesonidas ir triamcinolonas. Taigi, Kaletra ir šių gliukokortikoidų vartojimas kartu yra nerekomenduojamas, nebent galima gydymo nauda viršija sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikia atidžiai stebėti gliukokortikoidų vietinį ir

		sisteminį poveikį, esant reikalui, mažinti dozę arba keisti gydymą gliukokortikoidu, kuris nėra metabolizuojamas CYP3A4 (pvz., beklametazonas). Be to, nutraukiant gydymą gliukokortikoidais, dozę reikia mažinti laipsniškai per ilgesnį laiką.
<i>Fosfodiesterazės(PDE5) inhibitoriai</i>		
Avanafilis (kartu su 600 mg ritonaviro du kartus per parą)	Avanafilis: AUC: ↑ 13-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Avanafilio vartoti kartu su Kaletra negalima (žr. 4.3 skyrių).
Tadalafilis	Tadalafilis: AUC: ↑ 2-kartų Dėl CYP3A4 slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	<u>Gydant plautinę arterinę hipertenziją:</u> kartu skirti Kaletra su sildenafiliu draudžiama (žr. 4.3 skyrių), kartu skirti Kaletra su tadalafiliu nerekomenduojama.
Sildenafilis	Sildenafilis: AUC: ↑ 11-kartų Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	<u>Gydant erekcijos sutrikimus:</u> atsargiai reikia skirti sildenafilį ar tadalafilį pacientams, kurie gydomi Kaletra, ypač reikia stebėti nepageidaujamus reiškinius, įskaitant hipotenziją, alpimą, regos pakitimus ir pailgėjusią erekciją (žr.4.4 skyrių). Kartu su Kaletra skiriant sildenafilį, jo dozė neturi viršyti 25 mg per 48 valandas, o tadalafilio dozė negali viršyti 10 mg kas 72 valandas.
Vardenafilis	Vardenafilis: AUC: ↑ 49-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Vardenafilio vartojimas kartu su Kaletra yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
<i>Skalsių alkaloidai</i>		
Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru, gali padidėti koncentracija serume.	Skirti Kaletra kartu su skalsių alkaloidais negalima, gali pasireikšti ūmus apsinuodijimas skalsių alkaloidais, įskaitant kraujagyslių spazmą ir išemiją (žr. 4.3 skyrių).
<i>Virškinimo trakto peristaltiką veikiantis vaistas</i>		
Cisapridas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru, gali padidėti koncentracija serume.	Skirti Kaletra kartu su cisapridu negalima, nes gali padidėti su šia medžiaga susijusių sunkių aritmijų rizika (žr. 4.3 skyrių).

<i>HCV tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai</i>		
Elbasviras / grazopreviras (50/200 mg per parą)	Elbasviras: AUC: ↑ 2,71 karto C _{max} : ↑ 1,87 karto C ₂₄ : ↑ 3,58 karto Grazopreviras: AUC: ↑ 11,86 karto C _{max} : ↑ 6,31 karto C ₂₄ : ↑ 20,70 karto (mechanizmų deriniai, įskaitant CYP3A slopinimą) Lopinaviras: ↔	Elbasviro / grazopreviro kartu su Kaletra vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Glekapreviras / pibrentasviras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliamo slopinimo P- glikoproteinui, BCRP ir OATP1B gali padidėti serumo koncentracijos.	Nerekomenduojama vartoti glekapreviro / pibrentasviro su Kaletra dėl padidėjusios ALT padidėjimo rizikos, susijusios su padidėjusia glekapreviro ekspozicija.
Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras + dasabuviras (25/150/100 mg kartą per parą + 400 mg du kartus per parą) Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą	Ombitasviras: ↔ Paritapreviras: AUC: ↑ 2,17 karto C _{max} : ↑ 2,04 karto C _{trough} : ↑ 2,36 karto (CYP3A / eflukso siurblio slopinimas) Dasabuviras: ↔ Lopinaviras: ↔	Kartu skirti negalima. Lopinaviras / ritonaviras, vartojamas po 800/200 mg kartą per parą kartu su ombitasviru / paritapreviru/ ritonaviru su arba be dasabuviro. Tiesiogiai virusą veikiančių antivirusinių vaistų ir lopinaviro poveikis buvo panašus į stebėtą dukart per parą vartojant po 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro (žr. 4.3 skyrių).
Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras (25/150/100 mg kartą per parą) Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą	Ombitasviras: ↔ Paritapreviras: AUC: ↑ 6,10 karto C _{max} : ↑ 4,76 karto C _{trough} : ↑ 12,33 karto (CYP3A / eflukso siurblio slopinimas) Lopinaviras: ↔	

Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama slopinimo P-glikoproteinui, BCRP ir OATP1B1/3 gali padidėti sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro koncentracijos serume. Tačiau, manoma, kad kliniškai reikšmingas yra tik voksilapreviro ekspozicijos padidėjimas.	Nerekomenduojama vartoti Kaletra kartu su sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru.
<i>HCV proteazės inhibitoriai</i>		
Simepreviras 200 mg kartą per parą (kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą)	Simepreviras: AUC: ↑ 7,2 karto C _{max} : ↑ 4,7 karto C _{min} : ↑ 14,4 karto	Nerekomenduojama kartu vartoti Kaletra ir simeprevirą.
<i>Žoliniai preparatai</i>		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinaviras: Koncentracija gali sumažėti, dėl jonažolės CYP3A indukavimo.	Žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, negalima skirti kartu su lopinaviru ar ritonaviru. Jei pacientai jau gydomi jonažolėmis, reikia nutraukti jų vartojimą ir iširti virusų kieki. Lopinaviro ir ritonaviro kiekiai gali padidėti nutraukus jonažolių preparatus. Gali prireikti koreguoti Kaletra dozę. Padidėjimo poveikis gali tęstis 2 savaites nutraukus jonažolių preparatų vartojimą (žr. 4.3 skyrių). Saugiai pradėti skirti Kaletra galima tik praėjus 2 savaitėms po jonažolių turinčių preparatų vartojimo nutraukimo.
<i>Imunosupresantai</i>		
Ciklosporinas, sirolimuzas (rapamicinas) ir takrolimuzas	Ciklosporinas, sirolimuzas (rapamicinas), takrolimuzas: Koncentracijos gali padidėti dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Rekomenduojama dažniau tirti šių vaistų koncentraciją plazmoje, kol jų kiekis plazmoje stabilizuosis.
<i>Lipidų kiekį mažinantys vaistais</i>		
Lovastatinas ir simvastatinas	Lovastatinas, simvastatinas: Žymiai padidėja koncentracija plazmoje dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Kadangi HMG-KoA reductazės inhibitorių plazmos koncentracijos padidėjimas gali sukelti miopatiją, įskaitant rbdomiolizę, šių vaistų skirti kartu su Kaletra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

<i>Lipidų kiekį keičiantys vaistai</i>		
Lomitapidas	CYP3A4 inhibitoriai didina lomitapido ekspoziciją, stiprūs inhibitoriai padidina lomitapido ekspoziciją maždaug 27 kartus. Tikėtina, jog lomitapido koncentracija padidės dėl CYP3A4 inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Kaletra vartoti derinyje su lomitapidu draudžiama (žiūrėti lomitapido skyrimo informaciją) (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas	Atorvastatinas: AUC: ↑ 5,9-kartų C _{max} : ↑ 4,7-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Kartu su Kaletra skirti atorvastatiną nerekomenduojama. Jei tai yra būtina, reikia skirti pačią mažiausią veiksmingą atorvastatino dozę ir atidžiai stebėti saugumą (žr. 4.4 skyrių).
Rozuvastatinas, 20 mg QD	Rozuvastatinas: AUC: ↑ 2-kartų C _{max} : ↑ 5-kartų Nors rozuvastatinas yra labai menkai metabolizuojamas CYP3A4, tačiau buvo pastebėta, kad jo koncentracija padidėja. Manoma, kad sąveikos mechanizmas susijęs su transportinių baltymų inhibavimu.	Reikia imtis atsargumo priemonių ir mažinti dozę, kai Kaletra skiriama kartu su rozuvastatinu (žr. 4.4 skyrių).
Fluvastatinas ar pravastatinas	Fluvastatinas, pravastatinas: Klinikinės sąveikos nesitikima Pravastatinas nemetabolizuojamas CYP450. Fluvastatinas dalinai metabolizuojamas CYP2C9.	Jei reikalingas gydymas HMG-KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti fluvastatiną ar pravastatiną.
<i>Opioidai</i>		
Buprenorfinas, 16 mg QD	Buprenorfinas: ↔	Dozės keisti nereikia.
Metadonas	Metadonas: ↓	Rekomenduojama sekti metadono koncentraciją plazmoje.
<i>Geriamieji kontraceptikai</i>		
Etinilestradiolis	Etinilestradiolis: ↓	Kartu su Kaletra skiriant kontraceptikus, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio (geriamuosius ar pleistrą), reikia imtis papildomų kontracepcijos priemonių.

<i>Rūkymo nutraukimo priemonės</i>		
Bupropionas	Bupropionas ir jo aktyvus metabolitas hidroksibupropionas: AUC ir C _{max} ↓ ~50% Šis poveikis gali būti dėl bupropiono metabolizmo indukcijos.	Jei manoma, kad bupropiono skirti kartu su Kaletra yra būtina, tai reikia daryti kliniškai stebint bupropiono veiksmingumą, nedidinant rekomenduojamos dozės, nepaisant stebimos indukcijos.
<i>2. Skydliaukės hormonų pakaitinė terapija</i>		
Levotiroksinas	Po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo gauta pranešimų apie atvejus, rodančius galimą sąveiką tarp ritonaviro turinčių preparatų ir levotiroksino.	Pacientams, gydytiems levotiroksinu, reikia stebėti skydliaukę stimuliuojantį hormoną (TSH – <i>angl. Thyroid-stimulating hormone</i>) mažiausiai pirmąjį mėnesį po gydymo lopinaviru / ritonaviru pradžios ir (arba) pabaigos.
<i>Kraujagysles plečiantys vaistiniai preparatai</i>		
Bozentanas	Lopinaviras - ritonaviras: Lopinaviro / ritonaviro koncentracijos plazmoje gali sumažėti dėl CYP3A4 aktyvacijos bozentanu. Bozentanas: AUC: ↑ 5-kartus C _{max} : ↑ 6-kartus Pradžioje bozentano C _{min} : ↑ maždaug 48-kartus. Dėl CYP3A4 slopinimo lopinaviru / ritonaviru	Atsargiai skirti Kaletra su bozentanu. Skiriant Kaletra kartu su bozentanu, reikia stebėti ŽIV gydymo efektyvumą ir atidžiai sekti pacientus dėl galimo bozentano toksinio poveikio, ypač pirmąją gydymo savaitę, kai vaistai skiriami kartu.
Riociguatas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Riociguato ir Kaletra kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir riociguato PCS).
<i>Kiti vaistiniai preparatai</i>		
Remiantis žinomais metabolizmo procesais, nesitikima kliniškai reikšmingo poveikio kartu su Kaletra skiriant dapsoną, trimetoprimą / sulfametoksazolą, azitromiciną ar flukonazolą.		

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kad būtų galima charakterizuoti gydymo saugumą vaisiui, turi būti taikoma bendra taisyklė: nusprendus skirti antiretrovirusinį gydymą ŽIV infekuotai nėščiai moteriai, ir tokiu būdu sumažinti ŽIV vertikalaus perdavimo riziką naujagimiui, reikia remtis duomenimis, gautais tiek iš tyrimų atliktų su gyvūnais, tiek iš klinikinės patirties su nėščiomis moterimis.

Lopinaviro / ritonaviro poveikis buvo įvertintas daugiau nei 3000 nėščių moterų, įskaitant daugiau nei 1000 nėščių moterų pirmojo trimestro metu.

Vaistui patekus į rinką jo poveikis nėščiosioms sekamas per Antiretrovirusinį Nėščiųjų Registrą, kuris sukurtas 1989 sausio mėn., jo duomenimis daugiau kaip 1000 moterų, kurios gavo Kaletra pirmo trimestro metu, apsigimimų rizikos padidėjimas nebuvo stebėtas. Apsigimimų paplitimas, vartojant lopinavirą bet kuriuo nėštumo trimestro metu, nesiskiria nuo jų paplitimo bendroje populiacijoje. Nebuvo stebima tos pačios etiologijos apsigimimų. Tyrimai su gyvūnais parodė toksiškumą reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis minėtais duomenimis, apsigimimų rizika žmonėms nėra tikėtina. Lopinavirą galima vartoti nėštumo metu, jei kliniškai reikalinga.

Žindymas

Tyrimai su žiurkėmis parodė, kad lopinaviro išsiskiria į pieną. Nėra žinoma ar šio vaistinio preparato patenka į žmonių pieną. Kaip bendra taisyklė, infekuotoms ŽIV moterims rekomenduojama nežindyti kūdikių, kad būtų išvengta ŽIV perdavimo.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad jokio poveikio vaisingumui nėra. Nėra jokių duomenų apie lopinaviro / ritonaviro poveikį žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientus reikia informuoti, kad gydymo Kaletra metu gali pykinti (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo duomenų santrauka

Kaletra saugumas tirtas II/IV fazės klinikinių tyrimų metu daugiau nei 2600 pacientų, iš kurių daugiau nei 700 vartojo 800/200 mg (6 kapsules arba 4 tabletes) vieną kartą per parą. Kartu su nukleozidų atgalinės transkriptazės inhibitoriais, kai kurių tyrimų metu Kaletra buvo vartojama kartu su efavirenzu ar nevirapinu.

Klinikinių tyrimų metu dažniausia su Kaletra susijusi nepageidaujama reakcija buvo viduriavimas, pykinimas, vėmimas, hipertrigliceridemija ir hipercholesterolemija. Didesnė rizika, kad atsiras viduriavimas, jei Kaletra skiriama vieną kartą per parą. Viduriavimas, pykinimas ir vėmimas gali pasireikšti gydymo pradžioje, o hipertrigliceridemija ir hipercholesterolemija vėliau. II-IV tyrimo fazės metu 7 % pacientų anksčiau pasitraukė iš tyrimo dėl gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų.

Svarbu paminėti, kad pavieniams Kaletra vartojusiems pacientams, taip pat tiems, kuriems atsirado hipertrigliceridemija, pasitaikė pankreatitas. Be to, vartojant Kaletra kartais pailgėja PR intervalas (žr. 4.4 skyrių).

b. Nepageidaujamų poveikių sąrašas lentelėje

Nepageidaujami poveikiai, stebėti klinikinių tyrimų ir tyrimų, atliktų vaistui patekus į rinką, metu suaugusiems ir vaikams:

Toliau išvardintos reakcijos, kurios įvardijamos kaip nepageidaujami poveikiai. Stebėti nepageidaujami poveikiai apima dažnį nuo vidutinio iki sunkaus, neatsižvelgiant į individualias priežastis. Nepageidaujami poveikiai nurodyti pagal organų sistemas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamas poveikis, stebėtas suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir vaistui patekus į rinką		
Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos
	Dažnas	Apatinių kvėpavimo takų infekcija, odos infekcijos, įskaitant celiulitą, folikulitą ir furunkulus
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Anemija, leukopenija, neutropenija, limfadenopatija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs jautrumas, įskaitant dilgėlinę ir angioneurozinę edemą
	Nedažnas	Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas	Hipogonadizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Gliukozės kraujyje sutrikimai, įskaitant cukrinį diabetą, hipertrigliceridemiją, hipercholesterolemiją, svorio kritimas, apetito sumažėjimas
	Nedažnas	Svorio augimas, apetito padidėjimas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nerimas
	Nedažnas	Nenormalūs sapnai, lytinio potraukio sumažėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas (įskaitant migreną), neuropatija (įskaitant periferinę neuropatiją), svaigimas, nemiga
	Nedažnas	Cerebrovaskulinis priepuolis, traukuliai, skonio sutrikimas, skonio jutimo nebuvimas, tremoras
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo pažeidimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Ūžimas ausyse, vertigo
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Miokardo infarktas dėl aterosklerozės, atrioventrikulinė blokada, triburio vožtuvo nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
	Nedažnas	Giliųjų venų trombozė

Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas
	Dažnas	Pankreatitas ¹ , vėmimas, gastroezofaginio reflukso liga, gastroenteritas ir kolitas, pilvo skausmai (viršutinės ir apatinės dalies), pilvo pūtimas, dispepsija, hemorojus, dujų susikaupimas
	Nedažnas	Gastrointestininės hemoragijos, įskaitant opas, dvylikapirštės žarnos uždegimas, gastritas ir tiesiosios žarnos hemoragijos, stomatitas ir burnos ertmės opos, išmatų nelaikymas, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė
Kepenų ir tulžies pūslės ir latakų sistemos sutrikimai	Dažnas	Hepatitis, įskaitant AST, ALT ir GGT padidėjimą
	Nedažnas	Gelta, kepenų suriebėjimas, hepatomegalija, cholangitas, hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Bėrimas, įskaitant makulopapulinį bėrimą, dermatitas / bėrimas įskaitant egzema ir seborėjinį dermatitą, naktinis prakaitavimas, niežulys
	Nedažnas	Plikimas, kapiliaritas, vaskulitas
	Retas	<i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Mialgija, kaulų ir raumenų skausmai, įskaitant artralgią ir nugaros skausmą, raumenų pažeidimai, tokie kaip silpnumas ir spazmai
	Nedažnas	Rabdomiolizė, osteonekrozė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Sumažėjęs kreatinino klirensas, nefritas, hematurija
	Dažnis nežinomas	Nefrolitiazė
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas	Erekcijos sutrikimas, menstruacijų sutrikimai-amenorėja, menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis, įskaitant asteniją

¹ Žr. 4.4 skyrių: pankreatitas ir lipidai

c. Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Gauta pranešimų, kad pacientams, gydytiems ritonaviru, kuriems buvo paskirtos flutikazono propionato inhaliacijos arba jis skirtas intranazaliai, pasireiškė Kušingo sindromas; tai gali pasireikšti ir vartojant kitus kortikosteroidus, kurie metabolizuojami P450 3A keliu, pvz., budezonidas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Gauta pranešimų apie padidėjusį kreatinfosfokinazės kiekį, mialgiją, miozită ir, retai, rabdomiolizę, vartojant proteazių inhibitorius, ypač derinyje su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinę terapiją, gali pasireikšti uždegiminės reakcijos į besimptomines ar likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso [*Graves*] liga ir autoimuninis hepatitas), nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose varijuoja, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo paskyrimo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie kaulų nekrozę, dažniausiai pacientams, kurie yra didelės rizikos grupėje, kurių ŽIV liga yra pažengusi ar kurie ilgai gydomi kombinuota antiretrovirusine terapija (KART). Dažnis nėra žinomas (žr. 4.4 skyrių).

d. Vaikų populiacija

Vyresnių kaip 2 metai vaikų saugumo duomenys yra tokie patys kaip ir suaugusių populiacijoje (žr. lentelę b pastraipoje).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Kol kas dar mažai yra patirties apie ūminį Kaletra perdozavimą žmonėms.

Nepageidaujami klinikiniai požymiai, stebėti šunims, buvo seilėtekis, vėmimas ir viduriavimas, nenormalios išmatos. Toksiškumo požymiai pelėms, žiurkėms ar šunims buvo šie: sumažėjęs aktyvumas, ataksija, išsekimas, dehidracija ir tremoras.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Kaletra nėra. Perdozavus Kaletra, taikomos bendrosios pagalbos priemonės, tarp jų paciento gyvybinių požymių stebėjimas ir klinikinės būklės vertinimas. Prireikus nerezorbuotą veikliąją medžiagą galima pašalinti sukėlus vėmimą ar išplovus skrandį. Nerezorbuotai medžiagai pašalinti taip pat galima duoti aktyvintos anglies. Kadangi Kaletra gerai jungiasi su baltymais, mažai tikėtina, kad dializė reikšmingai pašalintų veikliąją medžiagą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistai, priešvirusiniai vaistai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai, ATC kodas: J05AR10.

Veikimo mechanizmas

Antivirusinis Kaletra aktyvumas priklauso nuo lopinaviro. Lopinaviras yra ŽIV-1 ir ŽIV-2 proteazių inhibitorius. Nuslopinus ŽIV proteazę, sutrinka *gag-pol* poliproteino skilimas ir susidaro nebrandus, neinfekcinis virusas.

Pokyčiai elektrokardiogramoje

Atrankinio, placebo ir aktyviu preparatu (moksifloksacinas 400 mg vieną kartą per parą) kontroliuojamo persikryžiuojančio tyrimo, kuriame dalyvavo 39 sveiki suaugusieji, 3-ąją parą per 12 valandų buvo paimta po 10 mėginių QTcF intervalui įvertinti. Didžiausias vidutinis (95 % viršutinė pasikliautinio intervalo riba) QTcF skirtumas, lyginant su placebo grupe, buvo 3,6 (6,3) ir 13,1(15,8), kai LPV/r dozė, atitinkamai, buvo 400/100 mg du kartus per parą arba didesnė už gydomąją – 800/200 mg du kartus per parą. Didelių lopinaviro ir ritonaviro dozių (800/200 mg du kartus per parą) sukeltas QRS intervalo pailgėjimas nuo 6 ms iki 9,5 ms sąlygoja QT pailgėjimą. Skiriant šiuos du gydymo režimus, 3-ąją parą susidarė vidutiniškai 1,5 ir 3 kartus didesnės koncentracijos, lyginant su ta pusiausvyrine koncentracija, kuri susidaro vartojant rekomenduojamas LPV/r dozes vieną arba du kartus per parą. Nei vienam asmeniui QTcF nepailgėjo ≥ 60 ms, lyginant su pradine verte, ar nepailgėjo tiek, kad viršytų galimai kliniškai reikšmingą 500 ms ribą.

To paties tyrimo 3-ąją parą lopinavirą ir ritonavirą vartojusiems asmenims stebėtas nedidelis PR intervalo pailgėjimas. Vidutinis PR intervalo trukmės pokytis, lyginant su pradine verte, svyravo nuo 11,6 ms iki 24,4 ms per 12 val. po dozės pavartojimo. Didžiausia PR intervalo trukmė buvo 286 ms., antro ar trečio laipsnio širdies blokados nebuvo stebėta (žr. 4.4 skyrių).

Antivirusinis poveikis *in vitro*

Antivirusinis lopinaviro poveikis *in vitro* laboratorinėms ir klinikinėms ŽIV padermėms tirtas atitinkamai ūmiai infekuotose limfoblastinėse ląstelėse ir periferinio kraujo limfocituose. Be žmogaus serumo, vidutinė lopinaviro IC₅₀ prieš penkias skirtingas laboratorines ŽIV-1 padermes buvo 19 nM. Be žmogaus serumo ir esant 50 % žmogaus serumo koncentracijai, vidutinė lopinaviro IC₅₀ prieš ŽIV-1_{IIIIB} MT4 ląstelėse buvo atitinkamai 17 nM ir 102 nM. Be žmogaus serumo, vidutinė lopinaviro IC₅₀ prieš kelis klinikiškus ŽIV-1 izoliatų buvo 6,5 nM.

Atsparumas

In vitro atsparumo selekcija

In vitro buvo atrinkti ŽIV-1 izoliatų, kurių jautrumas lopinavirui buvo sumažėjęs. ŽIV-1 pasažo *in vitro* metu kartu su vienu lopinaviru ir su lopinaviru bei ritonaviru koncentracijų santykis atitiko plazmos koncentracijų, kurios susidaro vartojant Kaletra, santykį. Genotipinė ir fenotipinė virusų, selekcionuotų šiais pasėliais, analizė rodo, kad ritonaviras, esant tokiam koncentracijų santykiui, neturėjo reikšmingos įtakos lopinavirui atsparių virusų selekcijai. Nustatytas *in vitro* fenotipinis kryžminis atsparumas tarp lopinaviro ir kitų proteazės inhibitorių rodo, kad sumažėjęs jautrumas lopinavirui glaudžiai koreliuoja su sumažėjusiu jautrumu ritonavirui, indinavirui, bet nekoreliuoja su sumažėjusiu jautrumu amprenavirui, sakvinavirui ir nelfinavirui.

Anksčiau ARV negydytų pacientų atsparumo analizė

Klinikinių tyrimų, atliktų su ribotu izoliatų skaičiumi, metu atsparumas lopinavirui nebuvo stebėtas tarp anksčiau negydytų pacientų, kurie nebuvo atsparūs proteazių inhibitoriams tyrimo pradžioje. Žr. toliau pateiktą klinikinių tyrimų aprašymą.

PI gydytų pacientų atsparumo analizė

Atrenkant pacientus, atsparius lopinavirui, kuriems ankstesnis gydymas proteazių inhibitoriais buvo nesėkmingas, šis atsparumas buvo apibūdinamas analizuojant išilginius izoliatų iš 19 proteazių inhibitoriais gydytų asmenų 2 II fazės ir viename III fazės tyrime, kuriems buvo nepilnai nuslopinti virusai arba virusai išliko po pradinio atsako į gydymą Kaletra ir kurių *in vitro* atsparumas laipsniškai didėjo nuo pradinio virusų lygio iki jų išlikimo (apibrėžiama, kaip naujų mutacijų atsiradimas arba fenotipinio imlumo lopinavirui pasikeitimas 2 kartus). Laipsniškas atsparumo didėjimas dažniausiai buvo stebimas asmenims, kurių pradiniuose izoliatuose buvo keletas

su proteazių inhibitoriais susijusių mutacijų, bet imlumas lopinavirui pradinio vertinimo metu buvo sumažėjęs < 40 kartų. Dažniausiai atsirado V82A, I54V ir M46I mutacijos. Taip pat buvo stebimos mutacijų L33F, I50V ir V32I kombinacijos su I47V/A. Su 19 izoliatų buvo gautas IC₅₀ padidėjimas 4,3 karto, lyginant su pradiniais izoliatais (nuo 6,2 iki 43 kartų, lyginant su laukinio tipo virusais).

Genotipas koreliuoja su virusų, selekcionuotų kitų proteazės inhibitorių, sumažėjusiu fenotipiniu jautrumu lopinavirui. Tirtas priešvirusinis lopinaviro aktyvumas *in vitro* prieš 112 klinikinių izoliatų, gautų iš pacientų, kuriems gydymas vienu ar daugiau proteazės inhibitoriumi buvo neefektyvus. Šio tyrimo metu nustatyta ŽIV proteazės mutacijų, susijusių su sumažėjusiu *in vitro* jautrumu lopinavirui: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ir L90M. Lopinaviro EC₅₀ mediana prieš izoliatus su 0-3, 4-5, 6-7 ir 8-10 mutacijomis, kai amino rūgščių seka tokia, kaip nurodyta aukščiau, buvo atitinkamai 0,8, 2,7, 13,5 ir 44,0 kartų didesnė negu EC₅₀ prieš laukinį ŽIV tipą. Visi 16 virusų, kurių jautrumas buvo pakitęs > 20 kartų, turėjo mutacijas 10, 54, 63 plus 82 ir(ar) 84 pozicijose. Be to, jie turėjo 3 mutacijų medianą 20, 24, 46, 53, 71 ir 90 amino rūgščių pozicijose. Be anksčiau aprašytų mutacijų išlikusiuose izoliatuose su sumažėjusiu imlumu lopinavirui, gautuose iš proteazių inhibitoriais gydytų pacientų, gydytų Kaletra, buvo stebimos V32I ir I47A mutacijos, ir I47A bei L76V mutacijos, stebėtos išlikusiuose izoliatuose su sumažėjusiu imlumu lopinavirui, pacientams, kurie buvo gydomi Kaletra.

Išvados dėl tam tikrų mutacijų ar mutacijų nuokrypių patikimumo gali keistis atsiradus papildomiems duomenims, todėl, analizuojant atsparumo tyrimų rezultatus, visada rekomenduojama peržiūrėti naujausius duomenis sistemoje.

Priešvirusinis Kaletra aktyvumas pacientams, kuriems proteazės inhibitoriai buvo neefektyvūs

Klinikinė sumažėjusio jautrumo lopinavirui *in vitro* reikšmė buvo tirta 56 pacientams, kuriems ankstesnis gydymas keliais proteazės inhibitoriais buvo neefektyvus, vertinant virusologinį atsaką į gydymą Kaletra, ir atsižvelgiant į pradinį viruso genotipą bei fenotipą. Lopinaviro EC₅₀ prieš 56 pradinius viruso izoliatus buvo 0,6-96 kartus didesnė negu EC₅₀ prieš natūralaus ŽIV tipą. Po 48 gydymo Kaletra, efavirenzū ir nukleozidiniu atgalinės transkriptazės inhibitoriumi savaičių plazmos ŽIV RNR ≤ 400 kopijų/ml nustatyta 93% (25/27), 73% (11/15) ir 25% (2/8) pacientų, kurių pradinis sumažėjęs jautrumas lopinavirui buvo atitinkamai < 10 kartų, 10-40 kartų ir > 40 kartų. Be to, virusologinis atsakas stebėtas 91% (21/23), 71% (15/21) ir 33% (2/6) pacientų su 0-5, 6-7 ir 8-10 aukščiau minėtomis ŽIV proteazės mutacijomis, susijusiomis su sumažėjusiu lopinaviro jautrumu *in vitro*. Kadangi šie pacientai anksčiau nebuvo gydyti Kaletra ar efavirenzū, dalis atsako galėjo priklausyti priešvirusiniam efavirenzū aktyvumui, ypač asmenims, infekuotiems labai atspariais lopinavirui virusais. Šiame tyrime nebuvo kontrolinės pacientų, negydytų Kaletra, grupės.

Kryžminis atsparumas

Kitų proteazės inhibitorių veikimas prieš izoliatus, kurie pacientams, anksčiau gydytiems proteazių inhibitoriais, po gydymo Kaletra palapsniui tapo atsparūs lopinavirui.: Kaletra 3-jų II fazės ir vieno III fazės tyrimų, atliktų su proteazių inhibitoriais gydytais pacientais, metu kryžminio atsparumo kitiems proteazių inhibitoriams buvimas buvo tiriamas 18-oje išlikusių izoliatų, kuriuose pasireiškė atsparumo lopinavirui vystymasis. Vidutinis šių 18 izoliatų lopinaviro IC₅₀ padidėjimas nuo pradinio lygio iki virusų išlikimo lygio buvo atitinkamai nuo 6,9 iki 63 kartų, lyginant su ŽIV veikiančiais vaistais negydytais virusais. Apskritai, išlikusiuose izoliatuose reikšmingas kryžminis atsparumas indinavirui, sakvinavirui ir atazanavirui išliko (jei pradinio įvertinimo metu buvo kryžminis atsparumas) arba atsirado. Buvo stebimas nedidelis amprenaviro aktyvumo sumažėjimas, pradinuose ir išlikusiuose izoliatuose IC₅₀ vidutiniškai padidėjo atitinkamai nuo 3,7 iki 8 kartų. Izoliatai liko imlūs tipranavirui, vidutinis IC₅₀ padidėjimas pradinuose ir išlikusiuose izoliatuose buvo atitinkamai nuo 1,9 iki 1,8 karto, lyginant su ŽIV veikiančiais vaistais negydytais virusais. Papildomą informaciją apie tipranaviro vartojimą, įskaitant genotipinius atsako prognostinius požymius, gydant lopinavirui atsparią ŽIV-1 infekciją, skaitykite Aptivus preparato charakteristikų santraukoje.

Klinikiniai rezultatai

Kaletra (kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais) poveikis biologiniams žymenims (plazmos ŽIV RNR kiekiui ir CD4+ T ląstelių skaičiui) buvo tirtas kontroliuojamų Kaletra tyrimų metu, kurie truko 48-360 savaičių.

Suaugusiesiems

Pacientams, anksčiau negavusiems antiretrovirusinio gydymo

M98-863 buvo randomizuotas, dvigubai aklas 653 antiretrovirusiniais vaistais negydytų pacientų tyrimas, lyginantis Kaletra (400/100 mg du kartus per parą) su nelfinaviru (750 mg tris kartus per parą) kartu su stavudinu ir lamivudinu. Vidutinis CD4+ T-ląstelių skaičius tyrimo pradžioje buvo 259 ląstelių/mm³ (ribos: nuo 2 iki 949 ląstelių/mm³), o vidutinis plazmos ŽIV-1 RNR tyrimo pradžioje buvo 4,9 log₁₀ kopijų/ml (ribos: nuo 2,6 iki 6,8 log₁₀ kopijų/ml).

1 lentelė

M98-863 tyrimo rezultatai 48 savaitę		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml*	75%	63%
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml*†	67%	52%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	207	195

* ITT analizėje buvo pacientai, kurių duomenų trūko ir jie buvo vertinami, kaip negavę virusologinio atsako

† p<0,001

Šimtas trylika nelfinaviru gydytų pacientų ir 74 lopinaviru/ritonaviru gydytų pacientų ŽIV RNR buvo daugiau nei 400 kopijų/ml 24-96 gydymo savaitėmis. Iš jų 96 gydytiems nelfinaviru ir 51 lopinaviru/ritonaviru paimti izoliatai rezistentiškumo tyrimams. Rezistentiškumas nelfinavirui apibrėžiamas kaip D30N ir L90 mutacijų buvimas proteazėse, jis stebėtas 41/96 (43%) pacientų. Rezistentiškumas lopinavirui apibrėžiamas kaip bet kokių pirminių ar aktyvių mutacijų buvimas proteazėse (žr. aukščiau), jos stebėtos 0/51 (0%) pacientų. Rezistentiškumo trūkumas lopinavirui buvo patvirtintas ir fenotipo tyrimais.

M05-730 buvo randomizuotas, atviras daugiacentrinis palyginamasis tyrimas, kurio metu buvo tiriami 664 anksčiau negavę antiretrovirusinio gydymo pacientai, kuriems skirta Kaletra 800/200mg vieną kartą per parą su tenofoviru DF ir emtricitabinu arba Kaletra 400/100 mg du kartus per parą su tenofoviru DF ir emtricitabinu. Pateikta farmakokinetinė sąveika tarp Kaletra ir tenofoviro (žr. 4.5 skyrių), šio tyrimo rezultatai nebūtinai griežtai atitinka, kai yra skiriami kiti Kaletra dozavimo režimai. Pacientai buvo atsitiktinai parinkti, santykiu 1:1, tie kas gavo 800/200 mg dozę vieną kartą per parą (n= 333) ar Kaletra 400/100 mg du kartus per parą (n= 331). Smulkesnis padalinimas kiekvienoje grupėje buvo 1:1 (tabletės ar minkštos kapsulės). Pacientams buvo skirtos tabletės arba minkštos kapsulės 8 savaites, po to, iki tyrimo pabaigos, visiems likusiems tyrime pacientams skirtos tabletės vieną kartą arba du kartus per parą. Pacientams skirta 200 mg emtricitabino vieną kartą per parą ir 300 mg tenofoviro DF vieną kartą per parą (atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio). Protokolo nustatytas dozavimas vieną kartą per parą lyginant su dviem kartais per parą nebuvo prastesnis, jei patikimumo indeksas buvo 95% intervale, proporcingas tiriamiesiems, kuriems buvo atsakas (vieną kartą per parą minus du kartus per parą) išskyrus -12% 48 savaitę. Vidutinis tyrime dalyvavusių pacientų amžius buvo 39 metai (nuo 19 iki 71); 75% baltosios rasės ir 78% vyrai. Pradiniame taške CD4+T ląstelių skaičius buvo 216 ląstelių/mm³ (svyravimas nuo 20 iki 775 ląstelių/mm³) ir plazmos ŽIV-1 DNR buvo 5,0 log₁₀ kopijos/ml (svyravimas nuo 1,7 iki 7,0 log₁₀ kopijų/ml).

2 lentelė

Virusologinis tiriamųjų atsakas tyrimo metu 48 ir 96 savaitė						
	48 savaitė			96 savaitė		
	QD	BID	Skirtumas [95% CI]	QD	BID	Skirtumas [95% CI]
<u>NC= Nesėkmė</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>Stebėti duomenys</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]
Vidutinis CD4+ T-ląstelių skaičiaus padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	186	198		238	254	

Per 96 savaitę buvo atlikti genotipo tyrimai 25 pacientams iš QD grupės ir 26 iš BID grupės, kurių virusologinis atsakas nebuvo pilnas. QD grupėje nebuvo nustatyta atsparumo lopinavirui, o BID grupėje 1 pacientas, kuris turėjo ryškų atsparumą proteazių inhibitoriams tyrimo pradžioje, tyrimo metu parodė atsparumą ir lopinavirui.

Nepertraukiamas virusologinis atsakas į Kaletra (kartu su nukleozidiniai/nukleotidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais) taip pat stebėtas nedidelės apimties II fazės 360 savaičių tyrimo (M97-720) metu. Atliekant tyrimą, šimtas pacientų nuo pradžios buvo gydomi Kaletra (įskaitant 51 pacientą, gavusį po 400/100 mg du kartus per parą ir 49 pacientus, kurie gavo po 200/100 mg du kartus per parą arba po 400/200 mg du kartus per parą). Atliekant atvirą Kaletra tyrimą, visiems pacientams dozė pakeista į 400/100 mg du kartus per parą, nuo 48 iki 72 savaitės. Trisdešimt devyni (39 %) pacientai nutraukė tyrimą, įskaitant 16 (16%), kurie pasitraukė iš tyrimo dėl pašalinių reiškinių, iš jų vienas susijęs su mirtimi. Šešiasdešimt vienas pacientas užbaigė tyrimą (per visą tyrimo laikotarpį 35 pacientai gavo rekomenduojamą 400/100 mg dozę du kartus per parą).

3 lentelė

M97-720 tyrimo rezultatai 360 savaitę	
	Kaletra (N=100)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml	61%
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml	59%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	501

Per 360 gydymo savaites genotipinė virusų izoliatų analizė sėkmingai atlikta 19 iš 28 pacientų, kurių ŽIV RNR buvo daugiau nei 400 kopijų/ml, ir tyrimas parodė, kad nėra pirminių ar aktyvių proteazių mutacijų (aminorūgščių 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ir 90 pozicijose) arba proteazių inhibitorių fenotipinio atsparumo.

Pacientams, anksčiau gavusiems antiretrovirusinį gydymą

M06-802 buvo randomizuotas atviras tyrimas, kurio metu 599 pacientams, kuriems gaunant priešvirusinį gydymą yra nustatomas virusas, buvo palygintas lopinaviro/ritonaviro tablečių dozės skyrimo du kartus per parą ir kartą per parą saugumas, toleravimas ir priešvirusinis aktyvumas. Pacientai anksčiau nebuvo gavę gydymo lopinaviro/ritonaviru. Jie buvo randomizuoti santykiu 1:1 ir gavo arba lopinaviro/ritonaviro 800/200mg vieną kartą per parą (n= 300), arba lopinaviro/ritonaviro 400/100mg du kartus per parą (n= 299). Pacientams buvo paskirti bent du nukleozidų/nukleotidų atgalinės transkriptazės inhibitoriai, kuriuos parinko tyrėjas. Daugiau negu pusė į tyrimą įtrauktų pacientų niekada nebuvo gavę PI ir apie 80% pacientų buvo infekuoti virusais su mažiau nei 3 PI mutacijomis. Vidutinis į tyrimą įtrauktų pacientų amžius buvo 41 metai (svyravimas tarp 21 ir 73); 51% baltaodžių ir 66% vyrų. Pradinė CD4+ vertė buvo 254 ląstelių/mm³ (svyravimas: tarp 4 ir 952 ląstelių/mm³) ir vidutinė plazmos ŽIV-1 RNR tyrimo pradžioje buvo 4,3 log₁₀ kopijos/ml (svyravimas: tarp 1,7 ir 6,6 log₁₀ kopijų/ml). Apie 85% pacientų turėjo <100,000 virusų kopijų/ml.

4 lentelė

802 tyrimo virusologinis atsakas 48 savaitę			
	QD	BID	Skirtumas [95% PI]
NC= nesėkmė	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Stebėti duomenys	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	135	122	

48 savaitę buvo atlikti genotipo atsparumo tyrimai 75 pacientams QD grupėje ir 75 BID grupėje, šių pacientų virologinis atsakas buvo nepakankamas. QD grupėje 6/75 (8%) pacientų buvo nustatytos naujos pirminės porteazių inhibitorių mutacijos (30, 32, 48, 50, 82, 84, 90 kodonų), o BID grupėje 12/77 (16%).

Vaikams

M98-940 buvo atviras geriamosios Kaletra formos 100 antiretrovirusinio gydymo negavusių (44%) ir jį gavusių (56%) vaikų tyrimas. Visi pacientai negydyti nenukleozidiniais atgalinės transkriptazės inhibitoriais. Pacientai buvo atsitiktiniu būdu atrinkti vartoti arba 230 mg lopinaviro/57,5 mg ritonaviro/m², arba 300 mg lopinaviro/75 mg ritonaviro/m². Anksčiau negydyti pacientai taip pat vartojo nukleozidinius atgalinės transkriptazės inhibitorius. Anksčiau gydyti vaikai gavo nevirapiną plius iki dviejų nukleozidinių atgalinės transkriptazės inhibitorių. Po 3 gydymo savaičių buvo vertinamas kiekvieno paciento dviejų dozavimo režimų saugumas, efektyvumas ir farmakokinetikos pobūdis. Paskui visi pacientai vartojo 300/75 mg/m² dozę. Vidutinis pacientų amžius buvo 5 metai (ribos – nuo 6 mėnesių iki 12 metų), 14 pacientų – jaunesni kaip 2 metų, o 6 pacientai – vienerių metų arba jaunesni. Vidutinis pradinis CD₄ ląstelių skaičius buvo 838 ląstelių/mm³, o vidutinis pradinis plazmos ŽIV RNR < 4,7log₁₀ kopijų/ml.

5 lentelė

M98-940 tyrimo 48 savaičių rezultatai		
	Negydyti antiretrovirusiniais vaistais (N=44)	Gydyti antiretrovirusiniais vaistais (N=56)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml	84%	75%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	404	284

KONCERT / PENTA 18 yra prospektyvinis daugiacentris atsitiktinių imčių atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinamas lopinaviro / ritonaviro 100 mg/25 mg tablečių, kaip kombinuoto antiretrovirusinio gydymo dalies, virusologiskai nuslopintiems ŽIV infekuotiems vaikams (n=173), skiriamų dukart per parą lyginant su skiriamomis kartą per parą, dozuojant pagal svorį, farmakokinetinis profilis, veiksmingumas ir saugumas. Vaikų tinkamumo kriterijai buvo šie: amžius < 18 metų, svoris ≥15 kg, gaunantys antiretrovirusinį gydymą lopinaviru / ritonaviru, ŽIV-1 ribonukleino rūgštis (RNR) <50 kopijų/ml mažiausiai 24 savaites ir sugebėjimas praryti tabletes. 48 savaitę du kartus per parą vartojamo lopinaviro / ritonaviro 100 mg/25 mg veiksmingumas ir saugumas vaikams atitiko ankstesniuose tyrimuose su suaugusiais pacientais ir su vaikais, vartojusiais lopinavirą / ritonavirą du kartus per parą, gautus veiksmingumo ir saugumo duomenis. Pacientų, kuriems buvo patvirtintas >50 kopijų/ml virusų išlikimas per 48 stebėjimo savaites, procentas buvo didesnis tarp vaikų, vartojusių lopinavirą / ritonavirą vieną kartą per parą (12 %), negu tarp pacientų, vartojusių du kartus per parą (8 %, p=0,19), pagrindinai dėl mažesnio režimo laikymosi vieną kartą per parą vartojusių grupėje. Palankesni veiksmingumo duomenys du kartus per parą vartojusių grupėje priklausė ir nuo skirtingų farmakokinetikos parametrų, žymiai palankesnių taikant gydymo režimą du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tirtos sveikų suaugusiųjų savanorių ir ŽIV infekuotų pacientų lopinaviro, vartojamo kartu su ritonaviru, farmakokinetikos savybės. Esminių skirtumų tarp abiejų grupių nestebėta. Lopinavirą praktiškai visiškai metabolizuoja CYP3A. Ritonaviras slopina lopinaviro metabolizmą, todėl padidina lopinaviro koncentraciją plazmoje. Įvairių tyrimų metu Kaletra 400/100 mg vartojant du kartus per parą vidutinė pastovi lopinaviro koncentracija plazmoje buvo 15-20 kartų didesnė negu ritonaviro koncentracija ŽIV infekuotiems pacientams. Ritonaviro koncentracija plazmoje sudaro mažiau kaip 7% koncentracijos, kuri susidaro vartojant po 600 mg ritonaviro du kartus per parą. Priešvirusinė lopinaviro EC₅₀ *in vitro* yra maždaug 10 kartų mažesnė negu ritonaviro. Todėl priešvirusinis Kaletra aktyvumas priklauso nuo lopinaviro.

Absorbicija

Kartotinai skiriant Kaletra po 400/100 mg du kartus per parą 2 savaites ir neribojant valgymo, vidutinė ± SN lopinaviro didžiausia 12,3 ± 5,4 µg/ml koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro praėjus maždaug 4 valandoms po pavartojimo. Vidutinė pastovi mažiausia koncentracija plazmoje prieš rytinę dozę buvo 8,1 ± 5,7 µg/ml. Lopinaviro AUC, jį skiriant kas 12 valandų, buvo vidutiniškai 113,2 ± 60,5 µg•h/ml. Absolūtus lopinaviro, suderinto su ritonaviru, biologinis įsisavinimas žmonėms nenustatytas.

Maisto poveikis išgerto vaisto absorbcijai

Skiriant Kaletra tablečių 400/100 mg vieną dozę su maistu (gausiai vartojant riebalų, 872 kcal, 56% riebalinės kilmės) ir lyginant su alkio būseną, nebuvo stebėta jokių reikšmingų C_{max} ir AUC_{inf} pokyčių. Todėl Kaletra

tabletes galima vartoti valgant arba ne valgio metu. Taip pat nustatyta, kad Kaletra tablečių farmakokinetinis nepastovumas yra mažesnis, lyginant jas su Kaletra minkštomis kapsulėmis.

Pasiskirstymas

Kai koncentracija nusistovėjusi, maždaug 98-99% lopinaviro būna susijungusio su serumo baltymais. Lopinaviras jungiasi ir su alfa-1-rūgščių glikoproteinu (ARG), ir su albuminu, tačiau jo afinitetas didesnis ARG.

Nusistovėjus koncentracijai, lopinaviras jungiasi su baltymais tokiu pat santykiu, kaip ir tuomet, kai serume yra jo koncentracija, susidaranti vartojant po 400/100 mg Kaletra du kartus per parą, ir šis jungimasis yra panašus sveikų savanorių ir ŽIV teigiamų pacientų.

Biotransformacija

Eksperimentai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis rodo, kad pirmiausiai lopinaviras metabolizuojamas oksidacijos būdu. Lopinavirą ekstensyviai metabolizuoja kepenų citochromo P450 sistema, beveik vien tik izofermentas CYP3A. Ritonaviras yra stiprus CYP3A inhibitorius, slopina lopinaviro metabolizmą, todėl didina lopinaviro koncentraciją plazmoje. Žmonių ¹⁴C-lopinaviro tyrimai parodė, kad 89% plazmos radioaktyvumo po vienkartinės 400/100 mg Kaletra dozės sudarė pradinis aktyvus junginys. Žmogaus organizme nustatyta mažiausiai 13 lopinaviro oksidacinių metabolitų. Pagrindiniai yra 4-okso ir 4-hidroksimetabolitų epimerinės poros metabolitai, kuriems būdingas priešvirusinis aktyvumas, tačiau jie sudaro labai mažą plazmos radioaktyvumo dalį. Nustatyta, kad ritonaviras indukuoja metabolizuojančius fermentus ir savo paties metabolizmą, taip pat tikėtina, kad skatina ir lopinaviro metabolizmą. Nuo kartotinių vartojamų dozių, lopinaviro koncentracija prieš dozę ilgainiui mažėja ir stabilizuojasi maždaug po 10 dienų - 2 savaites.

Eliminacija

Po 400/100 mg ¹⁴C-lopinaviro/ritonaviro dozės maždaug 10,4 ± 2,3% ir 82,6 ± 2,5% pavartotos ¹⁴C-lopinaviro dozės aptinkama atitinkamai šlapime ir išmatose. Su šlapimu ir išmatomis išsiskiria atitinkamai 2,2% ir 19,8% pavartotos dozės nepakitusio lopinaviro pavidalu. Po kartotinių dozių mažiau kaip 3% dozės nepakitusio lopinaviro pavidalu išsiskiria su šlapimu. Efektyvus (didžiausias – mažiausias) lopinaviro pusinės eliminacijos periodas per 12 val. dozavimo intervalą vidutiniškai yra 5-6 val., o tariamasis geriamojo lopinaviro klirensas (CL/F) yra 6-7 l/h.

Skiriant vieną kartą per parą: buvo ištirta Kaletra farmakokinetika skiriant vaistą ŽIV infekuotiems pacientams, kurie iki šiol nebuvo gavę antiretrovirusinio gydymo. Kaletra 800/200 mg buvo skirta kartu su 200 mg emtricitabino ir 300 mg tenofoviro DF, kaip dalis „vieną kartą per parą“ režimo. Daugkartinės Kaletra 800/200 mg vieną kartą per parą dozės 2 savaites vartojant ją be maisto (n=16) sąlygojo vidutinį ± SD lopinaviro maksimalią koncentraciją (C_{max}) 14,8 ± 3,5 µg/ml, kuri pasiekama maždaug po 6 valandų išgėrus vaisto. Vidutinė pastovi vaisto koncentracija prieš rytinę dozę buvo 5,5 ± 5,4 µg/ml. Lopinaviro AUC per 24 valandų intervalą varijavo 206,5 ± 89,7 µg·h/ml.

Lyginant BID režimą, vaistą skiriant vieną kartą per parą C_{min}/C_{trough} reikšmės sumažėja apie 50%.

Ypatingosios populiacijos

Vaikai

Jaunesnių kaip 2 metų vaikų farmakokinetikos duomenų yra mažai. Tirta tik 53 vaikų nuo 6 mėnesių iki 12 metų Kaletra geriamojo tirpalo 300/75 mg/m² du kartus per parą ir 230/57,5 mg/m², skiriamo du kartus per parą, farmakokinetika. Esant pastoviai koncentracijai, lopinaviro AUC, C_{max} ir C_{min} buvo atitinkamai 72,6 ± 31,1 µg·h/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml ir 3,4 ± 2,1 µg/ml po Kaletra geriamojo tirpalo 230/57,5 mg/m² du kartus per parą be nevirapino (n=12) bei atitinkamai 85,8 ± 36,9 µg·h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml ir 3,6 ± 3,5 µg/ml po 300/75 mg/m² du kartus per parą su nevirapinu (n=12). Vartojant 230/57,5 mg/m² du kartus per parą be

nevirapino ir 300/75 mg/m² du kartus per parą su nevirapinu, plazmoje susidarė lopinaviro koncentracija, panaši į koncentraciją, nustatytą suaugusiesiems, gaunantiems 400/100 mg du kartus per parą be nevirapino.

Lytis, rasė ir amžius

Vyresnio amžiaus asmenims Kaletra farmakokinetika netirta. Suaugusiems pacientams nestebėta nuo amžiaus ar lyties priklausomų farmakokinetikos skirtumų. Nenustatyta ir nuo rasės priklausomų farmakokinetikos skirtumų.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Atviro farmakokinetinio tyrimo metu kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais buvo gydoma 12 ŽIV infekuotų nėščių moterų, kurių nėštumas buvo mažesnis kaip 20 gestacijos savaitių. Iš pradžių, iki 30 gestacijos savaitių, jos vartojo lopinaviro / ritonaviro 400 mg/100 mg derinį (dvi tabletes po 200/50 mg) du kartus per parą kasdien. Kai gestacijos amžius pasiekė 30 savaitių, dozė buvo padidinta iki 500/125 mg (dvi 200/50 mg tabletės ir viena 100/25 mg tabletė) du kartus per parą kasdien, kol suėjo 2 savaitės po gimdymo. Lopinaviro koncentracija kraujo plazmoje buvo vertinama keturis 12 valandų trukmės laikotarpius antrojo trimestro metu (20–24 gestacijos amžiaus savaitę), trečiąjį trimestrą prieš dozės padidinimą (30 gestacijos amžiaus savaitių), trečiąjį trimestrą po dozės padidinimo (32 gestacijos amžiaus savaitę) ir suėjus 8 savaitėms po gimdymo. Dozės padidinimas nesukėlė reikšmingo lopinaviro koncentracijos padidėjimo kraujo plazmoje.

Kito atviro farmakokinetinio tyrimo metu 19 ŽIV infekuotų nėščių moterų vartojo lopinaviro / ritonaviro 400/100 mg derinį du kartus per parą kasdien kaip dalį taikomo kombinuoto antiretrovirusinio gydymo, kuris buvo pradėtas prieš pastojant ir skiriamas nėštumo metu. Kraujo mėginiai buvo imami prieš pradėdant gydymą ir 12 valandų intervalais per visą gydymo kursą II ir III trimestro metu, gimdant ir 4-6 savaites po gimdymo (moterims, kurioms buvo tęsiamas gydymas po gimdymo), siekiant atlikti bendro ir nesujungto lopinaviro koncentracijos kraujo plazmoje analizę.

Farmakokinetiniai duomenys, gauti iš ŽIV-1 infekuotų nėščių moterų, vartojusių lopinaviro / ritonaviro 400/100 mg tabletes du kartus per parą kasdien, pateikti 6 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

6 lentelė

Lopinaviro koncentracijos ŽIV infekuotų moterų organizme stabilios koncentracijos vidurkio (%CV) farmakokinetiniai parametrai			
Farmakokinetinis parametras	II trimestras n = 17*	III trimestras n = 23	Pogimdyminis laikotarpis n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{prieš dozę} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 C _{max}			
** n = 16 C _{prieš dozę}			

Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kuriems yra inkstų nepakankamumas, Kaletra farmakokinetika netirta. Lopinaviro inkstų klirensas yra nereikšmingas, todėl nesitikima, kad bendras organizmo klirensas sumažėtų pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas.

Kepenų nepakankamumas

Kartotinių dozių tyrime, kuriame lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg skiriamas 2 kartus per parą, buvo palyginti lopinaviro vidutiniai įsotavimo farmakokinetiniai parametrai ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, bei ŽIV infekuotiems pacientams su normalia kepenų funkcija.

Buvo pastebėtas ribotas suminės (bendros) lopinaviro koncentracijos padidėjimas vidutiniškai 30 %, kuris, tikėtina, nėra kliniškai svarbus (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo graužikams ir šunims tyrimais nustatyta, kad pagrindiniai organai taikiniai yra kepenys, inkstai, skydliaukė, blužnis ir cirkuliuojantys raudonieji kraujo kūneliai. Nustatytas kepenų ląstelių paburkimas su židinine degeneracija. Nors ekspozicija, dėl kurios atsirado šių pokyčių, buvo panaši ar mažesnė negu klinikinė žmonių ekspozicija, dozės gyvūnams buvo maždaug 6 kartus didesnės už rekomenduojamas klinikinės dozes. Neryški inkstų kanalėlių degeneracija nustatyta pelėms, kurių ekspozicija buvo mažiausiai du kartus didesnė už rekomenduojamą žmogui. Žiurkių ir šunų inkstai nebuvo pažeisti. Dėl sumažėjusio tiroksino kiekio išsiskyrė daugiau TSH ir pasireiškė žiurkių folikulinių skydliaukės ląstelių hipertrofija. Šie pokyčiai išnyko nutraukus veikliosios medžiagos vartojimą, jų nestebėta pelėms ir šunims. Coombs neigiama anizocitozė ir poikilocitozė nustatyta žiurkėms, bet nenustatyta pelėms ir šunims. Padidėjusi blužnis su histiocitoze stebėta žiurkėms, bet šių pokyčių nebuvo kitų rūšių gyvūnams. Serumo cholesterolio kiekis padidėjo graužikams, bet nepadidėjo šunims, o trigliceridų padaugėjo tik pelėms.

Tiriant *in vitro*, 30 % klonuotų žmogaus širdies kalio kanalų (HERG) buvo slopinama naudojant didžiausią lopinaviro/ritonaviro koncentraciją, 7 kartus didesnę už bendrąją lopinaviro ekspoziciją ir 15 kartų didesnę už didžiausią koncentraciją plazmoje, susidariusią žmogui po didžiausios rekomenduojamos gydymosi dozės. Priešingai, panaši lopinaviro/ritonaviro koncentracija nevelino triušių širdies Purkinje skaidulų repoliarizacijos. Mažesnė lopinaviro/ritonaviro koncentracija reikšmingai neslopino kalio (HERG) srovės. Žiurkėms pasiskirstymo audiniuose tyrimai nerodo, kad daug aktyvaus junginio kauptųsi širdyje; 72 val. AUC širdyje sudarė maždaug 50 % plazmoje nustatytos AUC. Todėl galima manyti, kad lopinaviro koncentracija širdyje nebus žymiai didesnė negu plazmoje.

Šunų elektrokardiogramoje stebėtos ryškios U bangos, susijusios su pailgėjusiu PR intervalu ir bradikardija. Manoma, kad šiuos pokyčius gali sukelti elektrolitų sutrikimai.

Klinikinė šių ikiklinikinių duomenų reikšmė nežinoma, tačiau negalima atmesti šio preparato galimo poveikio žmogaus širdžiai (taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Žiurkių patelėms, gavusioms patelei toksiškas dozes, stebėtas embriofetotoksinis poveikis (abortai, sumažėjęs vaisių gyvybingumas, sumažėjęs vaisių kūno svoris, padažnėję skeleto pokyčiai) ir ponatalinės raidos toksiškumas (sumažėjęs palikuonių išgyvenamumas). Sisteminė lopinaviro/ritonaviro ekspozicija, skiriant patelei ir vaisiaus raidai toksiškas dozes, buvo mažesnė negu tikėtina gydomoji ekspozicija žmogui.

Ilgalaikiai pelių lopinaviro/ritonaviro kancerogeniškumo tyrimai atskleidė negenotoksinį, kepenų navikų mitogeninės indukcijos poveikį, kuris, manoma, mažai reikšmingas žmogui.

Žiurkių kancerogeniškumo tyrimai neparodė jokio tumorogeninio poveikio. Nustatyta, kad lopinaviras/ritonaviras neveikia mutageniškai ar klastogeniškai atliekant seriją tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, iš jų Ames bakterijų atgalinės mutacijos testą, pelių limfomos testą, pelių mikrobranduolių testą ir chromosomų aberacijos testą žmogaus limfocituose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kopovidonas
Sorbitano lauratas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas
Makrogolis 400 (polietilenglikolis 400)
Hidroksipropilceliuliozė
Talkas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Makrogolis 3350 (polietilenglikolis 3350)
Raudonasis geležies oksidas E172
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Buteliukas: 4 metai.
Lizdinė plokštelė: 3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai, uždaryti propileno dangteliais. Viename buteliuke yra 120 tablečių.

Galimos dviejų dydžių pakuotės:

- 1 buteliukas (120 tablečių);
- sudėtinė pakuotė, kurioje yra 360 (3 buteliukai po 120 tablečių) plėvele dengtų tablečių.

Lizdinės plokštelės – polivinilo chlorido (PVC) lizdinės plokštelės su fluoropolimero folijos nugarėle.

Galimos dviejų dydžių pakuotės:

- dėžutė, kurioje yra 120 plėvele dengtų tablečių
- sudėtinė pakuotė, kurioje yra 120 plėvele dengtų tablečių (3 dėžutės po 40 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. kovo 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2011 m. kovo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra 100 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lopinaviro (*lopinavirum*) kartu su 25 mg ritonaviro (*ritonavirum*) farmakokinetikai sustiprinti.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Šviesiai rausva su įspaudais [„Abbott“ logotipu] ir „AC“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kaletra, kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, skiriamas žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) infekuotiems vyresniems kaip 2 metų vaikams, paaugliams ir suaugusiems gydyti.

Kaletra skyrimas ŽIV-1 infekuotiems ir proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams turi būti pagrįstas individualiu viruso atsparumo tyrimu ir paciento gydymo anamneze (žr. 4.4 ir 5.1) skyrius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kaletra gali skirti tik gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Kaletra tabletes reikia nuryti sveikas, jų nekramtyti, nelaužyti ir netraiškyti.

Dozavimas

Suaugusiems ir paaugliams

Rekomenduojama standartinė Kaletra tablečių dozė yra 400/100mg (dvi 200/50 mg) tabletės du kartus per parą valgant arba ne valgio metu. Suaugusiems pacientams, tais atvejais kai reikalinga skirti vienkartinę paros dozę, galima skirti Kaletra 800/200 mg (keturias 200/50 mg tabletes) vieną kartą per parą valgant ar ne valgio metu. Vienkartinė paros dozė turi būti skiriama tik tiems pacientams, kurie turi labai mažai su proteazių inhibitoriais (PI) susijusių mutacijų (t.y. mažiau kaip 3 mutacijos, atitinkančios klinikinio tyrimo rezultatus, informacija apie populiaciją pilnai pateikiama 5.1 skyriuje). Taip pat, visada reikia atsižvelgti į mažesnio virologinio slopinimo (žr. 5.1 skyrių) ir didesnės viduriavimo tikimybės (žr. 4.8 skyrių) riziką, lyginant su rekomenduojamu standartiniu dozavimu du kartus per parą. Pacientams, kuriems sunku ryti, galima skirti geriamojo tirpalo. Apie dozavimą skaitykite Kaletra geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija (2 metų ir vyresni)

Suaugusiems skirtą Kaletra tablečių dozę (400/100 mg du kartus per parą) gali vartoti vaikai, sveriantys 40 kg ir daugiau, arba vaikai, kurių kūno paviršiaus plotas (KPP)* yra didesnis už 1,4 m². Dozavimo rekomendacijos vaikams, kurie sveria mažiau, kaip 40 kg arba jų KPP yra 0,5-1,4 m², bet gali ryti tabletes, pateiktos žemiau. Apie dozavimą vaikams, kurie negali ryti tablečių, skaitykite Kaletra geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santraukoje. Remiantis dabartiniais duomenimis, vaikams Kaletra vartoti vieną kartą per parą negalima (žr. 5.1 skyrių).

Prieš paskiriant Kaletra 100/25 mg tabletes, reikia įvertinti, ar mažas vaikas gali nuryti nesmulkintas tabletes. Jei vaikas negali laisvai nuryti Kaletra tabletes, jam turi būti skiriamas Kaletra geriamasis tirpalas.

Žemiau esančioje lentelėje nurodyta, kaip dozuoti Kaletra 100/25 mg tabletes, atsižvelgiant į kūno svorį ir KPP.

Dozavimo rekomendacijos vaikams, kai kartu nevartojama efavireno ar nevirapino*		
Svoris (kg)	Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojamas 100/25 mg tablečių skaičius du kartus per parą
Nuo 15 iki 25	Nuo ≥ 0,5 iki < 0,9	2 tabletės (200/50 mg)
Nuo > 25 iki 35	Nuo ≥ 0,9 iki < 1,4	3 tabletės (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletės (400/100 mg)

*dozavimo pagal svorį rekomendacijos paremtos ribotais duomenimis

Jei patogiau pacientams, galima vartoti vien tik Kaletra 200/50 mg tabletes arba tam, kad būtų gauta rekomenduojama dozė, jas vartoti kartu su Kaletra 100/25 mg tabletėmis.

*Kūno paviršiaus plotą galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

$$KPP (m^2) = \sqrt{(\text{ūgis (cm)} \times \text{kūno svoris (kg)}) / 3600}$$

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams

Kaletra saugumas ir efektyvumas skiriant jaunesniems kaip 2 metų vaikams nėra ištirtas. Šiuo metu turimi duomenys yra pateikti 5.2 skyriuje, tačiau vartojimo rekomendacijų nėra nustatyta.

Kartu vartojami vaistai: efavirenas ar nevirapinas

Žemiau esančioje lentelėje nurodyta, kaip vaikams dozuoti Kaletra 100/25 mg tabletes, atsižvelgiant į KPP, kai kartu vartojama efavireno ar nevirapino.

Dozavimo rekomendacijos vaikams, kai kartu vartojama Efavireno ar nevirapino	
Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojamas 100/25 mg tablečių skaičius du kartus per parą
Nuo ≥ 0,5 iki < 0,8	2 tabletės (200/50 mg)
Nuo ≥ 0,8 iki < 1,2	3 tabletės (300/75 mg)
Nuo ≥ 1,2 iki < 1,4	4 tabletės (400/100 mg)
≥ 1,4	5 tabletės (500/125 mg)

Jei patogiau pacientams, galima vartoti vien tik Kaletra 200/50 mg tabletes arba tam, kad būtų gauta rekomenduojama dozė, jas vartoti kartu su Kaletra 100/25 mg tabletėmis.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikus ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas buvo stebimas vidutiniškai 30% lopinaviro kiekio padidėjimas, kuris, tikėtina, nėra kliniškai svarbus (žr. 5.2 skyrių). Nėra duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Šiems pacientams negalima skirti Kaletra (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi Kadangi lopinaviro ir ritonaviro inkstų klirensas yra nežymus, jų koncentracijos padidėjimo kraujo plazmoje nesitikima pacientams su sutrikusia inkstų funkcija. Lopinaviras ir ritonaviras yra gerai surišantys baltymus, todėl mažai tikėtina, kad jie gali būti pašalinti atliekant peritoninę dializę ar hemodializę.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

- Lopinaviro / ritonaviro vartojant nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu dozės koreguoti nereikia.
- Kadangi trūksta farmakokinetinių ir klinikinių duomenų, nėščioms moterims lopinaviro / ritonaviro vartoti kartą per parą nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Kaletra tabletės yra vartojamos per burną, tabletę reikia nuryti visą, nekramtant, nelaužant ir netraiškant. Kaletra tabletės gali būti vartojamos su maistu arba be jo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas.

Kaletra sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, kurie abu yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai. Kaletra negalima vartoti kartu su vaistais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje gali sukelti sunkius ir(ar) gyvybei gresiančius reiškinius. Šie vaistiniai preparatai išvardyti toliau

Vaistinio preparato grupė	Vaistinio preparato pavadinimas	Pagrindimas
Padidėja kartu vartojamo vaistinio preparato kiekis		
Alfa ₁ adrenoreceptorių antagonistas	Alfuzozinas	Padidėjusi alfuzozino koncentracija plazmoje gali sukelti sunkią hipotenziją. Kartu skirti alfuzozino negalima (žr. 4.5 skyrių).
Antiangininiai vaistiniai preparatai	Ranolazinas	Padidėjusi ranolazino koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
Antiaritminiai vaistiniai preparatai	Amjodaronas, dronedaronas	Plazmoje padidėja amjodarono ir dronedarono koncentracija. Tuo būdu padidėja aritmijų ar kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).

Antibiotikas	Fuzido rūgštis	Plazmoje padidėja fuzido rūgšties koncentracija. Negalima kartu skirti fuzido rūgšties esant odos infekcijoms (žr. 4.5 skyrių).
Vaistai nuo vėžio	Neratinibas	Padidėjusi neratinibo koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. skyrių 4.5).
	Venetoklaksas	Padidėjusi venetoklakso koncentracija plazmoje. Padidėjusi navikų lizės sindromo rizika vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazės metu (žr. 4.5 skyrių).
Vaistai nuo podagros	Kolchicinas	Padidėjusi kolchicino koncentracija plazmoje. Galimos sunkios ir / ar gyvybei pavojingos reakcijos pacientams, kuriems yra inkstų ir / ar kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
Antihistamininiai vaistiniai preparatai	Astemizolas, terfenadinas	Plazmoje padidėja astemizolo ir terfenadino koncentracijos. Tuo būdu padidėja sunkių aritmijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Antipsichoziniai vaistiniai preparatai / neuroleptikai	Lurazidonas	Padidėjusi lurazidono koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
	Pimozidas	Plazmoje padidėja pimozido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių hematologinių sutrikimų ar kitų sunkių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šia veikliąja medžiaga, pavojus (žr. 4.5 skyrių).
	Kvetiapinas	Padidėja kvetiapino koncentracija plazmoje, tai gali sukelti komą. Vartoti kartu su kvetiapinu negalima (žr. 4.5 skyrių).
Skalsių alkaloidai	Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Skalsių alkaloidų koncentracijos padidėjimas plazmoje gali sukelti ūmų apsinuodijimą skalsių alkaloidais, įskaitant kraujagyslių spazmą ir išemiją (žr. 4.5 skyrių).
Medžiaga, veikianti virškinimo trakto judrumą	Cisapridas	Plazmoje padidėja cisaprido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių aritmijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Hepatito C virusą tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai	Elbasviras / grazopreviras	Alanino transaminazės (ALT) kiekio padidėjimo rizika (žr. 4.5 skyrių).
	Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras su arba be dasabuviro	Padidėjusi paritaprevito koncentracija plazmoje; kartu alanino transaminazės (ALT) kiekio padidėjimo rizika (žr. 4.5 skyrių).
Lipidų kiekį keičiantys vaistai		
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai	Lovastatinas, simvastatinas	Padidėjusi lovastatino ir simvastatino koncentracijai plazmoje; tuo būdu padidėja miopatijos, įskaitant rbdomiolizę, pavojus (žr. 4.5 skyrių).

Mikrosominis trigliceridus pernešančio baltymo (MTPB) inhibitorius	Lomitapidas	Padidėja lomitapido koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).
Fosfodiesterazės (PDE5) inhibitoriai	Avanafilis	Padidėja avanafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).
	Sildenafilis	Negalima kartu skirti tiksliai gydant plautinę arterinę hipertenziją (PAH). Padidėja sildenafilio koncentracija plazmoje. Tuo būdu padidėja su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių (įskaitant hipotenziją ir apalpimą) galimybė. Žr. 4.4 skyrių ir 4.5 skyrių apie sildenafilio vartojimą kartu pacientams, kuriems yra erekcijos sutrikimų.
	Vardenafilis	Padidėja vardenafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose).
Raminamieji / migdantieji vaistiniai preparatai	Per burną vartojami midazolamas, triazolamas	Padidėja per burną vartojamų midazolamo ir triazolamo koncentracijos plazmoje. Tuo būdu padidėja per stipraus raminamojo poveikio ir kvėpavimo slopinimo, susijusių su minėtomis medžiagomis, pavojus. Apie įspėjimus parenteraliai vartojant midazolamą žr. 4.5 skyriuje.
Lopinaviro / ritonaviro kiekis plazmoje sumažėja		
Augaliniai preparatai	Jonažolė	Vartojant augalinius preparatus, kuriuose yra jonažolių (<i>Hypericum perforatum</i>) yra pavojus, kad sumažės lopinaviro ir ritonaviro koncentracijos plazmoje ir jų klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, sergantys kitomis ligomis

Kepenų sutrikimas

Kaletra saugumas ir efektyvumas nenustatytas pacientams, sergantiems sunkia kepenų liga. Jo negalima skirti, kai yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių). Sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Kai kartu skiriamas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, žr. atitinkamą informaciją apie šiuos vaistus.

Pacientams, kurių kepenų funkcija jau buvo sutrikusi, taip pat sergantiems lėtiniu hepatitu, vartojant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, dažniau sutrinka kepenų funkcija, todėl juos reikia stebėti pagal standartinius reikalavimus. Jei jiems pablogėja kepenų liga, gydymą šiuo vaistu reikia nutraukti laikinai ar visam laikui. Buvo gauta pranešimų, jog pacientams su ŽIV-1 mono-infekcija ir pacientams, kuriems, po buvusio kontakto, pradedamas profilaktinis gydymas lopinaviru / ritonaviru ir kitais antiretrovirusiniais vaistais, jau per pirmas 7 dienas padidėja transaminazių kiekis su ar be bilirubino kiekio padidėjimu. Kai kuriais atvejais kepenų funkcijos sutrikimas buvo sunkus.

Prieš pradėdant gydymą lopinaviru / ritonaviru reikia atlikti visus reikiamus laboratorinius tyrimus, ir viso gydymo metu būtinas atidus stebėjimas.

Inkstų sutrikimas

Kadangi lopinaviro ir ritonaviro inkstų klirensas yra nereikšmingas, todėl nesitikima, kad pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, padidės šių vaistų koncentracija plazmoje. Lopinaviras ir ritonaviras labai gerai jungiasi su baltymais, todėl mažai tikėtina, kad jų reikšmingai pasišalintų hemodializės ar peritoninės dializės metu.

Hemofilija

Yra duomenų apie padidėjusį kraujavimą, taip pat spontanines odos hematomas ir hemartrozes pacientams, sergantiems A bei B tipo hemofilija ir gydytiems proteazės inhibitoriais. Kai kuriems iš jų buvo papildomai skiriamas VIII faktorius. Daugiau kaip pusei šių asmenų buvo tęsiamas ar atnaujintas nutrauktas gydymas proteazės inhibitoriais. Nustatytas priežastinis ryšys, nors veikimo mechanizmas neišaiškintas. Todėl hemofilija sergantys pacientai turi žinoti apie didesnę kraujavimo galimybę.

Pankreatitas

Kaletra vartojantiems pacientams, taip pat tiems, kuriems atsirado hipertrigliceridemija, pasitaikė pankreatito atvejų. Dažniausiai tokiems pacientams anksčiau yra buvęs pankreatitas ir (ar) jie kartu buvo gydomi kitais vaistais, susijusiais su pankreatitu. Ryškiai padidėjęs trigliceridų kiekis yra pankreatito rizikos veiksnys. Pacientams, kuriems yra pažengusi ŽIV liga, yra didesnis pavojus, kad gali padidėti trigliceridų kiekis ir išsivystyti pankreatitas.

Pankreatitą reikia įtarti atsiradus jam būdingų klinikinių požymių (pykinimui, vėmimui, pilvo skausmui) ar laboratorinių rodiklių pokyčiams (pvz., padidėjus serumo lipazės ar amilazės aktyvumui). Pacientus, kuriems atsiranda šių požymių, reikia ištirti, ir jeigu pankreatito diagnozė patvirtinama, gydymą Kaletra nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso [*Graves*] liga ir autoimuninis hepatitas), atsirandančius imuniteto atsistatymo fone, nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose varijuoja, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo paskyrimo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), jos atvejų aprašyta ypač pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

PR intervalo pailgėjimas

Nustatyta, kad lopinaviras ir ritonaviras kai kuriems suaugusiems sveikiems asmenims sukelia nedidelį besimptomį PR intervalo pailgėjimą. Retai registruota 2-ojo ar 3-ojo laipsnio atroventrikulinės blokados atvejų lopinaviru ir ritonaviru gydytiems pacientams, kurie jau sirgo struktūrine širdies liga arba kuriems buvo laidžiosios sistemos sutrikimų, arba kurie vartojo PR intervalą ilginančių vaistų (pvz., verapamilio ar atazanaviro). Šiems pacientams Kaletra reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Sąveika su kitais vaistais

Kaletra sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, abu jie yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai. Tikėtina, kad Kaletra gali padidinti vaistų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, koncentraciją plazmoje. Padidėjusi kartu vartojamų vaistų koncentracija gali sustiprinti ar pailginti jų gydomąjį poveikį bei sukelti daugiau nepageidaujamų reiškinių (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, tokie kaip proteazės inhibitoriai, gali padidinti bedakvilino ekspoziciją, dėl kurios gali padidėti su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reakcijų rizika. Todėl bedakvilino ir lopinaviro / ritonaviro derinio reikia vengti. Tačiau jei nauda viršija riziką, atsargiai bedakviliną su lopinaviru / ritonaviru vartoti galima. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.5 skyrių bei bedakvilino PCS).

Skiriant delamanidą kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., lopinaviru / ritonaviru), gali padidėti delamanido metabolito ekspozicija, kuri yra susijusi su QTc intervalo pailgėjimu. Todėl, jeigu manoma, kad delamanidą skirti kartu su lopinaviru / ritonaviru būtina, rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG visą gydymo delamanidu laikotarpį (žr. 4.5 skyrių ir delamanido PCS).

Buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingas ar mirtinas vaistinių preparatų sąveikas pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A inhibitoriais, tokiais kaip ritonaviras. Negalima vartoti kartu su kolchicinu pacientams, kurių inkstų ir / ar kepenų veikla sutrikusi (žr. 4.3 ir 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama Kaletra derinti su:

- tadafiliu, vartojamu gydyti plautinę arterinę hipertenziją (žr. 4.5 skyrių);
- riociguatu (žr. 4.5 skyrių);
- vorapaksaru (žr. 4.5 skyrių);
- fuzido rūgštimi, skiriama kaulų – sąnarių infekcijoms gydyti (žr. 4.5 skyrių);
- salmeteroliu (žr. 4.5 skyrių);
- rivaroksabanu (žr. 4.5 skyrių).

Kaletra ir atorvastatino kombinacija yra nerekomenduojama. Jei manoma, kad atorvastatino vartojimas yra būtinas, reikia skirti mažiausią veiksmingą atorvastatino dozę ir pacientą atidžiai stebėti. Taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių ir galbūt mažinti dozes, kai Kaletra vartojama kartu su rozuvastatinu. Jei būtina gydyti HMG-KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti pravastatiną ar fluvastatiną (žr. 4.5 skyrių).

PDE5 inhibitoriai

Ypatingai atsargiai reikia skirti sildenafilį ar tadafilį erekcijos sutrikimų gydymui, pacientams, kurie gydomi Kaletra. Tikėtina, kad vartojant kartu Kaletra ir šiuos vaistinius preparatus, ryškiai padidėja jų koncentracija ir tai gali būti susiję su pašalininiu poveikiu, tokiu kaip hipotenzija, alpimas, regos sutrikimai ir pailgėjusi erekcija (žr. 4.5 skyrių). Kartu vartoti avanafilį ar vardenafilį ir lopinavirą / ritonavirą yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Kartu vartoti sildenafilį, skirtą plautinės arterijos hipertenzijos gydymui, su Kaletra yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Ypač atsargiai Kaletra reikia skirti kartu su vaistais, ilginančiais QT intervalą, t.y. su chlorfeniraminu, chinidinu, eritromicinu, klaritromicinu. Kaletra gali padidinti šių kartu vartojamų vaistų koncentraciją, dėl to gali padažnėti

su jais susijusios nepageidaujami širdies reakcijos. Ikiklinikinių Kaletra tyrimų metu stebėta nepageidaujamų širdies reiškinių, todėl dar negalima paneigti galimo šio vaisto poveikio širdžiai (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Nerekomenduojama kartu su Kaletra vartoti rifampicino. Rifampicino vartojant kartu su Kaletra ryškiai sumažėja lopinaviro koncentracija, dėl ko gali reikšmingai sumažėti lopinaviro gydomasis poveikis. Reikiama lopinaviro / ritonaviro koncentracija gali susidaryti didinant Kaletra dozę, bet tai kelia didesnę toksinio poveikio kepenims ir virškinimo traktui riziką. Todėl kartu šių preparatų neskirti, išskyrus neišvengiamus atvejus (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama Kaletra vartoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, pavyzdžiui, budesonidu ir triamcinolonu, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (*Cushing*) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

Kita

Kaletra neišgydo nuo ŽIV infekcijos ar AIDS. Kaletra vartojantiems pacientams gali prasidėti infekcija ar kita su ŽIV ar AIDS susijusi liga.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kaletra sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, kurie abu yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai *in vitro*. Kaletra gali padidinti kartu vartojamų vaistų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, koncentraciją plazmoje, dėl to gali sustiprėti ar pailgėti jų gydomasis poveikis bei padaugėti nepageidaujamų reakcijų. Kliniškai reikšminga Kaletra koncentracija neslopina CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ar CYP1A2 (žr. 4.3 skyrių).

Nustatyta, kad Kaletra *in vivo* indukuoja savo paties metabolizmą ir didina kai kurių vaistų, metabolizuojamų citochromo P450 fermentų (įskaitant CYP2C9 ir CYP2C19) ir gliukuronizacijos būdu, biotransformaciją. Tai gali sąlygoti mažesnę kartu vartojamų vaistų koncentraciją plazmoje ir mažinti jų efektyvumą.

Vaistiniai preparatai, kurių negalima vartoti dėl tikėtinos sąveikos ir galimų sunkių nepageidaujamų reiškinių, išvardyti skyriuje 4.3.

Visi sąveikos tyrimai, jei nepaminėta kitaip, buvo atlikti naudojant Kaletra kapsules, kurių lopinaviro ekspozicija yra maždaug 20 % mažesnė nei 200/50 mg tablečių.

Žinomos ir teorinės sąveikos su antiretrovirusiniais ir neantiretrovirusiniais vaistiniais preparatais išvardintos lentelėje žemiau. Šis sąrašas nėra išsamus ar baigtinis. Reikia remtis atskiromis PCS.

Sąveikos lentelė

Kaletra sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais yra išvardintos žemiau lentelėje (padidėjimas yra žymimas „↑“, sumažėjimas „↓“, jokių pokyčių „↔“, kartą per parą „QD“, du kartus per parą „BID“, tris kartus per parą „TID“).

Jei kitaip nenurodyta, tyrimai atlikti skiriant rekomenduojamą lopinaviro/ritonaviro dozę (t.y. 400/100 mg du kartus per parą).

Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę	Poveikis vaisto kiekiams Geometrinis pokytis (%) AUC, C_{max}, C_{min} Sąveikos mechanizmas	Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Kaletra
Antiretrovirusiniai vaistai		
<i>Nukleozidiniai / nukleotidiniai atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Stavudinas, lamivudinas	Lopinaviras: ↔	Dozės koregavimas nereikalingas.
Abakaviras, zidovudinas	Abakaviras, Zidovudinas: Dėl lopinaviro / ritonaviro gliukurizavimo gali sumažėti koncentracija.	Kliniškai reikšmingas abakaviro ir zidovudino koncentracijų sumažėjimas nežinomas.
Tenofoviro dizoproksilio fumaratas (DF), 300 mg QD (atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio)	Tenofoviras: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinaviras: ↔	Dozės koregavimas nereikalingas. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali padidinti tenofoviro sukeltus nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus.
<i>Nenukleozidiniai atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
Efavirenzas, 600 mg QD	Lopinaviras: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Kaletra tablečių dozė turi būti padidinta iki 500/125 mg du kartus per parą, kai ji skiriama kartu su efavirenzu.
Efavirenzas, 600 mg QD (Lopinaviras / ritonaviras 500/125 mg BID)	Lopinaviras: ↔ (atitinkamai 400/100 mg BID skiriant į vieną)	Negalima skirti Kaletra vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas efavirenzas.
Nevirapinas, 200 mg BID	Lopinaviras: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Kaletra tablečių dozė turi būti padidinta iki 500/125 mg du kartus per parą, kai ji skiriama kartu su nevirapinu. Negalima skirti Kaletra vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas nevirapinas.
Etravirinas (Lopinaviro / ritonaviro tabletės 400/100 mg BID)	Etravirinas: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.

Rilpivirinas (Lopinaviro / ritonaviro kapsulės 400/100 mg BID)	Rilpivirinas: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (CYP3A fermentų slopinimas)	Kartu vartojant Kaletra ir rilpiviriną, padidėja rilpivirino koncentracija plazmoje, tačiau dozės koreguoti nereikia.
<i>ŽIV CCR5 – antagonistas</i>		
Maravirokas	Maravirokas: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Kadangi lopinaviras/ritonaviras slopina CYP3A.	Maraviroko dozė turi būti sumažinta iki 150 mg du kartus per parą, kai kartu vartojamas su Kaletra 400/100 mg du kartus per parą.
<i>Integrazės inhibitorius</i>		
Raltegraviras	Raltegraviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinaviras: ↔	Dozės koreguoti nereikia.
<i>Skyrimas kartu su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais (PI)</i> Pagal dabartines gydymo gaires, dviguba proteazių inhibitorių terapija yra nerekomenduojama.		
Fosamprenaviras/ ritonaviras (700/100 mg BID) (Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg BID) ar Fosamprenaviras (1400 mg BID) (Lopinaviras / ritonaviras 533/133 mg BID)	Fosamprenaviras: Amprenaviro koncentracija žymiai sumažėja.	Kartu skiriant didesnes fosamprenaviro dozes (1400 mg BID) su Kaletra (533/133 mg BID) pacientams, kurie jau yra gydyti proteazių inhibitoriais, dažniau pasireiškė virškinimo trakto nepageidaujami reiškiniai ir trigliceridų kiekio padidėjimas, be virologinio veiksmingumo padidėjimo, lyginant su standartinėmis fosamprenaviro / ritonaviro dozėmis. Šių vaistinių preparatų skyrimas kartu nerekomenduojamas. Negalima skirti Kaletra vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas amprenaviras.
Indinaviras, 600 mg BID	Indinaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-kartų C _{max} : ↓ (atitinkamai su vien indinaviro 800 mg TID) Lopinaviras: ↔	Nebuvo nustatytos tinkamos dozės šiam deriniui, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą.

	(atitinkamai su istoriniu palyginimu)	
Sakvinaviras 1000 mg BID	Sakvinaviras: ↔	Dozės koreguoti nereikia
Tipranaviras/ritonaviras (500/100 mg BID)	Lopinaviras: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Kartu skirti šiuos vaistus nerekomenduojama.
<i>Rūgštingumą mažinantys vaistai</i>		
Omeprazolas (40 mg QD)	Omeprazolas: ↔ Lopinaviras: ↔	Dozės koreguoti nereikia
Ranitidinas (150 mg vienkartinė dozė)	Ranitidinas: ↔	Dozės koreguoti nereikia
<i>Alfa₁ adrenoreceptorių antagonistai</i>		
Alfuzozinas	Alfuzozinas: Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės alfuzozino koncentracijos.	Negalima kartu skirti Kaletra ir alfuzozino (žr. 4.3 skyrių), nes gali padidėti su alfuzozinu susijęs toksinis poveikis, įskaitant hipotenziją.
<i>Analgetikai</i>		
Fentanilis	Fentanilis: Padidėjusi nepageidaujamo poveikio rizika (kvėpavimo funkcijos slopinimas, sedacija) dėl padidėjusios koncentracijos plazmoje, nes lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A4.	Rekomenduojama atidžiai stebėti nepageidaujamą poveikį (ypatingai kvėpavimo funkcijos slopinimą, bet taip pat ir sedaciją), kuomet fentanilis skiriamas kartu su Kaletra.
<i>Antiangininiai vaistiniai preparatai</i>		
Ranolazinas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės ranolazino koncentracija.	Kaletra kartu su ranolazinu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
<i>Antiaritmikai</i>		
Amjodaronas, dronedaronas	Amjodaronas, dronedaronas: koncentracija gali padidėti dėl CYP3A4 slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Kaletra ir amjodarono ar dronedarono kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių), nes gali padidėti aritmijų ar kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus.
Digoksinas	Digoksinas: Koncentracija plazmoje gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras slopina P-glikoproteiną. Digoksino kiekio padidėjimas sumažėja bėgant laikui, kai P-gp indukcija mažėja	Kartu skiriant digoksiną ir Kaletra turi būti užtikrintos atsargumo priemonės ir digoksino koncentracijos stebėjimas. Ypatingų atsargumo priemonių reikia imtis skiriant Kaletra pacientams, kurie vartoja digoksiną, nes smarkus ritonaviro P-gp slopinimo poveikis labai padidina digoksino kiekį. Pradėjus vartoti digoksiną pacientams, kurie jau vartoja

		Kaletra, tikėtina, kad digoksino koncentracija padidės mažiau nei tikimasi.
Bepridilis, sisteminis lidokainas ir kvinidinas	Bepridilis, sisteminis lidokainas, kvinidinas: Jų koncentracija gali padidėti, skiriant su lopinaviru / ritonaviru.	Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių ir stebėti vaistų koncentraciją.
<i>Antibiotikai</i>		
Klaritromicinas	Klaritromicinas: Vidutiniškai padidėja klaritromicino AUC, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A	Pacientams su inkstų pakenkimu (KrKL <30 ml/min) reikia apsvarstyti klaritromicino dozę sumažinimą (žr. 4.4 skyrių). Atsargiai skirti klaritromiciną su Kaletra pacientams su inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimais.
<i>Priešvėžiniai vaistai ir kinazės inhibitoriai</i>		
Abemaciklibas	Dėl ritonaviro sukiamo CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Reikia vengti vartoti kartu abemaciklibą su Kaletra. Jei šio derinio vartojimas neišvengiamas, dozės koregavimo rekomendacijas žiūrėkite abemaciklibo PCS. Atidžiai stebėkite dėl nepageidaujamų reakcijų susijusių su abemaciklibu.
Apalutamidas	Apalutamidas yra vidutinio stiprumo ar stiprus CYP3A4 induktorius, todėl gali sumažėti lopinaviro / ritonaviro ekspozicija. Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru gali padidėti apalutamido koncentracijos serume.	Kaletra ekspozicijos sumažėjimas gali baigtis potencialiu virusologinio atsako praradimu. Taip pat, kartu vartojant apalutamidą ir Kaletra, dėl padidėjusios apalutamido koncentracijos gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, įskaitant traukulius. Kaletra nerekomenduojama vartoti kartu su apalutamidu.
Afatinibas (Ritonaviras 200 mg du kartus per parą)	Afatinibas: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Padidėjimo mastas priklauso nuo ritonaviro vartojimo laiko. Dėl lopinaviro / ritonaviro sukiamo BCRP (krūties vėžio atsparumo baltymo [angl. <i>breast cancer resistance protein</i>] / ABCG2) ir stipraus P-gp slopinimo.	Afatinibą su Kaletra reikia vartoti atsargiai. Dozavimo koregavimo rekomendacijos pateikiamos afatinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su afatinibu susijusių NRV.

Ceritinibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Ceritinibą su Kaletra reikia vartoti atsargiai. Dozavimo koregavimo rekomendacijos pateikiamos ceritinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su ceritinibu susijusių NRV.
Dauguma tirozino kinazės inhibitorių, tokių kaip dazatinibas ir nilotinibas, vinkristinas, vinblastinas	Dauguma tirozino kinazės inhibitorių, tokių kaip dazatinibas ir nilotinibas, taip pat vinkristinas ir vinblastinas. Didesnė nepageidaujamų reiškinių rizika dėl padidėjusios koncentracijos serume, nes lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A4.	Rekomenduojama atidžiai stebėti šių priešvėžinių vaistų toleravimą.
Enkorafenibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti enkorafenibo koncentracijos serume.	Kartu vartojant enkorafenibą ir Kaletra gali padidėti enkorafenibo ekspozicija, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant sunkaus nepageidaujamo reiškinių - QT intervalo pailgėjimo - riziką. Reikia vengti kartu vartoti enkorafenibą ir Kaletra. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir Kaletra turi būti vartojamas, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl saugumo.
Fostamatinibas	Didesnė fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija.	Kartu vartojant fostamatinibą ir Kaletra gali padidėti fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija, dėl kurios gali atsirasti su doze susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, hepatotoksiškumas, neutropenija, hipertenzija ar viduriavimas. Jeigu atsirastų tokių reiškinių, skaitykite dozės mažinimo rekomendacijas fostamatinibo preparato charakteristikų santraukoje.
Ibrutinibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Kartu vartojant ibrutinibą ir Kaletra gali padidėti ibrutinibo ekspozicija, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant naviko irimo sindromo riziką. Reikia vengti kartu vartoti ibrutinibą ir Kaletra. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir Kaletra turi būti vartojamas, ibrutinibo dozė turi būti

		sumažinta iki 140 mg. Pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl toksiškumo.
Neratinibas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Neratinibą ir Kaletra kartu vartoti draudžiama dėl rimtų ir (arba) galimai gyvybei pavojingų reakcijų įskaitant hepatotoksiškumą (žr. skyrių 4.3).
Venetoklaksas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume, sukeldamos padidėjusių naviko irimo sindromo riziką vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazėje (žr. 4.3 skyrių ir venetoklakso PCS). Pacientams, baigusiems dozės didinimo fazę ir vartojantiems pastovią venetoklakso paros dozę, venetoklakso dozę reikia sumažinti bent 75 % , jeigu jo vartojama kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (dozavimo instrukcijos pateikiamos venetoklakso PCS). Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda su venetoklakso toksiškumu susijusių požymių.
<i>Antikoagulantai</i>		
Varfarinas	Varfarinas: Koncentracija serume gali būti paveikta, nes lopinaviras / ritonaviras indukuoja CYP2C9.	Rekomenduojama stebėti TNS (tarptautinį normalizuotą santykį).
Rivaroksabanas (Ritonaviras 600 mg du kartus per parą)	Rivaroksabanas: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Kadangi lopinaviras/ritonaviras slopina CYP3A ir P-gp.	Kartu vartojant rivaroksabaną ir Kaletra gali padidėti rivaroksabano poveikis, kuris gali padidinti kraujavimo riziką. Rivaroksabano vartojimas nerekomenduojamas pacientams, gydomiems Kaletra (žr. 4.4 skyrių).
Vorapaksaras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Vorapaksaro ir Kaletra kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir vorapaksaro PCS).
<i>Prieštraukuliniai</i>		
Fenitoinas	Fenitoinas: Nusistovėjusios koncentracijos vidutiniškai sumažėjo, nes lopinaviras / ritonaviras	Skirti Kaletra su fenitoinu reikia labai atsargiai. Reikia stebėti fenitoino kiekį, kai jis skiriamas kartu su Kaletra.

	<p>indukuoja CYP2C9 ir CYP2C19.</p> <p>Lopinaviras: Koncentracijos sumažėja, nes CYP3A indukuojama fenitoino.</p>	<p>Kartu su fenitoinu skiriant Kaletra reikia numatyti galimą Kaletra dozės padidinimą. Klinikinėje praktikoje dozės koregavimas nenustatytas.</p> <p>Negalima skirti Kaletra vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas fenitoinas.</p>
<p>Karbamazepinas ir fenobarbitalis</p>	<p>Karbamazepinas: Koncentracija pazmoje gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A.</p> <p>Lopinaviras: Koncentracijos gali sumažėti, nes CYP3A indukuojama karbamazepino ir fenobarbitalio.</p>	<p>Reikia atsargiai skirti Kaletra kartu su karbamazepinu ir fenobarbitaliu.</p> <p>Skiriant karbamazepiną ir fenobarbitalį su Kaletra, reikia stebėti karbamazepino ir fenobarbitalio lygį.</p> <p>Kartu su karbamazepinu ar fenobarbitaliu skiriant Kaletra reikia numatyti, kad gali prireikti didinti Kaletra dozę. Klinikinėje praktikoje dozės koregavimas nenustatytas.</p> <p>Negalima skirti Kaletra vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas karbamazepinas ir fenobarbitalis.</p>

Lamotriginas ir valproatas	<p>Lamotriginas: AUC: ↓ 50% Cmax: ↓ 46% Cmin: ↓ 56%</p> <p>Dėl lamotrigino gliukuronizacijos indukcijos.</p> <p>Valproatas: ↓</p>	<p>Pacientus reikia atidžiai stebėti, nes gali sumažėti valproinės rūgšties poveikis, kai kartu vartojama Kaletra ir valproinė rūgštis arba valproatas.</p> <p><u>Pacientams pradėdant arba baigiant vartoti Kaletra, kai tuo pačiu metu yra vartojama palaikomoji lamotrigino dozė:</u> gali prireikti padidinti lamotrigino dozę, jei pridedama Kaletra, arba sumažinti, jei Kaletra vartojimas yra nutraukiamas, ir todėl reikia sekti lamotrigino koncentraciją kraujo plazmoje prieš pradėdant vartoti Kaletra, 2 savaites nuo vartojimo pradžios arba nutraukus Kaletra vartojimą tam, kad būtų nustatyta, ar reikia koreguoti lamotrigino dozę.</p> <p><u>Pacientams, kurie šiuo metu vartoja Kaletra ir pradeda vartoti lamotriginą:</u> dozės priderinimas prie rekomenduojamos lamotrigino dozės išplėtimo nebūtinai.</p>
<i>Antidepresantai ir raminantys</i>		
<p>Trazodono vienkartinė dozė</p> <p>(Ritonaviras, 200 mg BID)</p>	<p>Trazodonas: AUC: ↑ 2,4-kartų</p> <p>Nepageidaujami reiškiniai kaip pykinimas, svaigimas, hipotenzija ir alpimas buvo stebėti, kartu vartojant trazodoną su ritonaviru.</p>	<p>Nežinoma, ar Kaletra derinys su trazodonu sąlygoja jo poveikio suintensyvėjimą. Tokių derinių reikia skirti atsargiai ir reikia pagalvoti apie mažesnės trazodono dozės skyrimą.</p>
<i>Priešgrybeliniai</i>		
Ketokonazolas ir itrakonazolas	Ketokonazolas, itrakonazolas: koncentracija serume gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A.	Didelės ketokonazolo ir itrakonazolo (> 200 mg/parą) dozės nerekomenduojamos.
Vorikonazolas	Vorikonazolas: Koncentracija gali sumažėti.	Reikia vengti kartu skirti vorikonazolą ir mažas ritonaviro dozes (100 mg BID), nebent naudos ir rizikos įvertinimas vistiek nurodytu, kad vorikonazolą skirti būtina.

<i>Vaistai nuo podagros</i>		
Vienkartinė kolchicino dozė (Ritonaviras 200 mg du kartus per parą)	Kolchicinas: AUC: ↑ 3-kartus C _{max} : ↑ 1,8-kartus Dėl P-gp ir / ar CYP3A4 slopinimo ritonaviru.	Negalima kartu vartoti Kaletra su kolchicinu pacientams, kuriems yra inkstų ir / ar kepenų nepakankamumas, nes gali padaugėti su kolchicinu susijusių sunkių ir / arba gyvybei pavojingų reakcijų, pvz., toksinis poveikis nervams ir raumenims (įskaitant rbdomiolizę) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali ir kuriems reikalingas gydymas Kaletra, rekomenduojama sumažinti kolchicino dozę ar laikinai nutraukti gydymą kolchicinu. Žr. kolchicino skyrimo informaciją.
<i>Antihistamininiai</i>		
Astemizolas Terfenadinas	Gali padidėti koncentracija serume dėl CYP3A slopinimo, sukkelto lopinaviro / ritonaviro.	Negalima kartu skirti Kaletra ir astemizolo bei terfenadino, nes dėl šių medžiagų gali padidėti sunkių aritmijų rizika (žr. 4.3 skyrių).
<i>Antiinfekciniai vaistiniai preparatai:</i>		
Fuzido rūgštis	Fuzido rūgštis: Gali padidėti jos koncentracijos dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Negalima kartu skirti Kaletra su fuzido rūgštimi esant odos infekcijoms dėl padidėjusio fuzido rūgšties nepageidaujamų reiškinių, ypač rbdomiolizės pavojaus (žr. 4.3 skyrių). Vartojant kaulų ir sąnarių infekcijoms gydyti, kai neišvengiamai reikia skirti kartu, būtina atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų raumenų reiškinių (žr. 4.4 skyrių).
<i>Antimikobakteriniai</i>		
Bedakvilinas (vienkartinė dozė) (Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą, daugkartinė dozė)	Bedakvilinas: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Labiau išreikštas poveikis bedakvilino ekspozicijai plazmoje gali būti pastebėtas jį ilgą laiką vartojant kartu su lopinaviru / ritonaviru. CYP3A4 slopinimas greičiausiai vyksta dėl lopinaviro / ritonaviro.	Dėl su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reiškinių, bedakvilino ir Kaletra derinio reikia vengti. Jei nauda viršija riziką, bedakviliną ir Kaletra galima vartoti kartu laikantis atsargumo priemonių. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.4 skyrių bei bedakvilino PCS).

<p>Delamanidas (100 mg BID)</p> <p>(Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanidas AUC: ↑22 %</p> <p>DM-6705 (delamanido aktyvus metabolitas): AUC: ↑30 %</p> <p>Ilgai vartojant kartu su lopinaviru / ritonaviru gali būti stebimas labiau išreikštas poveikis DM-6705 ekspozicijai.</p>	<p>Jeigu manoma, kad delamanido būtina skirti kartu su Kaletra, dėl QTc intervalo pailgėjimo, susijusio su DM-6705, rizikos rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG viso gydymo delamanidu laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių ir delamanido PCS).</p>
<p>Rifabutinas, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutinas (bazinis vaistas ir aktyvus 25-O-desacetylio metabolitas): AUC: ↑ 5,7-kartų C_{max}: ↑ 3,5-kartų</p>	<p>Kai skiriama kartu su Kaletra rekomenduojama rifabutino dozė yra po 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pvz, pirmadienį-trečiadienį-penktadienį). Dėl tikėtinos padidėjusios rifabutino ekspozicijos būtina atidžiau stebėti dėl su rifabutinu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą, pasireiškimo. Pacientams, kurie netoleruoja 150 mg rifabutino dozės 3 kartus per savaitę, ją reikia mažinti iki 150 mg 2 kartus per savaitę, skiriant nustatytais dienomis. Reikia prisiminti, kad du kartus per savaitę vartojama 150 mg rifabutino dozė gali nesukelti optimalios preparato ekspozicijos, todėl gali padidėti rezistentiškumo rifamicinui ir neveiksmingo gydymo rizika. Kaletra dozės koreguoti nereikia.</p>

Rifampicinas	Lopinaviras: Didelis lopinaviro koncentracijos sumažėjimas yra stebimas, nes rifampicinas indukuoja CYP3A.	Kartu skirti Kaletra ir rifampiciną nerekomenduojama, nes sumažėja lopinaviro koncentracija ir mažėja terapinis jo poveikis. Kaletra dozės koregavimas 400 mg/400 mg (t.y. Kaletra 400/100 mg + ritonaviras 300 mg) du kartus per parą sudarė sąlygas kompensuoti CYP 3A4 poveikį. Nors toks dozės koregavimas gali būti susijęs su ALT/AST aktyvumo padidėjimu ir virškinimo trakto sutrikimų padažnėjimu. Taigi, reikia vengti kartu skirti šiuos vaistus, nebent tai neabejotinai būtina. Jei nuspręsta, kad toks vaistų derinys yra būtinas, tai galima skirti padidintą Kaletra dozę iki 400 mg/400 mg du kartus per parą kartu su rifampicinu, atidžiai stebint saugumą ir terapinį poveikį. Reikia titruoti Kaletra dozę pradėjus gydymą rifampicinu (žr. 4.4 skyrių).
<i>Antipsichoziniai preparatai</i>		
Lurazidonas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės lurazidono koncentracija.	Kartu su lurazidonu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Pimozidas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės pimozido koncentracija.	Kaletra kartu su pimozidu vartoti negalima, nes plazmoje padidėja pimozido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių hematologinių sutrikimų ar kitų sunkių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šia veikliąja medžiaga, pavojus (žr. 4.3 skyrių).
Kvetiapinas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės kvetiapino koncentracija.	Negalima kartu vartoti Kaletra ir kvetiapino, nes gali sustiprėti kvetiapino toksinis poveikis.
<i>Benzodiazepinai</i>		
Midazolamas	Geriamasis midazolamas: AUC: ↑ 13-kartų Parenterinis midazolamas: AUC: ↑ 4-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru	Kaletra negalima skirti kartu su geriamuoju midazolamu (žr. 4.3 skyrių), atsargiai skirti su parenteriniu midazolamu. Jei vis tik su parenteriniu midazolamu Kaletra yra skiriama, tai reikia daryti intensyvios terapijos skyriuje ar panašiam skyriuje, kur galima sekti klinikinę

		paciento būklę ir suteikti reikiama skubią pagalbą, jei atsirastų kvėpavimo slopinimas ir / ar ilgesnė sedacija. Reikia pagalvoti apie dozės koregavimą, ypač jei midazolamas skiriamas kartotinai.
<i>Beta₂ adrenoreceptorių agonistai (ilgo veikimo)</i>		
Salmeterolis	Salmeterolis: Tikėtina, kad jo koncentracija padidės dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Skiriant šį derinį gali būti didesnis kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su salmeteroliu, įskaitant pailgėjusį QT intervalą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, pavojus. Todėl nerekomenduojama kartu skirti Kaletra su salmeteroliu (žr. 4.4 skyrių).
<i>Kalcio kanalų blokatoriai</i>		
Felodipinas, nifedipinas ir nikardipinas	Felodipinas, nifedipinas, nikardipinas: Koncentracijos gali padidėti dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Kartu su Kaletra skiriant šiuos vaistus rekomenduojama stebėti klinikinę būklę ir nepageidaujamą poveikį.
<i>Kortikosteroidai</i>		
Deksametazonas	Lopinaviras: Koncentracija gali sumažėti dėl CYP3A indukavimo deksametonu.	Skiriant kartu su Kaletra, rekomenduojama klinikinis antivirusinių vaistų veiksmingumo stebėjimas.
Inhaliuojamas, leidžiamas ar į nosį vartojamas flutikazono propionatas, budezonidas, triamcinolonas (100 mg ritonaviras BID)	Flutikazono propionatas: 50 µg į nosį 4 kartus per parą Plasmos koncentracija ↑ Kortizolio lygis ↓ 86%	Kai inhaliuojama flutikazono propionato, gali pasireikšti didesnis efektas. Sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių supresiją, buvo stebėtas pacientams, kurie buvo gydomi ritonaviru ir inhaliuojamu ar per nosį skiriamu flutikazono propionatu, tai taip pat gali pasireikšti ir su kitais kortikosteroidais, kurie metabolizuojami P450 3A sistemoje, pvz., budezonidas ir triamcinolonas. Taigi, šių Kaletra ir šių gliukokortikoidų vartojimas kartu yra nerekomenduojamas, nebent galima gydymo nauda viršija sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikia atidžiai stebėti gliukokortikoidų vietinį ir sisteminį poveikį, esant reikalui,

		mažinti dozę arba keisti gydymą gliukokortikoidu, kuris nėra metabolizuojamas CYP3A4 (pvz., beklametazonas). Be to, nutraukiant gydymą gliukokortikoidais, dozę reikia mažinti laipsniškai per ilgesnį laiką.
<i>Fosfodiesterazės (PDE5) inhibitoriai</i>		
Avanafilis (kartu su 600 mg ritonaviro du kartus per parą)	Avanafilis: AUC: ↑ 13-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Avanafilio vartoti kartu su Kaletra negalima (žr. 4.3 skyrių).
Tadalafilis	Tadalafilis: AUC: ↑ 2-kartus Dėl CYP3A4 slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	<u>Gydant plautinę arterinę hipertenziją</u> ; kartu skirti Kaletra su sildenafiliu draudžiama (žr. 4.3 skyrių), kartu skirti Kaletra su tadalafiliu nerekomenduojama
Sildenafilis	Sildenafilis: AUC: ↑ 11-kartų Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Gydant erekcijos sutrikimus: atsargiai reikia skirti sildenafilį ar tadalafilį pacientams, kurie gydomi Kaletra, ypač reikia stebėti nepageidaujamas reakcijas, įskaitant hipotenziją, alpimą, regos pakitimus ir pailgėjusią erekciją (žr. 4.4 skyrių). Kartu su Kaletra skiriant sildenafilį, jo dozė neturi viršyti 25 mg per 48 valandas, o tadalafilio dozė negali viršyti 10 mg kas 72 valandas.
Vardenafilis	Vardenafilis: AUC: ↑ 49-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Vardenafilio vartojimas kartu su Kaletra yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
<i>Skalsių alkaloidai</i>		
Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru, gali padidėti koncentracija serume.	Skirti Kaletra kartu su skalsių alkaloidais negalima, gali pasireikšti ūmus apsinuodijimas skalsių alkaloidais, įskaitant kraujagyslių spazmą ir išemiją (žr. 4.3 skyrių).
<i>Virškinimo trakto peristaltiką veikiantis vaistas</i>		
Cisapridas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru, gali padidėti koncentracija serume.	Skirti Kaletra kartu su cisapridu negalima, nes gali padidėti su šia medžiaga susijusių sunkių aritmijų rizika (žr. 4.3 skyrių).
<i>HCV tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai</i>		

<p>Elbasviras / grazopreviras (50/200 mg per parą)</p>	<p>Elbasviras: AUC: ↑ 2,71 karto C_{max}: ↑ 1,87 karto C₂₄: ↑ 3,58 karto</p> <p>Grazopreviras: AUC: ↑ 11,86 karto C_{max}: ↑ 6,31 karto C₂₄: ↑ 20,70 karto</p> <p>(mechanizmų deriniai, įskaitant CYP3A slopinimą)</p> <p>Lopinaviras: ↔</p>	<p>Elbasviro / grazopreviro kartu su Kaletra vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).</p>
<p>Glekapreviras / pibrentasviras</p>	<p>Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama slopinimo P-glikoproteinui, BCRP ir OATP1B gali padidėti serumo koncentracijos.</p>	<p>Nerekomenduojama vartoti glekapreviro / pibrentasviro su Kaletra dėl padidėjusios ALT padidėjimo rizikos, susijusios su padidėjusia glekapreviro ekspozicija.</p>
<p>Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras + dasabuviras</p> <p>(25/150/100 mg kartą per parą + 400 mg du kartus per parą)</p> <p>Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą</p>	<p>Ombitasviras: ↔</p> <p>Paritapreviras: AUC: ↑ 2,17 karto C_{max}: ↑ 2,04 karto C_{trough}: ↑ 2,36 karto</p> <p>(CYP3A / eflukso siurblio slopinimas)</p> <p>Dasabuviras: ↔</p> <p>Lopinaviras: ↔</p>	<p>Kartu skirti negalima.</p> <p>Lopinaviras / ritonaviras, vartojamas po 800/200 mg kartą per parą kartu su ombitasviru / paritapreviru/ ritonaviru su arba be dasabuviro. Tiesiogiai virusą veikiančių antivirusinių vaistų ir lopinaviro poveikis buvo panašus į stebėtą dukart per parą vartojant po 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro (žr. 4.3 skyrių).</p>
<p>Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras</p> <p>(25/150/100 mg kartą per parą)</p> <p>Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą</p>	<p>Ombitasviras: ↔</p> <p>Paritapreviras: AUC: ↑ 6,10 karto C_{max}: ↑ 4,76 karto C_{trough}: ↑ 12,33 karto</p> <p>(CYP3A / eflukso siurblio slopinimas)</p> <p>Lopinaviras: ↔</p>	

Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama slopinimo P-glikoproteinui, BCRP ir OATP1B1/3 gali padidėti sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro koncentracijos serume. Tačiau, manoma, kad kliniškai reikšmingas yra tik vaksilapreviro ekspozicijos padidėjimas.	Nerekomenduojama vartoti Kaletra kartu su sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru.
<i>HCV proteazės inhibitoriai</i>		
Simepreviras 200 mg kartą per parą (kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą)	Simepreviras: AUC: ↑ 7,2 karto C _{max} : ↑ 4,7 karto C _{min} : ↑ 14,4 karto	Nerekomenduojama kartu vartoti Kaletra ir simeprevirą.
<i>Žoliniai preparatai</i>		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinaviras: Koncentracija gali sumažėti, dėl jonažolės CYP3A indukavimo.	Žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, negalima skirti kartu su lopinaviru ar ritonaviru. Jei pacientai jau gydomi jonažolėmis, reikia nutraukti jų vartojimą ir iširti virusų kiekį. Lopinaviro ir ritonaviro kiekiai gali padidėti nutraukus jonažolių preparatus. Gali prireikti koreguoti Kaletra dozę. Padidėjimo poveikis gali tęstis 2 savaites nutraukus jonažolių preparatus (žr.4.3 skyrių). Saugiai pradėti skirti Kaletra galima tik praėjus 2 savaitėms po jonažolių turinčių preparatų nutraukimo.
<i>Imunosupresantai</i>		
Ciklosporinas, sirolimuzas (rapamicinas) ir takrolimuzas	Ciklosporinas, sirolimuzas (rapamicinas), takrolimuzas: Koncentracijos gali padidėti dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Rekomenduojama dažniau tirti šių vaistų koncentraciją plazmoje, kol jų kiekis plazmoje stabilizuosis.
<i>Lipidų kiekį mažinantys vaistais</i>		
Lovastatinas ir simvastatinas	Lovastatinas, simvastatinas: Žymiai padidėja koncentracija plazmoje dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Kadangi HMG-KoA reduktazės inhibitorių plazmos koncentracijos padidėjimas gali sukelti miopatiją, įskaitant rabdomiolizę, šių vaistų skirti kartu su Kaletra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

<i>Lipidų kiekį keičiantys vaistai</i>		
Lomitapidas	CYP3A4 inhibitoriai didina lomitapido ekspoziciją, stiprūs inhibitoriai padidina lomitapido ekspoziciją maždaug 27 kartus. Tikėtina, jog lomitapido koncentracija padidės dėl CYP3A4 inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Kaletra vartoti derinyje su lomitapidu draudžiama (žiūrėti lomitapido skyrimo informaciją) (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas	Atorvastatinas: AUC: ↑ 5,9-kartų C _{max} : ↑ 4,7-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Kartu su Kaletra skirti atorvastatiną nerekomenduojama. Jei tai yra būtina, reikia skirti pačią mažiausią veiksmingą atorvastatino dozę ir atidžiai stebėti saugumą (žr. 4.4 skyrių).
Rozuvastatinas, 20 mg QD	Rozuvastatinas: AUC: ↑ 2-kartų C _{max} : ↑ 5-kartų Nors rozuvastatinas yra labai menkai metabolizuojamas CYP3A4, tačiau buvo pastebėta, kad jo koncentracija padidėja. Manoma, kad sąveikos mechanizmas susijęs su transportinių baltymų inhibavimu.	Reikia imtis atsargumo priemonių ir mažinti dozę, kai Kaletra skiriama kartu su rozuvastatinu (žr. 4.4 skyrių).
Fluvastatinas ar pravastatinas	Fluvastatinas, pravastatinas: Klinikinės sąveikos nesitikima Pravastatinas nemetabolizuojamas CYP450. Fluvastatinas dalinai metabolizuojamas CYP2C9.	Jei reikalingas gydymas HMG-KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti fluvastatiną ar pravastatiną.
<i>Opioidai</i>		
Buprenorfinas, 16 mg QD	Buprenorfinas: ↔	Dozės keisti nereikia.
Metadonas	Metadonas: ↓	Rekomenduojama sekti metadono koncentraciją plazmoje.
<i>Geriamieji kontraceptikai</i>		
Etinilestradiolis	Etinilestradiolis: ↓	Kartu su Kaletra skiriant kontraceptikus, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio (geriamuosius ar pleistrą), reikia imtis papildomų kontracepcijos priemonių.

<i>Rūkymo nutraukimo priemonės</i>		
Bupropionas	Bupropionas ir jo aktyvus metabolitas hidroksibupropionas: AUC ir C_{max} ↓ ~50% Šis poveikis gali būti dėl bupropiono metabolizmo indukcijos.	Jei manoma, kad bupropiono skirti kartu su Kaletra yra būtina, tai reikia daryti kliniškai stebint bupropiono veiksmingumą, nedidinant rekomenduojamos dozės, nepaisant stebimos indukcijos.
<i>Skydliaukės hormonų pakaitinė terapija</i>		
Levotiroksinas	Po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo gauta pranešimų apie atvejus, rodančius galimą sąveiką tarp ritonaviro turinčių preparatų ir levotiroksino.	Pacientams, gydytiems levotiroksinu, reikia stebėti skydliaukę stimuliuojantį hormoną (TSH – <i>angl. Thyroid-stimulating hormone</i>) mažiausiai pirmąjį mėnesį po gydymo lopinaviru / ritonaviru pradžios ir (arba) pabaigos.
<i>Kraujagysles plečiantys vaistiniai preparatai</i>		
Bozentanas	Lopinaviras - ritonaviras: Lopinaviro / ritonaviro koncentracijos plazmoje gali sumažėti dėl CYP3A4 aktyvacijos bozentanu. Bozentanas: AUC: ↑ 5-kartus C_{max} : ↑ 6-kartus Pradžioje bozentano C_{min} : ↑ maždaug 48-kartus. Dėl CYP3A4 slopinimo lopinaviru / ritonaviru	Atsargiai skirti Kaletra su bozentanu. Skiriant Kaletra kartu su bozentanu, reikia stebėti ŽIV gydymo efektyvumą ir atidžiai sekti pacientus dėl galimo bozentano toksinio poveikio, ypač pirmąją gydymo savaitę, kai vaistai skiriami kartu.
Riociguatas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Riociguato ir Kaletra kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir riociguato PCS).
<i>Kiti vaistiniai preparatai</i>		
Remiantis žinomais metabolizmo procesais, nesitikima kliniškai reikšmingo poveikio kartu su Kaletra skiriant dapsoną, trimetoprimą/sulfametoksazolą, azitromiciną ar flukonazolą.		

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kad būtų galima charakterizuoti gydymo saugumą vaisiui, turi būti taikoma bendra taisyklė: nusprendus skirti antiretrovirusinį gydymą ŽIV infekuotai nėščiai moteriai, ir tokiu būdu sumažinti ŽIV vertikalios perdavimo riziką naujagimiui, reikia remtis duomenimis, gautais tiek iš tyrimų atliktų su gyvūnais, tiek iš klinikinės patirties su nėščiomis moterimis.

Lopinaviro / ritonaviro poveikis buvo įvertintas daugiau nei 3000 nėščių moterų, įskaitant daugiau nei 1000 nėščių moterų pirmojo trimestro metu.

Vaistui patekus į rinką jo poveikis nėščiosioms sekamas per Antiretrovirusinį Nėščiųjų Registrą, kuris sukurtas 1989 sausio mėn., jo duomenimis daugiau kaip 1000 moterų, kurios gavo Kaletra pirmo trimestro metu, apsigimimų rizikos padidėjimas nebuvo stebėtas. Apsigimimų paplitimas vartojant lopinavirą bet kuriuo nėštumo trimestro metu, nesiskiria nuo jų paplitimo bendroje populiacijoje. Nebuvo stebima tos pačios etiologijos apsigimimų. Tyrimai su gyvūnais parodė toksiškumą reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis minėtais duomenimis, apsigimimų rizika žmonėms nėra tikėtina. Lopinavirą galima vartoti nėštumo metu, jei kliniškai reikalinga.

Žindymas

Tyrimai su žiurkėmis parodė, kad lopinaviro išsiskiria į pieną. Nėra žinoma, ar šio vaistinio preparato patenka į žmonių pieną. Kaip bendra taisyklė, infekuotoms ŽIV moterims rekomenduojama nežindyti kūdikių, kad būtų išvengta ŽIV perdavimo.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad jokio poveikio vaisingumui nėra. Nėra jokių duomenų apie lopinaviro / ritonaviro poveikį žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientus reikia informuoti, kad gydymo Kaletra metu pastebėta pykinimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo informacijos santrauka

Kaletra saugumas tirtas II/IV fazės klinikinių tyrimų metu daugiau nei 2600 pacientų, iš kurių daugiau kaip 700 vartojo 800/200 mg (6 kapsules arba 4 tabletes) vieną kartą per parą. Kartu su nukleozidų atgalinės transkriptazės inhibitoriais, kai kurių tyrimų metu Kaletra buvo vartojama kartu su efavirenzu ar nevirapinu.

Klinikinių tyrimų metu dažniausia su Kaletra susijusi nepageidaujama reakcija buvo viduriavimas, vėmimas, hipertriglicerolemija ir hipercholesterolemija. Didesnė rizika, kad atsirastų viduriavimas, jei Kaletra skiriama vieną kartą per parą. Viduriavimas, pykinimas ir vėmimas gali pasireikšti gydymo pradžioje, o hipertriglicerolemija ir hipercholesterolemija vėliau. II-IV tyrimo fazės metu 7% pacientų anksčiau pasitraukė iš tyrimo dėl gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų.

Svarbu paminėti, kad pavieniams Kaletra vartojusiems pacientams, taip pat tiems, kuriems atsirado hipertrigliceridemija, pasitaikė pankreatitas. Be to, vartojant Kaletra kartais pailgėja PR intervalas (žr. 4.4 skyrių).

b. Nepageidaujamų reiškinių sąrašas lentelėje

Nepageidaujami poveikiai stebėti klinikinių tyrimų ir tyrimų, atliktų vaistui patekus į rinką, metu suaugusiems ir vaikams

Toliau išvardintos reakcijos, kurios įvardijamos kaip nepageidaujami poveikiai. Stebėti nepageidaujami poveikiai apima dažnį nuo vidutinio iki sunkaus, neatsižvelgiant į individualias priežastis. Nepageidaujami poveikiai nurodyti pagal organų sistemas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio

sunkumo tvarka: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamas poveikis, stebėtas suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir vaistui patekus į rinką		
Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos
	Dažnas	Apatinių kvėpavimo takų infekcijos, odos infekcijos, įskaitant celiulitą, folikulitą ir furunkulus
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Anemija, leukopenija, neutropenija, limfadenopatija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs jautrumas, įskaitant dilgėlinę ir angioneurozinę edemą
	Nedažnas	Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas	Hipogonadizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Gliukozės kraujyje sutrikimai įskaitant cukrinį diabetą, hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, svorio kritimas, apetito sumažėjimas
	Nedažnas	Svorio augimas, apetito padidėjimas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nerimas
	Nedažnas	Nenormalūs sapnai, sumažėjęs lytinis potraukis
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas (įskaitant migreną), neuropatija (įskaitant periferinę neuropatiją), svaigimas, nemiga
	Nedažnas	Cerebrovaskulinis priepuolis, traukuliai, skonio sutrikimas, skonio jutimo nebuvimas, tremoras
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo pažeidimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Ūžimas ausyse, vertigo
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Miokardo infarktas, susijęs su ateroskleroze, atrioventrikulinė blokada, triburio vožtuvo nepakankamumas

Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
	Nedažnas	Giliųjų venų trombozė
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas
	Dažnas	Pankreatitas ¹ , vėmimas, gastroezofaginio reflukso liga, gastroenteritas ir kolitas, pilvo skausmas (viršutinės ir apatinės dalies), pilvo pūtimas, dispepsija, hemorojus, dujų susikaupimas
	Nedažnas	Virškinimo trakto hemoragijos, įskaitant opas, dvylikapirštės žarnos uždegimas, gastritas ir tiesiosios žarnos hemoragijos, stomatitas ir burnos opos, išmatų nelaikymas, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas
Kepenų ir tulžies pūslės ir latakų sistemos sutrikimai	Dažnas	Hepatitis, įskaitant AST, ALT ir GGT padidėjimą
	Nedažnas	Gelta, kepenų suriebėjimas, hepatomegalija, cholangitas, hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Bėrimas, įskaitant makulopapulinį bėrimą, dermatitas / bėrimas, įskaitant egzemą ir seborėjinį dermatitą, naktinis prakaitavimas, niežulys
	Nedažnas	Plikimas, kapiliaritas, vaskulitas
	Retas	<i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Mialgija, kaulų-raumenų skausmas, įskaitant artralgią ir nugaros skausmą, raumenų pažeidimai, tokie kaip silpnumas ir spazmai
	Nedažnas	Rabdomiolizė, osteonekrozė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Sumažėjęs kreatinino klirensas, nefritas, hematurija
	Dažnis nežinomas	Nefrolitiazė
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas	Erekcijos sutrikimai, menstruacijų sutrikimai, amenorėja, menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis, įskaitant asteniją

¹ Žr. 4.4 skyrių: pankreatitas ir lipidai.

c. Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Gauta pranešimų, kad pacientams, gydytiems ritonaviru, kuriems buvo paskirtos flutikazono propionato inhaliacijos arba jis skirtas intranazaliai, pasireiškė Kušingo sindromas; tai gali pasireikšti ir vartojant kitus kortikosteroidus, kurie metabolizuojami P450 3A keliu, pvz., budezonidas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Gauta pranešimų apie padidėjusį kreatinfosfokinazės kiekį, mialgiją, miozită, ir, retai rabdomiolizę, vartojant proteazių inhibitorius, ypač derinyje su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinę terapiją, gali pasireikšti uždegiminės reakcijos ir besimptomines ar likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso [*Graves*] liga ir autoimuninis hepatitas), nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose varijuoja, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo paskyrimo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie kaulų nekrozę, dažniausiai pacientams, kurie yra didelės rizikos grupėje, kurių ŽIV liga yra pažengusi ar kurie ilgai gydomi kombinuota antiretrovirusine terapija. Dažnis nėra žinomas (žr. 4.4 skyrių).

d. Vaikų populiacija

Vyresnių kaip 2 metų vaikų saugumo duomenys yra tokie patys kaip ir suaugusių populiacijoje (žr. lentelę b pastraipoje).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamias reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamias reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamias reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Kol kas dar mažai yra patirties apie ūminį Kaletra perdozavimą žmonėms.

Nepageidaujami klinikiniai požymiai, stebėti šunims, buvo seilėtekis, vėmimas ir viduriavimas, nenormalios išmatos. Toksiškumo požymiai pelėms, žiurkėms ar šunims buvo šie: sumažėjęs aktyvumas, ataksija, išsekimas, dehidracija ir tremoras.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Kaletra nėra. Perdozavus Kaletra, taikomos bendrosios pagalbos priemonės, tarp jų paciento gyvybinių požymių stebėjimas ir klinikinės būklės vertinimas. Prireikus nerezorbuotą veikliąją medžiagą galima pašalinti sukėlus vėmimą ar išplovus skrandį. Nerezorbuotai medžiagai pašalinti taip pat galima duoti aktyvintos anglies. Kadangi Kaletra gerai jungiasi su baltymais, mažai tikėtina, kad dializė reikšmingai pašalintų veikliąją medžiagą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistai, priešvirusiniai vaistai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai, ATC kodas: J05AR10.

Veikimo mechanizmas

Antivirusinis Kaletra aktyvumas priklauso nuo lopinaviro. Lopinaviras yra ŽIV-1 ir ŽIV-2 proteazių inhibitorius. Nuslopinus ŽIV proteazę, sutrinka *gag-pol* poliproteino skilimas ir susidaro nebrandus, neinfekcinis virusas.

Pokyčiai elektrokardiogramoje

Atrankinio, placebo ir aktyviu preparatu (moksifloksacinas 400 mg vieną kartą per parą) kontroliuojamo persikryžiuojančio tyrimo, kuriame dalyvavo 39 sveiki suaugusieji, 3-ąją parą per 12 valandų buvo paimta po 10 mėginių QTcF intervalui įvertinti. Didžiausias vidutinis (95% viršutinė pasikliautinio intervalo riba) QTcF skirtumas, lyginant su placebo grupe, buvo 3,6 (6,3) ir 13,1(15,8), kai LPV/r dozė, atitinkamai, buvo 400/100 mg du kartus per parą arba didesnė už gydymą - 800/200 mg du kartus per parą. Didelių lopinaviro ir ritonaviro dozių (800/200 mg du kartus per parą) sukeltas QRS intervalo pailgėjimas nuo 6 ms iki 9,5 ms sąlygoja QT pailgėjimą. Skiriant šiuos du gydymo režimus, 3-ąją parą susidarė vidutiniškai 1,5 ir 3 kartus didesnės koncentracijos, lyginant su ta pusiausvyrine koncentracija, kuri susidaro vartojant rekomenduojamas LPV/r dozes vieną arba du kartus per parą. Nei vienam asmeniui QTcF nepailgėjo ≥ 60 ms., lyginant su pradine verte, ar nepailgėjo tiek, kad viršytų galimai kliniškai reikšmingą 500 ms. ribą.

To paties tyrimo 3-ąją parą lopinavirą ir ritonavirą vartojusiems asmenims stebėtas nedidelis PR intervalo pailgėjimas. Vidutinis PR intervalo trukmės pokytis, lyginant su pradine verte, svyravo nuo 11,6 ms iki 24,4 ms per 12 val. po dozės pavartojimo. Didžiausia PR intervalo trukmė buvo 286 ms., antro ar trečio laipsnio širdies blokados nebuvo stebėta (žr. 4.4 skyrių).

Antivirusinis poveikis *in vitro*

Antivirusinis lopinaviro poveikis *in vitro* laboratorinėms ir klinikinėms ŽIV padermėms tirtas atitinkamai ūmiai infekuotose limfoblastinėse ląstelėse ir periferinio kraujo limfocituose. Be žmogaus serumo, vidutinė lopinaviro IC₅₀ prieš penkias skirtingas laboratorines ŽIV-1 padermes buvo 19 nM. Be žmogaus serumo ir esant 50% žmogaus serumo koncentracijai, vidutinė lopinaviro IC₅₀ prieš ŽIV-1_{IIIB} MT4 ląstelėse buvo atitinkamai 17 nM ir 102 nM. Be žmogaus serumo, vidutinė lopinaviro IC₅₀ prieš kelis klinikiškus ŽIV-1 izoliatus buvo 6,5 nM.

Atsparumas

In vitro atsparumo selekcija

In vitro buvo atrinkti ŽIV-1 izoliatai, kurių jautrumas lopinavirui buvo sumažėjęs. ŽIV-1 pasąžo *in vitro* metu kartu su vienu lopinaviru ir su lopinaviru bei ritonaviru koncentracijų santykis atitiko plazmos koncentracijų, kurios susidaro vartojant Kaletra, santykį. Genotipinė ir fenotipinė virusų, selekcionuotų šiais pasėliais, analizė rodo, kad ritonaviras, esant tokiam koncentracijų santykiui, neturėjo reikšmingos įtakos lopinavirui atsparių virusų selekcijai. Nustatytas *in vitro* fenotipinis kryžminis atsparumas tarp lopinaviro ir kitų proteazės inhibitorių rodo, kad sumažėjęs jautrumas lopinavirui glaudžiai koreliuoja su sumažėjusiu jautrumu ritonavirui, indinavirui, bet nekoreliuoja su sumažėjusiu jautrumu amprenavirui, sakvinavirui ir nelfinavirui.

Anksčiau ARV negydytų pacientų atsparumo analizė

Klinikinių tyrimų, atliktų su ribotu izoliatų skaičiumi, metu atsparumas lopinavirui nebuvo stebėtas anksčiau tarp negydytų pacientų, kurie nebuvo atsparūs proteazių inhibitoriams tyrimo pradžioje. Žr. toliau pateiktą klinikinių tyrimų aprašymą.

PI gydytų pacientų atsparumo analizė

Atrenkant pacientus atsparius lopinavirui, kuriems ankstesnis gydymas proteazių inhibitoriais buvo nesėkmingas, šis atsparumas buvo apibūdinamas analizuojant išilginius izoliatus iš 19 proteazių inhibitoriais gydytų asmenų 2 II fazės ir viename III fazės tyrime, kuriems buvo nepilnai nuslopinti virusai arba virusai išliko po pradinio atsako į gydymą Kaletra ir kurių *in vitro* atsparumas laipsniškai didėjo nuo pradinio virusų lygio iki jų išlikimo (apibrėžiama, kaip naujų mutacijų atsiradimas arba fenotipinio imlumo lopinavirui pasikeitimas 2 kartus). Laipsniškas atsparumo didėjimas dažniausiai buvo stebimas asmenims, kurių pradinuose izoliatuose buvo keletas su proteazių inhibitoriais susijusių mutacijų, bet imlumas lopinavirui pradinio vertinimo metu buvo sumažėjęs < 40 kartų. Dažniausiai atsirado V82A, I54V ir M46I mutacijos. Taip pat buvo stebimos mutacijos L33F, I50V ir V32I kombinacijos su I47V/A. Su 19 izoliatų buvo gautas IC₅₀ padidėjimas 4,3 karto, lyginant su pradiniais izoliatais (nuo 6,2 iki 43 kartų, lyginant su laukinio tipo virusais).

Genotipas koreliuoja su virusų, selekcionuotų kitų proteazės inhibitorių, sumažėjusiu fenotipiniu jautrumu lopinavirui. Tirtas priešvirusinis lopinaviro aktyvumas *in vitro* prieš 112 klinikinių izoliatų, gautų iš pacientų, kuriems gydymas vienu ar daugiau proteazės inhibitoriumi buvo neefektyvus. Šio tyrimo metu nustatyta ŽIV proteazės mutacijų, susijusių su sumažėjusiu *in vitro* jautrumu lopinavirui: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ir L90M. Lopinaviro EC₅₀ mediana prieš izoliatus su 0-3, 4-5, 6-7 ir 8-10 mutacijomis, kai amino rūgščių seka tokia, kaip nurodyta aukščiau, buvo atitinkamai 0,8, 2,7, 13,5 ir 44,0 kartų didesnė negu EC₅₀ prieš laukinį ŽIV tipą. Visi 16 virusų, kurių jautrumas buvo pakitęs > 20 kartų, turėjo mutacijas 10, 54, 63 plius 82 ir (ar) 84 pozicijose. Be to, jie turėjo 3 mutacijų medianą 20, 24, 46, 53, 71 ir 90 amino rūgščių pozicijose. Be anksčiau aprašytų mutacijų išlikusiuose izoliatuose su sumažėjusiu imlumu lopinavirui, gautuose iš proteazių inhibitoriais gydytų pacientų, gydytų Kaletra, buvo stebimos V32I ir I47A mutacijos, ir I47A bei L76V mutacijos, stebėtos išlikusiuose izoliatuose su sumažėjusiu imlumu lopinavirui, pacientams, kurie buvo gydomi Kaletra.

Išvados dėl tam tikrų mutacijų ar mutacijų nuokrypių patikimumo gali keistis atsiradus papildomiems duomenims, todėl, analizuojant atsparumo tyrimų rezultatus, visada rekomenduojama peržiūrėti naujausius duomenis sistemoje.

Priešvirusinis Kaletra aktyvumas pacientams, kuriems proteazės inhibitoriai buvo neefektyvūs

Klinikinė sumažėjusio jautrumo lopinavirui *in vitro* reikšmė buvo tirta 56 pacientams, kuriems ankstesnis gydymas keliais proteazės inhibitoriais buvo neefektyvus, vertinant virusologinį atsaką į gydymą Kaletra, ir atsižvelgiant į pradinį viruso genotipą bei fenotipą. Lopinaviro EC₅₀ prieš 56 pradinius viruso izoliatus buvo 0,6-96 kartus didesnė negu EC₅₀ prieš natūralaus ŽIV tipą. Po 48 gydymo Kaletra, efavirenzū ir nukleozidiniu atgalinės transkriptazės inhibitoriumi savaičių plazmos ŽIV RNR ≤ 400 kopijų/ml nustatyta 93% (25/27), 73% (11/15) ir 25% (2/8) pacientų, kurių pradinis sumažėjęs jautrumas lopinavirui buvo atitinkamai < 10 kartų, 10-40 kartų ir > 40 kartų. Be to, virusologinis atsakas stebėtas 91% (21/23), 71% (15/21) ir 33% (2/6) pacientų su 0-5, 6-7 ir 8-10 aukščiau minėtomis ŽIV proteazės mutacijomis, susijusiomis su sumažėjusiu lopinaviro jautrumu *in vitro*. Kadangi šie pacientai anksčiau nebuvo gydyti Kaletra ar efavirenzū, dalis atsako galėjo priklausyti priešvirusiniam efavirenzū aktyvumui, ypač asmenims, infekuotiems labai atspariais lopinavirui virusais. Šiame tyrime nebuvo kontrolinės pacientų, negydytų Kaletra, grupės.

Kryžminis atsparumas

Kitų proteazės inhibitorių veikimas prieš izoliatus, kurie pacientams, anksčiau gydytiems proteazių inhibitoriais, po gydymo Kaletra palaipsniui tapo atsparūs lopinavirui: Kaletra 3-jų II fazės ir vieno III fazės tyrimų, atliktų su proteazių inhibitoriais gydytais pacientais, metu kryžminio atsparumo kitiems proteazių inhibitoriams buvimas buvo tiriamas 18-oje išlikusių izoliatų, kuriuose pasireiškė atsparumo lopinavirui vystymasis. Vidutinis šių 18 izoliatų lopinaviro IC₅₀ padidėjimas nuo pradinio lygio iki virusų išlikimo lygio buvo atitinkamai nuo 6,9 iki 63 kartų, lyginant su ŽIV veikiančiais vaistais negydytais virusais. Apskritai, išlikusiuose izoliatuose reikšmingas kryžminis atsparumas indinavirui, sakvinavirui ir atazanavirui išliko (jei pradinio įvertinimo metu buvo kryžminis atsparumas) arba atsirado. Buvo stebimas nedidelis amprenaviro aktyvumo sumažėjimas, pradinuose ir

išlikusiųose izoliatuose IC₅₀ vidutiniškai padidėjo atitinkamai nuo 3,7 iki 8 kartų. Izoliatai liko imlūs tipranavirui, vidutinis IC₅₀ padidėjimas pradiniuose ir išlikusiųose izoliatuose buvo atitinkamai nuo 1,9 iki 1,8 karto, lyginant su ŽIV veikiančiais vaistais negydytais virusais. Papildomą informaciją apie tipranaviro vartojimą, įskaitant genotipinius atsako prognostinius požymius, gydant lopinavirui atsparią ŽIV-1 infekciją, skaitykite Aptivus preparato charakteristikų santraukoje.

Klinikiniai rezultatai

Kaletra (kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais) poveikis biologiniams žymenims (plazmos ŽIV RNR kiekiui ir CD4+ ląstelių skaičiui) buvo tirtas kontroliuojamų Kaletra tyrimų metu, kurie truko nuo 48 iki 360 savaičių.

Suaugusiems

Pacientams, anksčiau negavusiems antiretrovirusinio gydymo

M98-863 buvo randomizuotas, dvigubai aklas 653 antiretrovirusiniais vaistais negydytų pacientų tyrimas, lyginantis Kaletra (400/100 mg du kartus per parą) su nelfinaviru (750 mg tris kartus per parą) kartu stavudinu ir lamivudinu. Vidutinis pradinis CD4+ T ląstelių skaičius buvo 259 ląstelės/mm³ (ribos – 2-949 ląstelės/mm³), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR buvo 4,9 log₁₀ kopijų/ml (ribos – 2,6-6,8 log₁₀ kopijų/ml).

1 lentelė

M98-863 tyrimo rezultatai 48 savaitę		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml*	75%	63%
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml*†	67%	52%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	207	195

* ITT analizėje buvo pacientai, kurių duomenų trūko ir jie buvo vertinami, kaip negavę virusologinio atsako

† p<0,001

Šimtas trylika nelfinaviru gydytų pacientų ir 74 lopinaviru / ritonaviru gydytų pacientų ŽIV RNR buvo daugiau nei 400 kopijų/ml 24-96 gydymo savaitėmis. Iš jų 96 gydytiems nelfinaviru ir 51 lopinaviru / ritonaviru paimti izoliatai rezistentiškumo tyrimams. Rezistentiškumas nelfinavirui apibrėžiamas kaip D30N ir L90 mutacijų buvimas protazėse, jis stebėtas 41/96 (43%) pacientų. Rezistentiškumas lopinavirui apibrėžiamas kaip bet kokių pirminių ar aktyvių mutacijų buvimas proteazėse (žr. aukščiau), jos stebėtos 0/51 (0%) pacientų. Rezistentiškumo trūkumas lopinavirui buvo patvirtintas ir fenotipo tyrimais.

M05-730 studija buvo randomizuotas, atviras, daugiacentrinis palyginamasis tyrimas, kurio metu buvo tiriami 664 anksčiau negavę antiretrovirusinio gydymo pacientai, kuriems skirta Kaletra 800/200 mg vieną kartą per parą su tenofoviru DF ir emtricitabinu arba Kaletra 400/100 mg du kartus per parą su tenofoviru DF ir emtricitabinu. Pateikta farmakokinetinė sąveika tarp Kaletra ir tenofoviro (žr. 4.5 skyrių), šio tyrimo rezultatai nebūtinai griežtai atitinka, kai yra skiriami kiti Kaletra dozavimo režimai. Pacientai buvo atsitiktinai parinkti, santykiu 1:1, tie kas gavo 800/200 mg dozę vieną kartą per parą (n= 333) ar Kaletra 400/100 mg du kartus per parą (n= 331). Smulkesnis padalinimas kiekvienoje grupėje buvo 1:1 (tabletės ar minkštos kapsulės). Pacientams buvo skirtos tabletės arba minkštos kapsulės 8 savaites, po to, iki tyrimo pabaigos, visiems likusiems tyrime pacientams skirtos tabletės vieną kartą arba du kartus per parą. Pacientams skirta 200 mg emtricitabino vieną kartą per parą ir 300 mg tenofoviro DF vieną kartą per parą (atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio). Protokolo nustatytas dozavimas vieną kartą per parą lyginant su dviem kartais paer parą nebuvo prastesnis, jei patikimumo indeksas buvo 95%

intervale, proporcingas tiriamiesiems, kuriems buvo atsakas (vieną kartą per parą minus du kartus per parą) išskyrus -12% 48 savaitę. Vidutinis tyrime dalyvavusių pacientų amžius buvo 39 metai (nuo 19 iki 71); 75% baltosios rasės ir 78% vyrai. Pradiniame taške CD4+ ląstelių skaičius buvo 216 ląstelių/mm³ (svyravimas nuo 20 iki 775 ląstelių/mm³) ir plazmos ŽIV-1 DNR buvo 5,0 log₁₀ kopijos/ml (svyravimas nuo 1,7 iki 7,0 log₁₀ kopijų/ml).

2 lentelė

<u>Virusologinis tiriamųjų atsakas tyrimo metu 48 ir 96 savaitė</u>						
	48 savaitė			96 savaitė		
	QD	BID	Skirtumas [95% CI]	QD	BID	Skirtumas [95% CI]
<u>NC= Nesėkmė</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>Stebėti duomenys</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]
Vidutinis CD4+ T-ląstelių skaičiaus padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	186	198		238	254	

Per 96 savaites buvo galima atlikti genotipo tyrimus 25 pacientams iš QD grupės ir 26 iš BID grupės, kurių virusologinis atsakas nebuvo pilnas. QD grupėje nebuvo nustatyta atsparumo lopinavirui, o BID grupėje 1 pacientas, kuris turėjo ryškų atsparumą proteazių inhibitoriams tyrimo pradžioje, tyrimo metu parodė atsparumą ir lopinavirui.

Nepertraukiamas virusologinis atsakas į Kaletra (kartu su nukleozidiniai/nukleotidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais) taip pat stebėtas nedidelės apimties II fazės 360 savaitų tyrimo (M97-720) metu. Atliekant tyrimą, šimtas pacientų nuo pradžios buvo gydomi Kaletra (įskaitant 51 pacientą, gavusį po 400/100 mg du kartus per parą ir 49 pacientus, kurie gavo po 200/100 mg du kartus per parą arba po 400/200 mg du kartus per parą). Atliekant atvirą Kaletra tyrimą, visiems pacientams dozė pakeista į 400/100 mg, du kartus per parą, nuo 48 iki 72 savaitės. Trisdešimt devyni (39%) pacientai nutraukė tyrimą, įskaitant 16 (16%), kurie pasitraukė iš tyrimo dėl pašalinių reiškinių, iš jų vienas susijęs su mirtina išėjimu. Šešiasdešimt vienas pacientas užbaigė tyrimą (per visą tyrimo laikotarpį 35 pacientai gavo rekomenduojamą 400/100 mg dozę du kartus per parą).

3 lentelė

M97-720 tyrimo rezultatai 360 savaitę	
	Kaletra (N=100)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml	61%
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml	59%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	501

Per 360 gydymo savaites genotipinė virusų izoliatų analizė sėkmingai atlikta 19 iš 28 pacientų, kurių ŽIV RNR buvo daugiau nei 400 kopijų/ml, ir tyrimas parodė, kad nėra pirminių ar aktyvių proteazių mutacijų (aminorūgščių 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ir 90 pozicijose) arba proteazių inhibitorių fenotipinio atsparumo.

Pacientams, anksčiau gavusiems antiretrovirusinį gydymą

M06-802 buvo randomizuotas atviras tyrimas, kurio metu 599 pacientams, kuriems yra nustatomas virusas, buvo palygintas lopinaviro/ritonaviro tablečių dozės skyrimo du kartus per parą ir kartą per parą saugumas, toleravimas ir priešvirusinis aktyvumas. Pacientai anksčiau nebuvo gavę gydymo lopinaviru/ritonaviru. Jie buvo randomizuoti santykiu 1:1 ir gavo arba lopinaviro/ritonaviro 800/200mg vieną kartą per parą (n= 300), arba lopinaviro/ritonaviro 400/100mg du kartus per parą (n= 299). Pacientams buvo paskirti bent du nukleozidų/nukleotidų atgalinės transkriptazės inhibitoriai, kuriuos parinko tyrėjas. Daugiau negu pusė į tyrimą įtrauktų pacientų niekada nebuvo gavę PI ir apie 80% pacientų buvo infekuoti virusais su mažiau nei 3 PI mutacijomis. Vidutinis į tyrimą įtrauktų pacientų amžius buvo 41 metai (svyravimas tarp 21 ir 73); 51% baltaodžių ir 66% vyrų. Pradinė CD4+ vertė buvo 254 ląstelių/mm³ (svyravimas: tarp 4 ir 952 ląstelių/mm³) ir vidutinė plazmos ŽIV-1 RNR tyrimo pradžioje buvo 4,3 log₁₀ kopijos/ml (svyravimas: tarp 1,7 ir 6,6 log₁₀ kopijų/ml). Apie 85% pacientų turėjo <100,000 virusų kopijų/ml.

4 lentelė

802 tyrimo virusologinis atsakas 48 savaitę			
	QD	BID	Skirtumas [95% CI]
NC= nesėkmė	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Stebėti duomenys	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	135	122	

Per 48 savaites buvo galima atlikti genotipo atsparumo tyrimus 75 pacientams QD grupėje ir 75 BID grupėje, šių pacientų virologinis atsakas buvo nepakankamas. QD grupėje 6/75 (8%) pacientų buvo nustatytos naujos pirminės proteazių inhibitorių mutacijos (30,32,48,50,82,84,90 kodonų), o BID grupėje 12/77 (16%).

Vaikams

M98-940 buvo atviras geriamosios Kaletra formos 100 antiretrovirusinio gydymo negavusių (44%) ir jį gavusių (56%) vaikų tyrimas. Visi pacientai negydyti nenukleozidiniais atgalinės transkriptazės inhibitoriais. Pacientai buvo atsitiktiniu būdu atrinkti vartoti arba 230 mg lopinaviro/57,5 mg ritonaviro/m², arba 300 mg lopinaviro/75 mg ritonaviro/m². Anksčiau negydyti pacientai taip pat vartojo nukleozidinius atgalinės transkriptazės inhibitorius. Anksčiau gydyti vaikai gavo nevirapiną plius iki dviejų nukleozidinių atgalinės transkriptazės inhibitorių. Po 3 gydymo savaičių buvo vertinamas kiekvieno paciento dviejų dozavimo režimų saugumas, efektyvumas ir farmakokinetikos pobūdis. Paskui visi pacientai vartojo 300/75 mg/m² dozę. Vidutinis pacientų amžius buvo 5 metai (ribos – nuo 6 mėnesių iki 12 metų), 14 pacientų – jaunesni kaip 2 metų, o 6

pacientai – vienerių metų arba jaunesni. Vidutinis pradinis CD 4 + T ląstelių skaičius buvo 838 ląstelių/mm³, o vidutinis pradinis plazmos ŽIV RNR 4,7 log₁₀ kopijų/ml.

5 lentelė

M98-940 tyrimo 48 savaičių rezultatai		
	Negydyti antiretrovirusiniais vaistais (N=44)	Gydyti antiretrovirusiniais vaistais (N=56)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml	84%	75%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm ³)	404	284

KONCERT / PENTA 18 yra prospektyvinis daugiacentris atsitiktinių imčių atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinamas lopinaviro / ritonaviro 100 mg/25 mg tablečių, kaip kombinuoto antiretrovirusinio gydymo dalies, virusologiskai nuslopintiems ŽIV infekuotiems vaikams (n=173), skiriamų dukart per parą lyginant su skiriamomis kartą per parą, dozuojant pagal svorį, farmakokinetinis profilis, veiksmingumas ir saugumas. Vaikų tinkamumo kriterijai buvo šie: amžius < 18 metų, svoris ≥15 kg, gaunantys antiretrovirusinį gydymą lopinaviru / ritonaviru, ŽIV-1 ribonukleino rūgštis (RNR) <50 kopijų/ml mažiausiai 24 savaites ir sugebėjimas praryti tabletes. 48 savaitę du kartus per parą vartojamo lopinaviro / ritonaviro 100 mg/25 mg veiksmingumas ir saugumas vaikams atitiko ankstesniuose tyrimuose su suaugusiais pacientais ir su vaikais, vartojusiais lopinavirą / ritonavirą du kartus per parą, gautus veiksmingumo ir saugumo duomenis. Pacientų, kuriems buvo patvirtintas >50 kopijų/ml virusų išlikimas per 48 stebėjimo savaites, procentas buvo didesnis tarp vaikų, vartojusių lopinavirą / ritonavirą vieną kartą per parą (12 %), negu tarp pacientų, vartojusių du kartus per parą (8 %, p=0,19), pagrindinai dėl mažesnio režimo laikymosi vieną kartą per parą vartojusių grupėje. Palankesni veiksmingumo duomenys du kartus per parą vartojusių grupėje priklausė ir nuo skirtingų farmakokinetikos parametrų, žymiai palankesnių taikant gydymo režimą du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tirtos sveikų suaugusiųjų savanorių ir ŽIV infekuotų pacientų lopinaviro, vartojamo kartu su ritonaviru, farmakokinetikos savybės. Esminių skirtumų tarp abiejų grupių nestebėta. Lopinavirą praktiškai visiškai metabolizuoja CYP3A. Ritonaviras slopina lopinaviro metabolizmą, todėl padidina lopinaviro koncentraciją plazmoje. Įvairių tyrimų metu Kaletra 400/100 mg vartojant du kartus per parą vidutinė pastovi lopinaviro koncentracija plazmoje buvo 15-20 kartų didesnė negu ritonaviro koncentracija ŽIV infekuotiems pacientams. Ritonaviro koncentracija plazmoje sudaro mažiau kaip 7% koncentracijos, kuri susidaro vartojant po 600 mg ritonaviro du kartus per parą. Priešvirusinė lopinaviro EC₅₀ *in vitro* yra maždaug 10 kartų mažesnė negu ritonaviro. Todėl priešvirusinis Kaletra aktyvumas priklauso nuo lopinaviro.

Absorbcija

Kartotiniai skiriant Kaletra po 400/100 mg du kartus per parą 2 savaites ir neribojant valgyimo, vidutinė ± SN lopinaviro didžiausia 12,3 ± 5,4 µg/ml koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro praėjus maždaug 4 valandoms po pavartojimo. Vidutinė pastovi mažiausia koncentracija plazmoje prieš rytinę dozę buvo 8,1 ± 5,7 µg/ml. Lopinaviro AUC, jį skiriant kas 12 valandų, buvo vidutiniškai 113,2 ± 60,5 µg•h/ml. Absoliutus lopinaviro, suderinto su ritonaviru, biologinis įsisavinimas žmonėms nenustatytas.

Maisto poveikis išgerto vaisto absorbcijai

Skiriant Kaletra tablečių 400/100 mg vieną dozę su maistu (gausiai vartojant riebalų, 872 kcal, 56% riebalinės kilmės) ir lyginant su alkio būseną, nebuvo stebėta jokių reikšmingų C_{max} ir AUC_{inf} pokyčių. Todėl Kaletra tabletes galima vartoti valgant arba ne valgio metu. Taip pat nustatyta, kad Kaletra tablečių farmakokinetinis nepastovumas yra mažesnis, lyginant jas su Kaletra minkštomis kapsulėmis.

Pasiskirstymas

Kai koncentracija nusistovėjusi, maždaug 98-99% lopinaviro būna susijungusio su serumo baltymais. Lopinaviras jungiasi ir su alfa-1-rūgščiuoju glikoproteinu (ARG), ir su albuminu, tačiau jo afinitetas didesnis ARG. Nusistovėjus koncentracijai, lopinaviras jungiasi su baltymais tokiu pat santykiu, kaip ir tuomet, kai serume yra jo koncentracija, susidaranti vartojant po 400/100 mg Kaletra du kartus per parą, ir šis junginasis yra panašus sveikų savanorių ir ŽIV teigiamų pacientų.

Biotransformacija

Eksperimentai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis rodo, kad pirmiausiai lopinaviras metabolizuojamas oksidacijos būdu. Lopinavirą ekstensyviai metabolizuoja kepenų citochromo P450 sistema, beveik vien tik izofermentas CYP3A. Ritonaviras yra stiprus CYP3A inhibitorius, slopina lopinaviro metabolizmą, todėl didina lopinaviro koncentraciją plazmoje. Žmonių ^{14}C -lopinaviro tyrimai parodė, kad 89% plazmos radioaktyvumo po vienkartinės 400/100 mg Kaletra dozės sudarė pradinė veiklioji medžiaga. Žmogaus organizme nustatyta mažiausiai 13 lopinaviro oksidacinių metabolitų. Pagrindiniai yra 4-okso ir 4-hidroksimetabolitų epimerinės poros metabolitai, kuriems būdingas priešvirusinis aktyvumas, tačiau jie sudaro labai mažą plazmos radioaktyvumo dalį. Nustatyta, kad ritonaviras indukuoja metabolizuojančius fermentus ir savo paties metabolizmą, taip pat tikėtina, kad skatina ir lopinaviro metabolizmą. Nuo kartotinių vartojamų dozių, lopinaviro koncentracija prieš dozę ilgainiui mažėja ir stabilizuojasi maždaug po 10 dienų - 2 savaitių.

Eliminacija

Po 400/100 mg ^{14}C -lopinaviro/ritonaviro dozės maždaug $10,4 \pm 2,3\%$ ir $82,6 \pm 2,5\%$ pavartotos ^{14}C -lopinaviro dozės aptinkama atitinkamai šlapime ir išmatose. Su šlapimu ir išmatomis išsiskiria atitinkamai 2,2% ir 19,8% pavartotos dozės nepakitusio lopinaviro pavidalu. Po kartotinių dozių mažiau kaip 3% dozės nepakitusio lopinaviro pavidalu išsiskiria su šlapimu. Efektyvus (didžiausias – mažiausias) lopinaviro pusinės eliminacijos periodas per 12 val. dozavimo intervalą vidutiniškai yra 5-6 val., o tariamasis geriamojo lopinaviro klirensas (CL/F) yra 6-7 l/h.

Skiriant vieną kartą per parą: buvo ištirta Kaletra farmakokinetika skiriant vaistą ŽIV infekuotiems pacientams, kurie iki šiol nebuvo gavę antiretrovirusinio gydymo. Kaletra 800/200 mg buvo skirta kartu su 200 mg emtricitabino ir 300 mg tenofoviro DF, kaip dalis „vieną kartą per parą“ režimo. Daugkartinės Kaletra 800/200mg vieną kartą per parą dozės 2 savaites vartojant ją be maisto ($n=16$) sąlygojo vidutinį \pm SD lopinaviro maksimalią koncentraciją (C_{max}) $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, kuri pasiekama maždaug po 6 valandų išgėrus vaisto. Vidutinė pastovi vaisto koncentracija prieš rytinę dozę buvo $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. Lopinaviro AUC per 24 valandų intervalą varijavo $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Lyginant BID režimą, vaistą skiriant vieną kartą per parą C_{min}/C_{trough} reikšmės sumažėja apie 50%.

Ypatingosios populiacijos

Vaikai

Jaunesnių kaip 2 metų vaikų farmakokinetikos duomenų yra mažai. Buvo tirta Kaletra 100/25 mg tablečių farmakokinetika 53 pacientams vaikams, dozuojant pagal kūno svorį ir skiriant be nevirapino po 100/25 mg tabletę du kartus per parą. Vidutinis \pm standartinis lopinaviro AUC, C_{max} ir C_{12} nuokrypis nusistovėjus koncentracijai buvo atitinkamai $112,5 \pm 37,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $12,4 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ ir $5,71 \pm 2,99$ $\mu\text{g/ml}$. Dozuojant pagal

kūno svorį ir skiriant du kartus per parą be nevirapino ir 300/75 mg/m² du kartus per parą su nevirapinu, plazmoje susidarė lopinaviro koncentracija, panaši į koncentraciją, nustatytą suaugusiems, gaunantiems 400/100 mg du kartus per parą be nevirapino.

Lytis, rasė ir amžius

Vyresnio amžiaus asmenims Kaletra farmakokinetika netirta. Suaugusiems pacientams nestebėta nuo amžiaus ar lyties priklausomų farmakokinetikos skirtumų. Nenustatyta ir nuo rasės priklausomų farmakokinetikos skirtumų.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Atvirojo farmakokinetinio tyrimo metu kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais buvo gydoma 12 ŽIV infekuotų nėščių moterų, kurių nėštumas buvo mažesnis kaip 20 gestacijos savaitių. Iš pradžių, iki 30 gestacijos amžiaus savaitių, jos vartojo lopinaviro / ritonaviro 400 mg/100 mg derinį (dvi tabletes po 200/50 mg) du kartus per parą kasdien. Kai gestacijos amžius pasiekė 30 savaitių, dozė buvo padidinta iki 500/125 mg (dvi 200/50 mg tabletės ir viena 100/25 mg tabletė) du kartus per parą kasdien, kol suėjo 2 savaitės po gimdymo. Lopinaviro koncentracija kraujo plazmoje buvo vertinama keturis 12 valandų trukmės laikotarpius antrojo trimestro metu (20–24 gestacijos amžiaus savaitę), trečiąjį trimestrą prieš dozės padidinimą (30 gestacijos amžiaus savaitių), trečiąjį trimestrą po dozės padidinimo (32 gestacijos amžiaus savaitę) ir suėjus 8 savaitėms po gimdymo. Dozės padidinimas nesukėlė reikšmingo lopinaviro koncentracijos padidėjimo kraujo plazmoje.

Kito atvirojo farmakokinetinio tyrimo metu 19 ŽIV infekuotų nėščių moterų vartojo lopinaviro / ritonaviro 400/100 mg derinį du kartus per parą kasdien kaip dalį taikomo kombinuoto antiretrovirusinio gydymo, kuris buvo pradėtas prieš pastojant ir skiriamas nėštumo metu. Kraujo mėginiai buvo imami prieš pradedant gydymą ir 12 valandų intervalais per visą gydymo kursą II ir III trimestro metu, gimdant ir 4-6 savaites po gimdymo (moterims, kurioms buvo tęsiamas gydymas po gimdymo), siekiant atlikti bendro ir nesujungto lopinaviro koncentracijos kraujo plazmoje analizę.

Farmakokinetiniai duomenys, gauti iš ŽIV-1 infekuotų nėščių moterų, vartojusių lopinaviro / ritonaviro 400/100 mg tabletes du kartus per parą kasdien, pateikti 6 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

6 lentelė

Lopinaviro koncentracijos ŽIV infekuotų moterų organizme stabilios koncentracijos vidurkio (%CV) farmakokinetiniai parametrai			
Farmakokinetinis parametras	II trimestras n = 17*	III trimestras n = 23	Pogimdyminis laikotarpis n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{prieš dozę} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 C _{max}			
** n = 16 C _{prieš dozę}			

Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kuriems yra inkstų nepakankamumas, Kaletra farmakokinetika netirta. Lopinaviro inkstų klirensas yra nereikšmingas, todėl nesitikima, kad bendras organizmo klirensas sumažėtų pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas.

Kepenų nepakankamumas

Kartotinių dozių tyrime, kuriame lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg skiriamas 2 kartus per parą, buvo palyginti lopinaviro vidutiniai įsotrinimo farmakokinetiniai parametrai ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra lengvas ir

vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, bei ŽIV infekuotiems pacientams su normalia kepenų funkcija. Buvo pastebėtas ribotas suminės (bendros) lopinaviro koncentracijos padidėjimas vidutiniškai 30%, kuris, tikėtina, nėra kliniškai svarbus (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo graužikams ir šunims tyrimais nustatyta, kad pagrindiniai organai taikiniai yra kepenys, inkstai, skydliaukė, blužnis ir cirkuliuojantys raudonieji kraujo kūneliai. Nustatytas kepenų ląstelių paburkimas su židinine degeneracija. Nors ekspozicija, dėl kurios atsirado šių pokyčių, buvo panaši ar mažesnė negu klinikinė žmonių ekspozicija, dozės gyvūnams buvo maždaug 6 kartus didesnės už rekomenduojamas klinikinės dozes. Neryški inkstų kanalėlių degeneracija nustatyta pelėms, kurių ekspozicija buvo mažiausiai du kartus didesnė už rekomenduojamą žmogui. Žiurkių ir šunų inkstai nebuvo pažeisti. Dėl sumažėjusio tiroksino kiekio daugiau išsiskyrė TSH ir pasireiškė žiurkių folikulinių skydliaukės ląstelių hipertrofija. Šie pokyčiai išnyko nutraukus veikliosios medžiagos vartojimą, jų nestebėta pelėms ir šunims. Coombs neigiama anizocitozė ir poikilocitozė nustatyta žiurkėms, bet nenustatyta pelėms ir šunims. Padidėjusi blužnis su histiocitoze stebėta žiurkėms, bet šių pokyčių nebuvo kitų rūšių gyvūnams. Serumo cholesterolio kiekis padidėjo graužikams, bet nepadidėjo šunims, o trigliceridų padaugėjo tik pelėms.

Tiriant *in vitro*, 30 % klonuotų žmogaus širdies kalio kanalų (HERG) buvo slopinama naudojant didžiausią lopinaviro / ritonaviro koncentraciją, 7 kartus didesnę už bendrąją lopinaviro ekspoziciją ir 15 kartų didesnę už didžiausią koncentraciją plazmoje, susidariusią žmogui po didžiausios rekomenduojamos gydymosi dozės. Priešingai, panaši lopinaviro/ritonaviro koncentracija nevelino triušių širdies Purkinje skaidulų repoliarizacijos. Mažesnė lopinaviro/ritonaviro koncentracija reikšmingai neslopino kalio (HERG) srovės. Žiurkėms pasiskirstymo audiniuose tyrimai nerodo, kad daug veikliosios medžiagos kauptųsi širdyje; 72 val. AUC širdyje sudarė maždaug 50% plazmoje nustatytos AUC. Todėl galima manyti, kad lopinaviro koncentracija širdyje nebus žymiai didesnė negu plazmoje.

Šunų elektrokardiogramoje stebėtos ryškios U bangos, susijusios su pailgėjusiu PR intervalu ir bradikardija. Manoma, kad šiuos pokyčius gali sukelti elektrolitų sutrikimai.

Klinikinė šių ikiklinikinių duomenų reikšmė nežinoma, tačiau negalima atmesti šio preparato galimo poveikio žmogaus širdžiai (taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Žiurkių patelėms, gavusioms patelei toksiškas dozes, stebėtas embriofetotoksinis poveikis (abortai, sumažėjęs vaisių gyvybingumas, sumažėjęs vaisių kūno svoris, padažnėję skeleto pokyčiai) ir ponatalinės raidos toksiškumas (sumažėjęs palikuonių išgyvenamumas). Sisteminė lopinaviro / ritonaviro ekspozicija, skiriant patelei ir vaisiaus raidai toksiškas dozes, buvo mažesnė negu tikėtina gydomoji ekspozicija žmogui.

Ilgalaikiai pelių lopinaviro/ritonaviro kancerogeniškumo tyrimai atskleidė negenotoksinį, kepenų navikų mitogeninės indukcijos poveikį, kuris, manoma, mažai reikšmingas žmogui. Žiurkių kancerogeniškumo tyrimai neparodė jokio tumorogeninio poveikio. Nustatyta, kad lopinaviras / ritonaviras neveikia mutageniškai ar klastogeniškai atliekant seriją tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, iš jų Ames bakterijų atgalinės mutacijos testą, pelių limfomos testą, pelių mikrobranduolių testą ir chromosomų aberacijos testą žmogaus limfocituose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kopovidonas

Sorbitano lauratas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas

Talkas

Makrogolis 3350 (polietilenglikolis 3350)

Raudonasis geležies oksidas E172

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai, uždaryti propileno dangteliais. Buteliuke yra 60 plėvelė dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/172/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. kovo 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2011 m. kovo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-DUŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo(u), atsakingo(u) už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Kaletra geriamasis tirpalas:

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

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

Kaletra 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės ir Kaletra 100 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės:

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

Kaletra 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės:

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Be to, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Geriamasis tirpalas – kartono dėžutė, kurioje yra 300 ml geriamojo tirpalo (5 buteliukai x 60 ml)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml geriamasis tirpalas
(lopinavirum + ritonavirum)
Suaugusiems ir vaikams, sveriantiems daugiau nei 15 kg.

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 80 mg lopinaviro ir 20 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra alkoholio, daug fruktozės turinčio kukurūzų sirupo, propilenglikolio, glicerolio, makrogolglicerolio 40 hidroksistearato, kalio (acesulfamo kalio druskos pavidalu).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 300 ml (5 buteliukai x 60 ml) geriamojo tirpalo ir penki 5 ml geriamieji dozavimo švirkštai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Didesniam nei 2 ml tūriui.
Dozei paruošti naudokite 5 ml geriamąjį dozavimo švirkštą.

6. SPECIALUS IŠPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) IŠPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/01/172/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Geriamasis tirpalas – sudėtinės pakuotės kartono dėžutė, kurioje yra 120 ml geriamojo tirpalo (2 buteliukai x 60 ml)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml geriamasis tirpalas
(lopinavirum + ritonavirum)
Vaikams nuo 2 savaičių ir vyresniems, sveriantiems iki 15 kg

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 80 mg lopinaviro ir 20 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra alkoholio, daug fruktozės turinčio kukurūzų sirupo, propilenglikolio, glicerolis, makrogolglicerolio 40 hidrosistearato, kalio (acesulfamo kalio druskos pavidalu).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 ml (2 buteliukai x 60 ml) geriamojo tirpalo ir du 2 ml geriamieji dozavimo švirkštai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Tūriui iki 2 ml.
Dozei paruošti naudokite 2 ml geriamąjį dozavimo švirkštą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/01/172/009

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Geriamasis tirpalas - Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml geriamasis tirpalas
(lopinavirum + ritonavirum)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 80 mg lopinaviro ir 20 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra alkoholio (42 % V/V, žr. pakuotės lapelį), daug fruktozės turinčio kukurūzų sirupo, propilenglikolio, glicerolio, makrogolglicerolio 40 hidroksistearato, kalio (acesulfamo kalio druskos pavidalu).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 ml geriamojo tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Svarbu išvynioti.
Įsitikinkite, jog turite tinkamą švirkštą dozei.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**Laikyti šaldytuve.**

Laikymas vartojant: išimtą iš šaldytuvo laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Praėjus 42 dienoms (6 savaitėms), nesuvartotą vaistą išmesti. Rekomenduojama ant pakuotės užrašyti datą, kada išimama iš šaldytuvo.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie (logotipas)

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 mg/50 mg tabletės - Kartono dėžutė su 1 buteliuku

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės
lopinavirum/ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro farmakokinetikai sustiprinti.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/01/172/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaletra 200 mg/50 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 mg/50 mg tabletės – sudėtinės pakuotės kartono dėžutė, kurioje yra 360 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 120 tablečių)– įskaitant mėlynąją dėžutę

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės
lopinavirum/ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro farmakokinetikai sustiprinti.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 360 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 120 tablečių).
3 mėnesių pakuotė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/01/172/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaletra 200 mg/50 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

200 mg/50 mg tabletės – Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės
lopinavirum/ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro farmakokinetikai sustiprinti.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė sudėtinės pakuotės dėžutė, kurioje yra 120 200 mg/50 mg plėvele dengtų tablečių (3 dėžutės po 40 plėvele dengtų tablečių) - įskaitant mėlynąją dėžutę
Dėžutė, kurioje yra 120 plėvele dengtų tablečių

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės
lopinavirum/ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA(-OS) IR JOS (JŲ) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro farmakokinetikai sustiprinti.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 120 plėvele dengtų tablečių (3 dėžutės po 40 tablečių)
120 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/01/172/005 – sudėtinė pakuotė: 120 plėvele dengtų tablečių (3 pakuotės po 40 tablečių)
EU/1/01/172/008 – kartono dėžutė, kurioje yra 120 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaletra 200 mg/50 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS DĖŽUTĖS

Vidinė sudėtinės pakuotės kartono dėžutė, kurioje 120 (3 pakuotės po 40 tablečių) 200 mg/50 mg plėvele dengtų tablečių - be mėlynosios dėžutės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės
lopinavirum/ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro farmakokinetikai sustiprinti.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

40 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalių atskirai pardavinėti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/01/172/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaletra 200 mg/50 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ ARBA PAPRASTŲ LAKŠTŲ

200 mg/50 mg tabletės - 8 plėvele dengtų tablečių lizdinė plokštelė arba 12 plėvele dengtų tablečių lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės
lopinavirum/ritonavirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

100 mg/25 mg tabletės - kartono dėžutė 1 buteliukui

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra 100 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
lopinavirum/ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lopinaviro kartu su 25 mg ritonaviro farmakokinetikai sustiprinti.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/01/172/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaletra 100 mg/25 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

100 mg/25 mg tabletės – buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaletra 100 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
lopinavirum/ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lopinaviro kartu su 25 mg ritonaviro farmakokinetikai sustiprinti.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/01/172/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml geriamasis tirpalas
(Lopinaviras + ritonaviras)
(*lopinavirum + ritonavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums ar Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums ar Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kaletra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Kaletra
3. Kaip vartoti Kaletra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kaletra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kaletra ir kam jis vartojamas

- Gydytojas Jums paskyrė Kaletra, kuris padės kontroliuoti žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją. Kaletra tai daro slopindamas infekcijos plitimą organizme.
- Kaletra neišgydo ŽIV infekcijos ar AIDS.
- Kaletra skiriamas vaikams nuo 14 parų ir vyresniems, paaugliams ir suaugusiesiems, kurie yra infekuoti ŽIV, sukeliančiu AIDS.
- Kaletra sudėtyje yra veikliųjų medžiagų – lopinaviro ir ritonaviro. Kaletra yra priešvirusinis vaistas. Jis priklauso proteazių inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.
- Kaletra skiriamas kartu su kitais priešvirusiniais vaistais. Gydytojas apsvarstys su Jumis ir nuspręs, kuris vaistas Jums labiausiai tinka.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Kaletra

Kaletra vartoti negalima:

- jeigu yra alergija lopinavirui, ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei Kaletra medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei sergate sunkia kepenų liga.

Kaletra negalima vartoti kartu su šiais vaistais:

- astemizolu ar terfenadinu (dažnai vartojamais alergijos simptomams gydyti – šiuos vaistus galima įsigyti be recepto);
- geriamuoju (vartojamu per burną) midazolamu, triazolamu (nerimui ir / ar sutrikusiam miegui gydyti);
- pimozidu (šizofrenijai gydyti);

- kvetiapinu (šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiajai depresijai gydyti);
- lurazidonu (depresijai gydyti);
- ranolazinu (lėtiniam krūtinės skausmui [anginai] gydyti);
- cisapridu (tam tikriems skrandžio sutrikimams lengvinti);
- ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu, metilergonovinu (galvos skausmui malšinti);
- amjodaronu, dronedaronu (sutrikusiam širdies ritmui gydyti);
- lovastatinu, simvastatinu (vaistai cholesterolio kiekio kraujyje mažinimui);
- lomitapidu (vaistai cholesterolio kiekio kraujyje mažinimui);
- alfuzozinu (vartojamu vyrams prostatos padidėjimo (gerybinės prostatos hiperplazijos (GPH)) simptomams lengvinti);
- fuzido rūgštimi (vartojama odos infekcinių ligų, sukeltų stafilokoko, pvz., impetigos ir infekcinio dermatito gydymui). Fuzido rūgštis lėtinių kaulų ir sąnarių infekcinių ligų gydymui gali būti vartojama gydytojui prižiūrint (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Kaletra**“);
- kolchicinu (vaistu podagrai gydyti) – jei Jūsų inkstų ar kepenų veikla sutrikusi (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Kaletra**“);
- elbasviru / grazopreviru (vartojamais lėtiniam hepatito C virusui [HCV] gydyti);
- ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru su arba be dasabuviro (vartojamais lėtiniam hepatito C virusui [HCV] gydyti);
- neratinibu (vartojamas krūties vėžiui gydyti);
- avanafilu ar vardenafilu (erekcijos sutrikimams gydyti);
- sildenafilu, vartojamu plautinės arterinės hipertenzijos (aukšto kraujo spaudimo plaučių arterijoje) gydymui. Sildenafilį vartojant erekcijos sutrikimų gydymui, turi stebėti gydytojas (žr. „**Kiti vaistai ir Kaletra**“ skyrių);
- preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Perskaitykite vaistų sąrašą toliau, skyriuje „Kiti vaistai ir Kaletra“ tam, kad sužinotumėte, kuriuos kitus vaistus reikia vartoti atsargiai.

Jei vartojate kurį nors iš šių vaistų, klauskite gydytojo apie galimybę atlikti arba Jūsų kitos ligos (-ų) gydymo, arba Jūsų priešvirusinio gydymo būtinus keitimus.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kaletra.

Svarbi informacija

- Kaletra vartojantiems žmonėms vis tiek gali pasireikšti infekcinės ligos ar kiti sutrikimai, susiję su ŽIV liga ir AIDS. Todėl svarbu, kad Kaletra vartojimo metu Jus stebėtų gydytojas.

Pasakykite gydytojui, jei Jūs ar Jūsų vaikas serga ar sirgo

- **Hemofilija**, A arba B tipo, nes Kaletra gali didinti kraujavimo riziką.
- **Diabetu**, nes Kaletra vartojantiems pacientams pastebėta cukraus koncentracijos kraujyje padidėjimo atvejų.
- Jei yra buvę **kepenų sutrikimų**, kadangi pacientams, kuriems yra buvę kepenų sutrikimų, įskaitant lėtinį hepatitą B ar C, yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reiškinių rizika.

Pasakykite gydytojui, jei Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė

- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, sunkumas kvėpuojant ir stiprus kojų bei rankų raumenų silpnumas, kadangi šie simptomai gali rodyti padidėjusią pieno rūgšties koncentraciją.
- Troškulys, dažnas šlapinimasis, sutrikusi rega ar kūno masės mažėjimas, kadangi šie simptomai gali rodyti padidėjusią cukraus koncentraciją kraujyje.
- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, kadangi didelis trigliceridų koncentracijos (riebalų kraujyje) padidėjimas yra pankreatito (kasos uždegimo) rizikos faktorius, o minėti simptomai gali rodyti šį sutrikimą.
- Kai kuriems pacientams, kurių ŽIV infekcija yra progresavusi ir kuriems yra buvusi oportunistinė infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, gali pasireikšti ankstesnių infekcijų sukkelto uždegimo požymiai ir simptomai. Manoma, kad taip nutinka dėl organizmo imuninio atsako pagerėjimo, dėl ko organizmas gali kovoti su infekcijomis, kurių gali būti be akivaizdžių simptomų.
- Pradėjus gydymą nuo ŽIV infekcijos, prie oportunistinės infekcijos taip pat gali prisidėti autoimuniniai sutrikimai (tai būklė, kuri atsiranda imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali atsirasti nuo gydymo pradžios praėjus daugeliui mėnesių. Jei pastebite bet kokių infekcijos simptomų ar tokių simptomų, kaip raumenų silpnumas, silpnumas, atsirandantis rankose ir pėdose ir einantis į liemenį, smarkus širdies plakimas, tremoras (drebėjimas) ar hiperaktyvumas (pernelyg didelis aktyvumas), nedelsiant praneškite savo gydytojui, kad būtų suteikta tinkama pagalba.
- **Sąnarių sustingimas, skausmas ir maudimas** (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėję judesiai, kadangi kai kuriems šiuos vaistus vartojantiems pacientams pasireiškia osteonekroze vadinama kaulų liga (kaulinio audinio žūtis dėl pablogėjusios kaulo kraujotakos). Kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija (sumažėjęs imuninės sistemos aktyvumas), didesnis kūno masės indeksas, gali būti vieni iš daugelio šios ligos rizikos faktorių.
- **Raumenų skausmas**, padidėjęs jautrumas ar silpnumas, ypač vartojant derinius su kitais vaistais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs.
- Galvos sukimasis, svaigimas, alpimas ar nenormalaus širdies plakimo jautimas. Kaletra gali sukelti širdies ritmo ir širdies elektrinio aktyvumo pakitimus. Šie pakitimai gali būti matomi EKG (elektrokardiogramoje).

Kiti vaistai ir Kaletra

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Antibiotikus (pvz., rifabutiną, rifampiciną, klaritromiciną);
- priešvėžinius vaistus (pvz., abemaciclibą, afatinibą, apalutamidą, ceritinibą, enkorafenibą, ibrutinibą, venetoklaksą, daugumą tirozino kinazės inhibitorių, tokius kaip dazatinibą ir nilotinibą, taip pat vinkristiną ir vinblastiną);
- antikoaguliantus (pvz., varfariną, rivaroksabaną, vorapaksarą);
- antidepresantus (pvz., trazodoną, bupropioną);
- vaistus nuo epilepsijos (pvz., karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, lamotriginą ir valproatą);
- priešgrybelinius (pvz., ketokonazolą, itraconazolą, vorikonazolą);
- vaistus nuo podagros (pvz., kolchiciną). Kaletra negalima vartoti su kolchicinu, jei Jums yra sutrikusi inkstų ir / ar kepenų veikla (taip pat žr. „**Kaletra vartoti negalima**“ aukščiau);
- vaistą nuo tuberkuliozės (bedakviliną, delamanidą);
- priešvirusinį vaistą, vartojamą suaugusių žmonių lėtiniam hepatitui C (HCV) gydyti (pvz., glekaprevirą / pibrentasvirą, simeprevirą ir sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą);
- vaistus erekcijos sutrikimams gydyti (pvz., sildenafilį ir tadalafilį);
- fuzido rūgštį lėtinių kaulų ir sąnarių infekcinių ligų (pvz., osteomielito) gydymui;
- vaistus širdies sutrikimams gydyti, pvz.:
 - digoksiną;
 - kalcio kanalų blokatorius (pvz., felodipiną, nifedipiną, nikardipiną);

- vaistus širdies ritmui koreguoti (pvz., bepridilį, sisteminio veikimo lidokainą, chinidiną);
- ŽIV CCR5 antagonistą (pvz., maraviroką);
- ŽIV-1 integrazės inhibitorių (pvz., raltegravirą);
- vaistus, vartojamus mažam trombocitų kiekiui kraujyje gydyti (pvz., fostamatinibą);
- levotiroksiną (naudojamas skydliaukės problemoms gydyti);
- vaistus cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti (pvz., atorvastatiną, lovastatiną, rozuvastatiną ar simvastatiną);
- vaistus astmos ar kitų plaučių ligų, pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL), gydymui (pvz., salmeterolį);
- vaistus plautinės arterinės hipertenzijos (aukšto kraujo spaudimo plaučių arterijoje) gydymui (pvz., bozentaną, riociguatą, sildenafilį, tadalafilį);
- imuninę sistemą veikiančius vaistus, pvz., ciklosporiną, sirolimužą (rapamiciną), takrolimužą;
- vaistus, vartojamus norint mesti rūkyti (pvz., bupropioną);
- vaistus, vartojamus skausmui malšinti (pvz., fentanilį);
- į morfiną panašius vaistus (pvz., metadoną);
- geriamuosius kontraceptikus ar kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti (žr. žemiau skyrių **Kontraceptiniai preparatai**);
- proteazių inhibitorius (pvz., fosamprenavirą, indinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, tipranavirą);
- raminamuosius preparatus (pvz., injekcijomis skiriamą midazolamą);
- steroidus (pvz., budezonidą, deksametazoną, flutikazono propionatą, etinilestradiolį, triamcinoloną);
- vaistus, kurie gali sąveikauti su alkoholiu (pvz., disulfiramą).

Perskaitykite vaistų sąrašą, pateiktą aukščiau, skyriuje „Kaletra negalima vartoti kartu su šiais vaistais“ tam, kad sužinotumėte, kurių vaistų negalima vartoti kartu su Kaletra.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartoja, neseniai vartojo ar galėjo vartoti kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vaistai erekcijos sutrikimams gydyti (avanafilis, vardenafilis, sildenafilis, tadalafilis)

- **Nevartokite Kaletra**, jei šiuo metu vartojate avanafilį ar vardenafilį.
- Kaletra ir sildenafilį, kai juo gydoma plautinė arterinė hipertenzija (aukštas kraujo spaudimas plaučių arterijoje) (žr. skyrių „**Kaletra vartoti negalima**“ aukščiau), kartu vartoti draudžiama.
- Jei vartojate sildenafilį ar tadalafilį kartu su Kaletra, Jums gali būti tokių šalutinių reiškinių, kaip sumažėjęs kraujospūdis, apalpinimas, regos pakitimai ir varpos erekcija, trunkanti daugiau nei 4 valandas, rizika. Jeigu erekcija trunka daugiau nei 4 valandas, turite **nedelsiant** kreiptis medicininės pagalbos, kad išvengtumėte negrįžtamų varpos pažeidimų. Gydytojas Jums gali paaiškinti šiuos simptomus.

Kontraceptiniai preparatai

- Jei vartojate geriamuosius kontraceptikus ar naudojate kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti, Jums reikės papildomų ar kitokių kontracepcijos priemonių (pvz., prezervatyvo), nes Kaletra gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų ir kontraceptinių pleistrų efektyvumą.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

- **Nedelsdama** pasakykite gydytojui, jei planuojate susilaukti kūdikio, esate nėščia arba manote, jog pastojote.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.

- Jei esate nėščia ar žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, nes jo sudėtyje yra propilenglikolio ir alkoholio.
- ŽIV infekuotoms motinoms nerekomenduojama žindyti kūdikio, nes yra galimybė jį su pienu užkrėsti ŽIV.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kaletra galimas poveikis gebėjimui vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus specialiai netirtas. Nevairuokite automobilio ir nevaldykite mechanizmų, jei pasireiškė kuri nors nepageidaujama reakcija (pvz., pykinimas), kuri gali sutrukdyti tai daryti saugiai. Vietoj to, kreipkitės į gydytoją.

Kaletra sudėtyje yra 42 % V/V alkoholio. Šio vaisto sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, Jūsų sprendimus ir reakcijos laiką.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Kaletra medžiagas

Kaletra sudėtyje yra 42 % (V/V) alkoholio ir 15 % propilenglikolio (m/V). Viename mililitre Kaletra geriamojo tirpalo yra 356,3 mg alkoholio ir 152,7 mg propilenglikolio. Alkoholis ir propilenglikolis žalingi sergantiesiems kepenų ligomis, inkstų ligomis, alkoholizmu, epilepsija, smegenų pažeidimu ar liga, taip pat nėščiosioms ir vaikams. Jie gali keisti ar sustiprinti kitų vaistų veikimą.

Vartojant rekomenduojamą (-as) šio vaisto suaugusiųjų dozę (-es), apytikslė alkoholio koncentracija Jūsų kraujyje yra maždaug 0,002 – 0,01 g/dl. Panašiai, kaip suaugusiajam išgėrus 4–22 ml alaus ar 1–4 ml vyno.

Alkoholio taip pat gali būti ir kitų vartojamų vaistų sudėtyje bei maiste ir gėrimuose. Dėl sudėtinio poveikio gali padidėti alkoholio kiekis kraujyje ir padidinti alkoholio sukiamą šalutinį poveikį.

Vienos rekomenduojamos šio vaistinio preparato dozės sudėtyje yra iki 0,8 g fruktozės. Vaistas netinka, kai yra įgimtas fruktozės netoleravimas. Kadangi gali būti nedidžiaguotas fruktozės netoleravimas, šį vaistinį preparatą naujagimiams ir kūdikiams duoti tik pasitarus su gydytoju.

Kaletra sudėtyje yra glicerolio, kurio didelė dozė gali būti kenksminga. Jis gali sukelti galvos skausmą ar virškinimo trakto sutrikimą ir viduriavimą.

Kaletra sudėtyje yra makrogolglicerolio 40 hidroksistearato. Didelės jo dozės gali sukelti pykinimą, vėmimą, dieglius, stiprų viduriavimą. Jo negalima vartoti, kai yra žarnų nepraeinamumas.

Kaletra sudėtyje yra kalio, acesulfamo kalio druskos pavidalu, kuris gali būti žalingas žmonėms, kuriems reikia riboti kalį. Didelė kalio koncentracija kraujyje gali sukelti virškinimo sutrikimų ir viduriavimą.

Kaletra sudėtyje yra natrio, sacharino natrio druskos, natrio chlorido ir natrio citrato pavidalu, kuris gali būti žalingas žmonėms, ribojantiems natrio vartojimą.

Kaletra sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kaletra

Kaletra rekomenduojamas ŽIV infekuotiems suaugusiesiems bei 14 parų ir vyresniems vaikams. Atsargiai dozuoti vaikams. Vaikams, kurie sveria mažiau nei 40 kg, dozė turi būti mažesnė nei 5 ml du kartus per parą.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas gali praryti tabletes, Kaletra taip pat tiekiamas kaip plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 200 mg lopinaviro ir 50 mg ritonaviro bei plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 100 mg lopinaviro ir 25 mg ritonaviro.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kaip reikia vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Kaletra vartoti ir kada?

Vaikams, 14 parų ir vyresniems, sveriantiems iki 15 kg

- Jūsų vaikui gydytojas parinks reikiamą dozę, atsižvelgdamas į jo ūgį ir kūno masę.
- Svarbu Kaletra geriamąjį tirpalą visada vartoti valgio metu.
- Dozei atmatuoti naudokite pridėtą **2 ml** geriamąjį švirkštą.

Vaikams, sveriantiems daugiau nei 15 kg

- Jūsų vaikui gydytojas parinks reikiamą dozę, atsižvelgdamas į jo ūgį ir kūno masę.
- Svarbu Kaletra geriamąjį tirpalą visada vartoti valgio metu.
- Dozei atmatuoti naudokite pridėtą **5 ml** geriamąjį švirkštą.

Suaugusiems

- Įprastinė suaugusiųjų dozė yra po 5 ml geriamojo tirpalo du kartus per parą, t.y. kas 12 valandų, kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Gydytojas pasakys, kiek Kaletra reikia gerti.
- Svarbu Kaletra geriamąjį tirpalą visada vartoti valgio metu.
- Dozei atmatuoti naudokite pridėtą **5 ml** geriamąjį švirkštą.

Kaip atmatuoti tinkamą dozę?

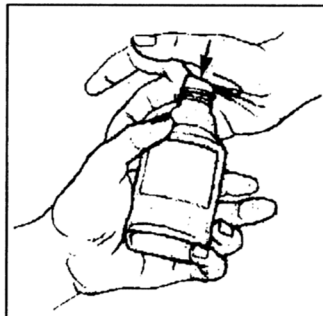
- Jei dozė yra mažesnė nei 2 ml, dozei paruošti naudokite **2 ml** geriamąjį dozavimo švirkštą.
- Jei dozė yra tarp 2 ml ir 5 ml, dozei paruošti naudokite **5 ml** geriamąjį dozavimo švirkštą.

Paklauskite vaistininko, ar Jūsų turimas švirkštas yra reikiamo dydžio. Jeigu nežinote, kaip naudoti geriamąjį dozavimo švirkštą, klauskite gydytojo, vaistininko ar slaugytojo. Jie Jums pasakys, kaip teisingai naudoti švirkštą.

Prieš naudojant dozavimo švirkštą pirmąjį kartą, stūmoklį ir švirkštą išplaukite šiltu vandeniu bei plovikliu. Nuplaukite švariu vandeniu ir leiskite išdžiūti.

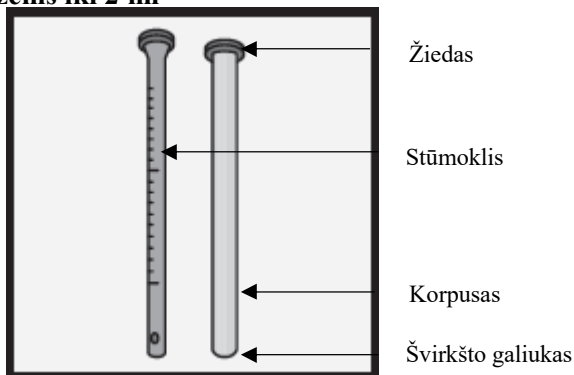
Buteliuko nekratykite, nes gali susidaryti oro burbuliukai, kurie Jums trukdys gerai atmatuoti dozę.

Atidarykite vaikų sunkiai atidaromą uždorį, spausdami jį žemyn ir pasukdami prieš laikrodžio rodyklę arba rodyklės, esančios ant dangtelio, kryptimi. Kreipkitės į vaistininką, jeigu negalite atidaryti butelio.

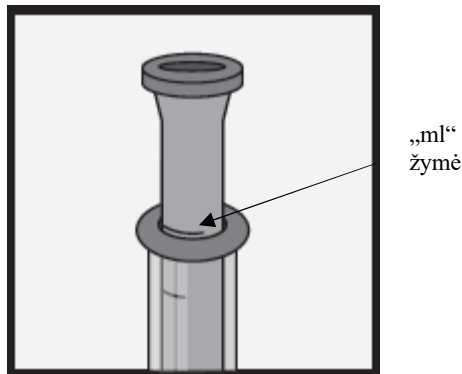


2 ml geriamojo dozavimo švirkšto naudojimas dozėms iki 2 ml

Švirkštas sudarytas iš dviejų pagrindinių dalių – stūmoklio ir korpuso. Šiame paveikslėlyje stūmoklis ištrauktas iš korpuso, kad galėtumėte aiškiai matyti kiekvieną dalį.



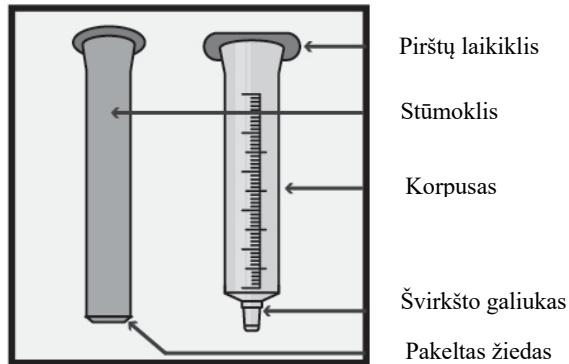
1. Sustumkite visą stūmoklį į korpusą.
2. Švirkšto galiuką įkiškite į skystį.
3. Traukite stūmoklį, kol ant stūmoklio pasirodys reikiama dozė. Ant stūmoklio esančią „ml“ žymę turite matyti susilyginusią su korpuso viršuje esančiu žiedu.
4. Nukreipkite švirkštą galiuku aukštyn, švelniai pastuksenkite švirkštą ir stumkite stūmoklį, kad pašalintumėte oro burbuliukus.
5. Pašalinę oro burbuliukus, pažiūrėkite į dozės žymę.
 - Jei „ml“ žymė prie žiedo rodo, kad dozė yra didesnė nei paskirta, stumkite stūmoklį iki paskirtos dozės.
 - Jei „ml“ žymė prie žiedo rodo, kad dozė yra mažesnė nei paskirta, pritraukite daugiau tirpalo iki paskirtos dozės.
6. Įkiškite dozavimo švirkštą vaikui į burną palei skruostą ir švelniai spausdami stūmoklį išpilkite vaistą.



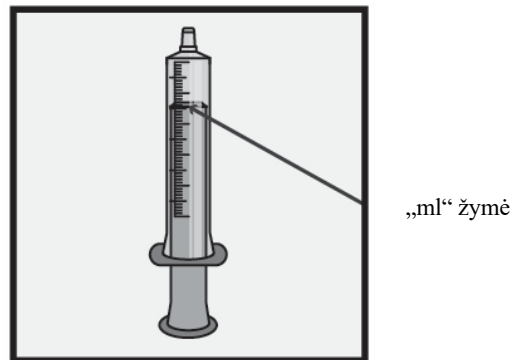
Po kiekvieno vartojimo, užsukite buteliuko dangtelį.

5 ml geriamojo dozavimo švirkšto naudojimas dozėms didesnėms nei 2 ml

Švirkštas sudarytas iš dviejų pagrindinių dalių – stūmoklio ir korpuso. Šiame paveikslėlyje stūmoklis ištrauktas iš korpuso, kad galėtumėte aiškiai matyti kiekvieną dalį.



1. Sustumkite visą stūmoklį į korpusą.
2. Švirkšto galiuką įkiškite į skystį.
3. Traukite stūmoklį, kol pakeltas žiedas sutaps su teisinga „ml“ žyme, žyminčia dozę, ant korpuso.
4. Nukreipkite švirkštą galiuku aukštyn, švelniai pastuksenkite švirkštą ir stumkite stūmoklį, kad pašalintumėte oro burbuliukus.
5. Pašalinę oro burbuliukus, pažiūrėkite į dozės žymę.



- Jei „ml“ žymė, sutampanti su pakeltu žiedu rodo, kad dozė yra didesnė nei paskirta, stumkite stūmoklį iki paskirtos dozės.
 - Jei „ml“ žymė, sutampanti su pakeltu žiedu rodo, kad dozė yra mažesnė nei paskirta, pritraukite daugiau tirpalo iki paskirtos dozės.
6. Įkiškite dozavimo švirkštą vaikui į burną palei skruostą ir švelniai spausdami stūmoklį išpilkite vaistą.

Po kiekvieno vartojimo, užsukite buteliuko dangtelį.

Po kiekvienos Kaletra dozės atskirkite stūmoklį nuo švirkšto. Nedelsdami išplaukite juos plovikliu ir šiltu vandeniu; galite juos pamerkti į muiliną vandenį iki 15 min. ir paskui nuplauti švari vandeniu. Vėl įstumkite stūmoklį į švirkštą, kelis kartus pritraukite vandentiekio vandens ir jį išstumkite, kad juos išskalautumėte. Švirkštą išdžiovinkite, prieš kitą dozavimą jis turi būti visiškai sausas.

Su Kaletra geriamuoju tirpalu tiekiamų dozavimo švirkštų nenaudokite jokiems kitiems Jūsų ar Jūsų vaiko vartojamiems vaistams vartoti.

Ką daryti, jeigu Jūs ar Jūsų vaikas pavartojo per didelę Kaletra dozę?

- Pastebėję, kad išgėrėte daugiau Kaletra negu reikia, iš karto kreipkitės į gydytoją.
- Jei negalite susisiekti su gydytoju, kreipkitės į ligoninę.

Jums ar Jūsų vaikui pamiršus pavartoti Kaletra

- Jei per 6 valandas nuo įprasto vaisto vartojimo laiko pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę, kuo greičiau ją išgerkite, paskui vartokite normalią dozę įprastine tvarka taip, kaip paskyrė gydytojas.
- Jei pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę praėjus daugiau nei 6 valandoms nuo įprasto vaisto vartojimo laiko, pamirštos dozės nebeįgerkite. Kitą dozę vartokite, kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jums ar Jūsų vaikui nustojus vartoti Kaletra

- Nekeiskite Kaletra paros dozės bei nenustokite vaisto vartoti prieš tai nepasitarę su gydytoju.
- Kad padėtų kovoti su ŽIV infekcija, Kaletra reikia vartoti, neatsižvelgiant į geresnę Jūsų savijautą.
- Vartodami Kaletra taip, kaip rekomenduojama, atitolinsite atsparumo vaistui išsivystymą.
- Jei dėl nepageidaujamo poveikio Kaletra negalite vartoti taip, kaip nurodyta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Visada turėkite pakankamai Kaletra, kad šis nepasibaigtų. Jeigu keliaujate ar gydotės ligoninėje, įsitikinkite, kad jums pakaks Kaletra, kol vėl galėsite jo įsigyti.
- Šį vaistą vartokite tol, kol gydytojas nenurodys kitaip.

4. Galimas šalutinis poveikis

Kaletra, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gali būti sunku atskirti šalutinį Kaletra sukeltą poveikį nuo poveikio, galinčio atsirasti dėl kitų kartu vartojamų vaistų ar dėl pačios ŽIV infekcijos komplikacijų.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Toliau išvardinti šalutinio poveikio reiškiniai, apie kuriuos pranešė šį vaistą vartoję pacientai. Svarbu gydytojui pasakyti apie bet kokį Jūsų sveikatos pokytį. Jei simptomai išlieka ilgai ar sunkėja, kreipkitės medicininės pagalbos.

Labai dažnas: gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių

- viduriavimas;
- pykinimas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 10 žmonių

- kasos uždegimas;
- vėmimas, pilvo padidėjimas, pilvo viršutinės ir apatinės dalies skausmas, pilvo pūtimas, nevirškinimas, sumažėjęs apetitas, refluksas iš skrandžio į stemplę, dėl ko gali būti jaučiamas skausmas;
 - **Pasakykite gydytojui,** jei jums pasireiškia pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas, nes tai gali būti pankreatito (kasos uždegimo) požymiai.
- skrandžio, plonųjų ir storųjų žarnų tinimas ar uždegimas;
- cholesterolio kiekio padidėjimas kraujyje, trigliceridų (tam tikra riebalų forma) kiekio padidėjimas kraujyje, aukštas kraujo spaudimas;
- sumažėjęs organizmo gebėjimas reguliuoti gliukozės kiekį, tai apima ir cukrinį diabetą, svorio kritimas;

- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie paprastai kovoja su infekcija, skaičius;
- bėrimas, egzema, riebios, nešvarios odos sankaupos;
- svaigimas, nerimas, sunkumai miegant;
- nuovargio jausmas, jėgų ir energijos trūkumas, galvos skausmas, įskaitant migreną;
- hemorojus;
- kepenų uždegimas, įskaitant ir kepenų fermentų kiekio padidėjimą;
- alerginės reakcijos, įskaitant dilgėlinę ir burnos ertmės uždegimą;
- apatinių kvėpavimo takų infekcijos;
- limfmazgių padidėjimas;
- impotencija, nenormaliai stiprus ar užsitęsęs menstruacinis kraujavimas ar menstruacijų sutrikimas;
- raumenų sutrikimai, tokie kaip silpnumas ir spazmai, sąnarių, raumenų ir nugaros skausmai;
- periferinės nervų sistemos nervų pažeidimas;
- naktinis prakaitavimas, niežulys, bėrimas, įskaitant atsirandančius guzus odoje, odos infekcijos, odos ir plaukų porų uždegimas, skysčių susikaupimas ląstelėse ir audiniuose.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių

- nenormalūs sapnai;
- skonio jausmo praradimas ar sutrikimas;
- plaukų slinkimas;
- EKG (elektrokardiogramos) pokyčiai, vadinami atrioventrikuline blokada;
- plokštelių susidarymas Jūsų arterijose, dėl kurių Jus gali ištikti širdies smūgis ar insultas;
- kraujagyslių ir kapiliarų uždegimas;
- tulžies pūslės latakų uždegimas;
- nekontroliuojamas kūno drebulys;
- vidurių užkietėjimas;
- giliųjų venų uždegimas dėl kraujo krešumo;
- burnos sausmė;
- negebėjimas valingai kontroliuoti žarnyno;
- plonojo žarnyno dalies, esančios prie skrandžio, uždegimas, žaizdos ar opos virškinimo trakte, kraujavimas iš žarnyno ar tiesiosios žarnos;
- eritrocitai šlapime;
- odos ar akių obuolių pageltimas (gelta);
- riebalų sankaupos kepenyse, kepenų padidėjimas;
- sėklidžių veiklos sutrikimas;
- simptomų, susijusių su infekcijų suaktyvėjimu, paūmėjimas (imuniteto atsistatymas);
- apetito padidėjimas;
- nenormaliai dideli bilirubino kiekiai (pigmento, kuris susidaro iš eritrocitams) kraujyje;
- lytinio potraukio sumažėjimas;
- inkstų uždegimas;
- kaulų apmirimas dėl sutrikusios kraujotakos;
- burnos ertmės žaizdos ar opos, skrandžio ir žarnyno uždegimas;
- inkstų nepakankamumas;
- raumenų audinio irimas, sąlygojantis raumenų skaidulų sudedamosios dalies (mioglobino) patekimą į kraują;
- garsai vienoje ar abiejose ausyse, tokie kaip zvimbimas, skambesys ar švilpimas;
- tremoras;
- nenormalus vieno iš vožtuvų užsidarymas (širdies triburio vožtuvo);

- *vertigo* (sukimosi jausmas);
- akių pažeidimas, nenormalus matymas;
- svorio augimas.

Retas: gali pasireikšti ne dažniau nei 1 iš 1000 žmonių

- sunkus ar gyvybei gresiantis odos bėrimas ir pūslės (*Stevens-Johnson* sindromas ir daugiaformė eritema).

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- akmenys inkstuose.

Jeigu kuris nors šalutinis poveikis tampa sunkiu ar pastebite kokį nors kitą šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, prašome informuoti gydytoją arba vaistininką.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kaletra

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Kaletra vartoti negalima.
- Pastebėjus, kad tirpalas pakeitė spalvą arba jame yra kietųjų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Kaip laikyti Kaletra ir kaip ilgai

- Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).
- Laikymas vartojant: išėmus iš šaldytuvo, negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, o po 42 dienų (6 savaičių) nesuvartotą vaistą išmesti. Rekomenduojama ant pakuotės užrašyti datą, kada išimama iš šaldytuvo.
- Svarbu Kaletra laikyti gamintojo buteliuke ir po kiekvienos dozės užsukti buteliuko dangtelį. Negalima perpilti į kitą talpyklę.

Kaip reikia išmesti Kaletra likučius?

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kaletra sudėtis

Veikliosios medžiagos yra lopinaviras ir ritonaviras.

Kiekviename Kaletra geriamojo tirpalo mililitre yra 80 mg lopinaviro ir 20 mg ritonaviro.

Pagalbinės medžiagos yra:

Alkoholis, daug fruktozės turintis kukurūzų sirupas, propilenglikolis, išgrynintas vanduo, glicerolis, povidonas, *magnasweet-110* aromatinė medžiaga (monoamonio glicirizinato ir glicerolio mišinys), vanilės aromatinė medžiaga (sudėtyje yra p-hidroksibenzenkarboksirūgšties, p-hidroksibenzaldehido, vanilino rūgšties, vanilino, heliotropino, etilo vanilino), makrogolglicerolio 40 hidroksistearatas, cukraus vatos aromatinė medžiaga (sudėtyje yra etilmaltolio, etilo vanilino, acetoino, dihidrokumarino, propilenglikolio), acesulfamo kalio druska, sacharino natrio druska, natrio chloridas, pipirmėčių eterinis aliejus, natrio citratas, citrinų rūgštis, levomentolis.

Kaletra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kaletra geriamasis tirpalas tiekiamas daugiadoziuose tamsaus stiklo 60 ml buteliukuose. Kiekviename Kaletra ml yra 80 mg lopinaviro ir 20 mg ritonaviro.

Tiekiamos dviejų dydžių pakuotės:

- 120 ml (2 buteliukai x 60 ml). 2 buteliukų pakuotėje taip pat yra du 2 ml švirkštai, sugraduoti kas 0,1 ml. Tūriui iki 2 ml. Didesniam tūriui prieinamos kitos pakuotės.
- 300 ml (5 buteliukai x 60 ml). 5 buteliukų pakuotėje taip pat yra penki 5 ml švirkštai, sugraduoti kas 0,1 ml. Didesniam nei 2 ml tūriui. Mažesniam tūriui prieinamos pakuotės.

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Kaletra 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės

Lopinaviras/ritonaviras
(*lopinavirum/ritonavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums ar Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kaletra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Kaletra
3. Kaip vartoti Kaletra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kaletra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kaletra ir kam jis vartojamas

- Gydytojas Jums paskyrė Kaletra, kuris padės kontroliuoti žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją. Kaletra tai daro slopindamas infekcijos plitimą organizme.
- Kaletra neišgydo ŽIV infekcijos ar AIDS.
- Kaletra skiriamas vaikams nuo 2 metų, paaugliams ir suaugusiesiems, kurie yra infekuoti ŽIV, sukeliančiu AIDS.
- Kaletra sudėtyje yra veikliosios medžiagos – lopinaviras ir ritonaviras. Kaletra yra priešvirusinis vaistas. Jis priklauso proteazių inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.
- Kaletra skiriamas kartu su kitais priešvirusiniais vaistais. Gydytojas apsvarstys su Jumis ir nuspręs, kuris vaistas Jums labiausiai tinka.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Kaletra

Kaletra vartoti negalima:

- Jeigu yra alergija lopinavirui, ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei Kaletra medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- Jei sergate sunkia kepenų liga.

Kaletra negalima vartoti kartu su šiais vaistais:

- astemizolu ar terfenadinu (dažnai vartojamais alergijos simptomams gydyti – šiuos vaistus galima įsigyti be recepto);
- geriamuoju (vartojamu per burną) midazolamu, triazolamu (nerimui ir /ar sutrikusiam miegui gydyti);

- pimozidu (šizofrenijai gydyti);
- kvetiapinu (šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiajai depresijai gydyti);
- lurazidonu (depresijai gydyti);
- ranolazinu (lėtiniam krūtinės skausmui [anginai] gydyti);
- cisapridu (tam tikriems skrandžio sutrikimams lengvinti);
- ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu, metilergonovinu (galvos skausmui malšinti);
- amjodaronu, dronedaronu (sutrikusiam širdies ritmui gydyti);
- lovastatinu, simvastatinu (vaistai cholesterolio kiekio kraujyje mažinimui);
- lomitapidu (vaistai cholesterolio kiekio kraujyje mažinimui);
- alfuzozinu (vartojamu vyrams prostatos padidėjimo (gerybinės prostatos hiperplazijos (GPH)) simptomams lengvinti);
- fuzido rūgštimi (vartojama odos infekcinių ligų, sukeltų stafilokoko, pvz., impetigos ir infekcinio dermatito, gydymui). Fuzido rūgštis lėtinių kaulų ir sąnarių infekcinių ligų gydymui gali būti vartojama gydytojui prižiūrint (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Kaletra**“);
- kolchicinu (vaistu podagrai gydyti) – jei Jūsų inkstų ar kepenų veikla sutrikusi (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Kaletra**“);
- elbasviru / grazopreviru (vartojamais lėtiniam hepatito C virusui [HCV] gydyti);
- ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru su arba be dasabuviro (vartojamais lėtiniam hepatito C virusui [HCV] gydyti);
- neratinibu (vartojamas krūties vėžiui gydyti);
- avanafilu ar vardenafilu (erekcijos sutrikimams gydyti);
- sildenafilu, skirtu plautinės arterijos hipertenzijos (aukšto kraujo spaudimo plaučių arterijoje) gydymui. Sildenafilą vartojant erekcijos sutrikimų gydymui, turi stebėti gydytojas (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Kaletra**“);
- preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Perskaitykite vaistų sąrašą žemiau skyriuje „Kiti vaistai ir Kaletra“ tam, kad sužinotumėte, kuriuos kitus vaistus reikia vartoti atsargiai.

Jei vartojate kurį nors iš šių vaistų, klauskite gydytojo apie galimybę atlikti arba Jūsų kitos ligos(ų) gydymo, arba Jūsų priešvirusinio gydymo būtinus keitimus.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kaletra.

Svarbi informacija

- Kaletra vartojantiems žmonėms vis tiek gali pasireikšti infekcinės ligos ar kiti sutrikimai, susiję su ŽIV liga ir AIDS. Todėl svarbu, kad Kaletra vartojimo metu Jus stebėtų gydytojas.

Pasakykite gydytojui, jei Jūs ar Jūsų vaikas serga ar sirgo

- **Hemofilija**, A arba B tipo, nes Kaletra gali didinti kraujavimo riziką.
- **Diabetu**, nes Kaletra vartojantiems pacientams pastebėta cukraus koncentracijos kraujyje padidėjimo atvejų.
- Jei yra buvę **kepenų sutrikimų**, kadangi pacientams, kuriems yra buvę kepenų sutrikimų, įskaitant lėtinį hepatitą B ar C, yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reiškinių rizika.

Pasakykite gydytojui, jei Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė

- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, sunkumas kvėpuojant ir stiprus kojų bei rankų raumenų silpnumas, kadangi šie simptomai gali rodyti padidėjusią pieno rūgšties koncentraciją.
- Troškulys, dažnas šlapinimasis, sutrikusi rega ar kūno masės mažėjimas, kadangi šie simptomai gali rodyti padidėjusią cukraus koncentraciją kraujyje.
- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, kadangi didelis trigliceridų koncentracijos (riebalų kraujyje) padidėjimas yra pankreatito (kasos uždegimo) rizikos faktorius, o minėti simptomai gali rodyti šį sutrikimą.
- Kai kuriems pacientams, kurių ŽIV infekcija yra progresavusi ir kuriems yra buvusi oportunistinė infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, gali pasireikšti ankstesnių infekcijų sukkelto uždegimo požymiai ir simptomai. Manoma, kad taip nutinka dėl organizmo imuninio atsako pagerėjimo, dėl ko organizmas gali kovoti su infekcijomis, kurių gali būti be akivaizdžių simptomų. Pradėjus gydymą nuo ŽIV infekcijos, prie oportunistinės infekcijos taip pat gali prisidėti autoimuniniai sutrikimai (tai būklė, kuri atsiranda imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali atsirasti nuo gydymo pradžios praėjus daugeliui mėnesių. Jei pastebite bet kokių infekcijos simptomų ar tokių simptomų, kaip raumenų silpnumas, silpnumas, atsirandantis rankose ir pėdose ir einantis į liemenį, smarkus širdies plakimas, tremoras (drebėjimas) ar hiperaktyvumas (pernelyg didelis aktyvumas), nedelsiant praneškite savo gydytojui, kad būtų suteikta tinkama pagalba.
- **Šnarių sustingimas, skausmas ir maudimas** (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėję judesiai, kadangi kai kuriems šiuos vaistus vartojantiems pacientams pasireiškia osteonekroze vadinama kaulų liga (kaulinio audinio žūtis dėl pablogėjusios kaulo kraujotakos). Kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija (sumažėjęs imuninės sistemos aktyvumas), didesnis kūno masės indeksas, gali būti vieni iš daugelio šios ligos rizikos faktorių.
- **Raumenų skausmas**, padidėjęs jautrumas ar silpnumas, ypač vartojant derinius su kitais vaistais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs.
- Galvos sukimasis, svaigimas, alpimas ar nenormalaus širdies plakimo jautimas. Kaletra gali sukelti Jūsų širdies ritmo ir širdies elektrinio aktyvumo pakitimus. Šie pakitimai gali būti matomi EKG (elektrokardiogramoje).

Kiti vaistai ir Kaletra

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Antibiotikus (pvz., rifabutiną, rifampiciną, klaritromiciną);
- priešvėžinius vaistus (pvz., abemaciklibą, afatinibą, apalutamidą, ceritinibą, enkorafenibą, ibrutinibą, venetoklaksą, daugumą tirozino kinazės inhibitorių, tokius kaip dazatinibą ir nilotinibą, taip pat vinkristiną ir vinblastiną);
- antikoagulantus (pvz., varfariną, rivaroksabaną, vorapaksarą);
- antidepresantus (pvz., trazodoną, bupropioną);
- vaistus nuo epilepsijos (pvz., karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, lamotriginą ir valproatą);
- priešgrybelinius (pvz., ketokonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą);
- vaistus nuo podagros (pvz., kolchiciną). Kaletra negalima vartoti su kolchicinu, jei Jums yra sutrikusi inkstų ir / ar kepenų veikla (taip pat žr. „**Kaletra vartoti negalima**“ aukščiau);
- vaistą nuo tuberkuliozės (bedakviliną, delamanidą);
- priešvirusinį vaistą, vartojamą suaugusių žmonių lėtiniam hepatitui C (HCV) gydyti (pvz., glekaprevirą / pibrentasvirą, simeprevirą ir sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą);
- vaistus erekcijos sutrikimams gydyti (pvz., sildenafilį ir tadalafilį);
- fuzido rūgštį lėtinių kaulų ir šnarių infekcinių ligų (pvz., osteomielito) gydymui;
- vaistus širdies sutrikimams gydyti, pvz.:

- digoksiną;
- kalcio kanalų blokatorius (pvz., felodipiną, nifedipiną, nikardipiną);
- vaistus širdies ritmui koreguoti (pvz., bepridilį, sisteminio veikimo lidokainą, chinidiną);
- ŽIV CCR5 antagonistą (pvz., maraviroką);
- ŽIV-1 integrinės inhibitorių (pvz., raltegravirą);
- vaistus, vartojamus mažam trombocitų kiekiui kraujyje gydyti (pvz., fostamatinibą);
- levotiroksiną (naudojamas skydliaukės problemoms gydyti);
- vaistus cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti (pvz., atorvastatiną, lovastatiną, rozuvastatiną ar simvastatiną);
- vaistus astmos ar kitų plaučių ligų, pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL), gydymui (pvz., salmeterolį);
- vaistus plautinės arterinės hipertenzijos (aukšto kraujo spaudimo plaučių arterijoje) gydymui (pvz., bozentaną, riociguatą, sildenafilį, tadalafilį);
- imuninę sistemą veikiančius vaistus, pvz., ciklosporiną, sirolimužą (rapamiciną), takrolimužą;
- vaistus, vartojamus norint mesti rūkyti (pvz., bupropioną);
- vaistus, vartojamus skausmui malšinti (pvz., fentanilį);
- į morfiną panašius vaistus (pvz., metadoną);
- nenukleozidinius atgalinės transkriptazės inhibitorius (NNATI) (pvz., efavirenzą, nevirapiną);
- geriamuosius kontraceptikus ar kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti (žr. žemiau skyrių **Kontraceptiniai preparatai**);
- proteazių inhibitorius (pvz., fosamprenavirą, indinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, tipranavirą);
- raminamuosius preparatus (pvz., injekcijomis skiriamą midazolamą);
- steroidus (pvz., budezonidą, deksametazoną, flutikazono propionatą, etinilestradiolį, triamcinoloną).

Perskaitykite pirmiau pateiktą vaistų sąrašą skyriuje „Kaletra negalima vartoti kartu su šiais vaistais“ tam, kad sužinotumėte, kurių vaistų negalima vartoti kartu su Kaletra.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate, neseniai vartojote ar galėjote vartoti kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vaistai erekcijos sutrikimams gydyti (avanafilis, vardenafilis, sildenafilis, tadalafilis)

- **Nevartokite Kaletra**, jei šiuo metu vartojate avanafilį ar vardenafilį.
- Kaletra ir sildenafilį, kai juo gydoma plautinė arterinė hipertenzija (aukštas kraujo spaudimas plaučių arterijoje) (žr. pirmiau skyrių „**Kaletra vartoti negalima**“), kartu vartoti draudžiama.
- Jei vartojate sildenafilį ar tadalafilį kartu su Kaletra, Jums gali būti tokių šalutinių reiškinių, kaip sumažėjęs kraujospūdis, apalpimas, regos pakitimai ir varpos erekcija, trunkanti daugiau nei 4 valandas, rizika. Jeigu erekcija trunka daugiau nei 4 valandas, turite **nedelsiant** kreiptis medicininės pagalbos, kad išvengtumėte negrįžtamų varpos pažeidimų. Gydytojas Jums gali paaiškinti šiuos simptomus.

Kontraceptiniai preparatai

- Jei vartojate geriamuosius kontraceptikus ar naudojate kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti, Jums reikės papildomų ar kitokių kontracepcijos priemonių (pvz., prezervatyvo), nes Kaletra gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų ir kontraceptinių pleistrų efektyvumą.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

- **Nedelsdama** pasakykite gydytojui, jei planuojate susilaukti kūdikio, esate nėščia arba manote, jog pastojote.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.
- ŽIV infekuotoms motinoms nerekomenduojama žindyti kūdikio, nes yra galimybė jį su pienu užkrėsti ŽIV.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kaletra galimas poveikis gebėjimui vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus specialiai netirtas. Nevairuokite automobilio ir nevaldykite mechanizmų, jei pasireiškė kuri nors nepageidaujama reakcija (pvz., pykinimas), kuri gali sutrukdyti tai daryti saugiai. Vietoj to, kreipkitės į gydytoją.

Kaletra sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kaletra

Svarbu Kaletra tabletę praryti visą, jos nekramtyti, nelaužyti ir netraiškyti.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kaip reikia vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Kaletra vartoti ir kada?

Suaugusiems

- Įprastinė suaugusiųjų dozė yra po 400 mg/100 mg du kartus per parą, t.y. kas 12 valandų, kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Suaugusieji pacientai, kurie prieš tai nėra gavę kitokio antiretrovirusinio gydymo, gali vartoti 800 mg/200 mg dozę vieną kartą per parą. Gydytojas pasakys, kiek tablečių reikia gerti. Suaugusieji pacientai, kurie anksčiau jau buvo gydyti kitais antivirusiniais vaistais, gali vartoti Kaletra 800 mg/200 mg tablečių dozę vieną kartą per parą, jei gydytojas mano, kad pacientui tai tinka.
- Kaletra negalima išgerti per vieną kartą per parą, jei kartu vartojami efavirezas, nevirapinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- Kaletra tabletės gali būti vartojamos su maistu ar be jo.

Vaikams

- Vaikams gydytojas parinks reikiamą dozę (kiek tablečių vartoti), atsižvelgdamas į jų ūgį ir kūno masę.
- Kaletra tabletės gali būti vartojamos su maistu ar be jo.

Kaletra taip pat tiekiamas kaip 100 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės. Pacientams, kurie negali vartoti tablečių, Kaletra tiekiamas kaip geriamasis tirpalas.

Ką daryti, jeigu Jūs ar Jūsų vaikas pavartojo per didelę Kaletra dozę?

- Pastebėję, kad išgėrėte daugiau Kaletra negu reikia, iš karto kreipkitės į gydytoją.
- Jei negalite susisiekti su gydytoju, kreipkitės į ligoninę.

Jums ar Jūsų vaikui pamiršus pavartoti Kaletra

Jei vartojate Kaletra du kartus per parą

- Jei per 6 valandas nuo įprasto vaisto vartojimo laiko pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę, kuo greičiau ją išgerkite, paskui vartokite normalią dozę įprastine tvarka taip, kaip paskyrė gydytojas.
- Jei pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę praėjus daugiau nei 6 valandoms nuo įprasto vaisto vartojimo laiko, pamirštos dozės nebeįgerkite. Kitą dozę vartokite, kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei vartojate Kaletra vieną kartą per parą

- Jei per 12 valandų nuo įprasto vaisto vartojimo laiko pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę, kuo greičiau ją išgerkite, paskui vartokite normalią dozę įprastine tvarka taip, kaip paskyrė gydytojas.
- Jei pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę praėjus daugiau nei 12 valandų nuo įprasto vaisto vartojimo laiko, pamirštos dozės nebeįgerkite. Kitą dozę vartokite, kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jums ar Jūsų vaikui nustojus vartoti Kaletra

- Nekeiskite Kaletra paros dozės bei nenustokite vaisto vartoti prieš tai nepasitarę su gydytoju.
- Kad padėtų kovoti su ŽIV infekcija, Kaletra reikia vartoti kasdien, neatsižvelgiant į geresnę Jūsų savijautą.
- Vartodami Kaletra taip, kaip rekomenduojama, atitolinsite atsparumo vaistui išsivystymą.
- Jei dėl nepageidaujamo poveikio Kaletra negalite vartoti taip, kaip nurodyta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Visada turėkite pakankamai Kaletra, kad šis nepasibaigtų. Jeigu keliaujate ar gydotės ligoninėje, įsitikinkite, kad jums pakaks Kaletra, kol vėl galėsite jo įsigyti.
- Šį vaistą vartokite tol, kol gydytojas nenurodys kitaip.

4. Galimas šalutinis poveikis

Kaletra, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gali būti sunku atskirti šalutinį Kaletra sukeltą poveikį nuo poveikio, galinčio atsirasti dėl kitų kartu vartojamų vaistų ar dėl pačios ŽIV infekcijos komplikacijų.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Toliau išvardinti šalutinio poveikio reiškiniai, apie kuriuos pranešė šį vaistą vartoję pacientai.

Svarbu gydytojui pasakyti apie šiuos ar bet kokius kitus simptomus. Jei simptomai išlieka ilgai ar sunkėja, kreipkitės medicininės pagalbos.

Labai dažnas: gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių

- viduriavimas;
- pykinimas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 10 žmonių

- kasos uždegimas;
- vėmimas, pilvo padidėjimas, pilvo viršutinės ir apatinės dalies skausmas, pilvo pūtimas, nevirškinimas, sumažėjęs apetitas, refluksas iš skrandžio į stemplę, dėl ko gali būti jaučiamas skausmas;
 - **Pasakykite gydytojui**, jei pasireiškė pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas, nes tai gali būti pankreatito (kasos uždegimo) požymiai.
- skrandžio, plonųjų ir storųjų žarnų tinimas ar uždegimas;
- cholesterolio kiekio padidėjimas kraujyje, trigliceridų (tam tikra riebalų forma) kiekio padidėjimas kraujyje, aukštas kraujo spaudimas;
- sumažėjęs organizmo gebėjimas reguliuoti gliukozės kiekį, tai apima ir cukrinį diabetą, svorio kritimas;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie paprastai kovoja su infekcija, skaičius;
- bėrimas, egzema, riebios, nešvarios odos sankaupos;
- svaigimas, nerimas, sunkumai miegant;
- nuovargio jausmas, jėgų ir energijos trūkumas, galvos skausmas, įskaitant migreną;
- hemorojus;
- kepenų uždegimas, įskaitant ir kepenų fermentų kiekio padidėjimą;
- alerginės reakcijos, įskaitant dilgėlinę ir burnos ertmės uždegimą;
- apatinių kvėpavimo takų infekcijos;
- limfmazgių padidėjimas;
- impotencija, nenormaliai stiprus ar užsitęsęs menstruacinis kraujavimas ar menstruacijų sutrikimas;
- raumenų sutrikimai, tokie kaip silpnumas ir spazmai, sąnarių, raumenų ir nugaros skausmai;
- periferinės nervų sistemos nervų pažeidimas;
- naktinis prakaitavimas, niežulys, bėrimas, įskaitant atsirandančius guzus odoje, odos infekcija, odos ar plaukų porų uždegimas, skysčių susikaupimas ląstelėse ir audiniuose.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių

- nenormalūs sapnai;
- skonio jausmo praradimas ar sutrikimas;
- plaukų slinkimas;
- pokyčiai elektrokardiogramoje (EKG), vadinami atrioventrikuline blokada;
- plokštelių susidarymas arterijose, dėl kurių Jus gali ištikti širdies smūgis ar insultas;
- kraujagyslių ir kapiliarų uždegimas;
- tulžies pūslės latakų uždegimas;
- nekontroliuojamas kūno drebulys;
- vidurių užkietėjimas;
- giliųjų venų uždegimas dėl kraujo krešumo;
- burnos sausmė;
- negebėjimas valingai kontroliuoti žarnyno;
- plonojo žarnyno dalies, esančios prie skrandžio, uždegimas, žaizdos ar opos virškinimo trakte, kraujavimas iš žarnyno ar tiesiosios žarnos;
- eritrocitai šlapime;
- odos ar akių obuolių pageltimas (gelta);
- riebalų sankaupos kepenyse, kepenų padidėjimas;
- sėklidžių veiklos sutrikimas;
- simptomų, susijusių su infekcijų suaktyvėjimu, paūmėjimas (imuniteto atsistatymas);
- apetito padidėjimas;
- nenormaliai dideli bilirubino kiekiai (pigmento, kuris susidaro iš eritrocitams) kraujyje;

- lytinio potraukio sumažėjimas;
- inkstų uždegimas;
- kaulų apmirimas dėl sutrikusios kraujotakos;
- burnos ertmės žaizdos ar opos, skrandžio ir žarnyno uždegimas;
- inkstų nepakankamumas;
- raumenų audinio irimas, sąlygojantis raumenų skaidulų sudedamosios dalies (mioglobino) patekimą į kraują;
- garsai vienoje ar abiejose ausyse, tokie kaip zvimbimas, skambesys ar švilpimas;
- tremoras;
- nenormalus vieno iš vožtuvų užsidarymas (širdies triburio vožtuvo);
- *vertigo* (sukimosi jausmas);
- akių pažeidimas, nenormalus matymas;
- svorio augimas.

Retas: gali pasireikšti ne dažniau nei 1 iš 1000 žmonių

- sunkus ar gyvybei gresiantis odos bėrimas ir pūslės (*Stevens-Johnson* sindromas ir daugiaformė eritema).

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- akmenys inkstuose

Jeigu kuris nors šalutinis poveikis tampa sunkiu ar pastebite kokį nors kitą šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, prašome informuoti gydytoją arba vaistininką.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kaletra

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Kaletra vartoti negalima.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Pastebėjus spalvos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Kaip reikia išmesti Kaletra likučius?

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kaletra sudėtis

Veikliosios medžiagos yra lopinaviras ir ritonaviras.

Kiekvienoje Kaletra tabletėje yra 200 mg lopinaviro ir 50 mg ritonaviro.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis

Kopovidonas, sorbitano lauratas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, natrio stearilfumaratas.

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė, titano dioksidas, makrogolis 400 (polietilenglikolis 400), hidroksipropilceliuliozė, talkas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, makrogolis 3350 (polietilenglikolis 3350), raudonasis geležies oksidas E172, polisorbatas 80.

Kaletra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kaletra plėvele dengtos tabletės yraraudonos, su įspaudais [Abbott logo] ir „AL“.

Galimos dviejų dydžių pakuotės: pakuotė, kurioje yra 120 tablečių (1 plastikinis buteliukas, kuriame yra 120 tablečių) ir sudėtinė pakuotė iš 3 plastikinių buteliukų, kurių kiekviename yra po 120 tablečių (360 tablečių). Taip pat gali būti tiekiamos lizdinių plokštelių sudėtinės pakuotės, kuriose yra 120 tablečių (1 pakuotė, kurioje 120 tablečių arba 3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra po 40 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

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

Gamintojai:

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

Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Ann Grove, Carrigtwohill, Co. Cork, Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Kaletra 100 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Lopinaviras/ritonaviras
(*lopinavirum/ritonavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums ar Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums ar Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kaletra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Kaletra
3. Kaip vartoti Kaletra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kaletra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kaletra ir kam jis vartojamas

- Gydytojas Jums paskyrė Kaletra, kuris padės kontroliuoti žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją. Kaletra tai daro slopindamas infekcijos plitimą organizme.
- Kaletra neišgydo ŽIV infekcijos ar AIDS.
- Kaletra skiriamas vaikams nuo 2 metų, paaugliams ir suaugusiesiems, kurie yra infekuoti ŽIV, sukeliančiu AIDS.
- Kaletra sudėtyje yra veikliosios medžiagos – lopinaviras ir ritonaviras. Kaletra yra priešvirusinis vaistas. Jis priklauso proteazių inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.
- Kaletra skiriamas kartu su kitais priešvirusiniais vaistais. Gydytojas apsvaustys su Jumis ir nuspręš, kuris vaistas Jums labiausiai tinka.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Kaletra

Kaletra vartoti negalima:

- Jeigu yra alergija lopinavirui, ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei Kaletra medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jei sergate sunkia kepenų liga.

Kaletra negalima vartoti kartu su šiais vaistais:

- astemizolu ar terfenadinu (dažnai vartojamais alergijos simptomams gydyti – šiuos vaistus galima įsigyti be recepto);
- geriamuoju (vartojamu per burną) midazolamu, triazolamu (nerimui ir /ar sutrikusiam miegui gydyti);
- pimozidu (šizofrenijai gydyti);

- kvetiapinu (šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiajai depresijai gydyti);
- lurazidonu (depresijai gydyti);
- ranolazinu (lėtiniam krūtinės skausmui [anginai] gydyti);
- cisapridu (tam tikriems skrandžio sutrikimams lengvinti);
- ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu, metilergonovinu (galvos skausmui malšinti);
- amjodaronu, dronedaronu (sutrikusiam širdies ritmui gydyti);
- lovastatinu, simvastatinu (vaistai cholesterolio kiekio kraujyje mažinimui);
- lomitapidu (vaistai cholesterolio kiekio kraujyje mažinimui);
- alfuzozinu (vartojamu vyrams prostatos padidėjimo (gerybinės prostatos hiperplazijos (GPH)) simptomams lengvinti);
- fuzido rūgštimi (vartojama odos infekcinių ligų, sukeltų stafilokoko, pvz., impetigos ir infekcinio dermatito, gydymui). Fuzido rūgštis lėtinių kaulų ir sąnarių infekcinių ligų gydymui gali būti vartojama gydytojui prižiūrint (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Kaletra**“);
- kolchicinu (vaistas podagrai gydyti) – jei Jūsų inkstų ar kepenų veikla sutrikusi (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Kaletra**“);
- elbasviru / grazopreviru (vartojamais lėtiniam hepatito C virusui [HCV] gydyti);
- ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru su arba be dasabuviro (vartojamais lėtiniam hepatito C virusui [HCV] gydyti);
- neratinibu (vartojamas krūties vėžiui gydyti);
- avanafilu ar vardenafilu (erekcijos sutrikimams gydyti);
- sildenafilu, skirtu plautinės arterijos hipertenzijos (aukšto kraujo spaudimo plaučių arterijoje) gydymui. Sildenafilį vartojant erekcijos sutrikimų gydymui, turi stebėti gydytojas (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Kaletra**“);
- preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Perskaitykite vaistų sąrašą žemiau skyriuje „Kiti vaistai ir Kaletra“ tam, kad sužinotumėte, kuriuos kitus vaistus reikia vartoti atsargiai.

Jei vartojate kurį nors iš šių vaistų, klauskite gydytojo apie galimybę atlikti arba Jūsų kitos ligos(ų) gydymo, arba Jūsų priešvirusinio gydymo būtinus keitimus.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kaletra.

Svarbi informacija

- Kaletra vartojantiems žmonėms vis tiek gali pasireikšti infekcinės ligos ar kiti sutrikimai, susiję su ŽIV liga ir AIDS. Todėl svarbu, kad Kaletra vartojimo metu Jus stebėtų gydytojas.

Pasakykite gydytojui, jei Jūs ar Jūsų vaikas serga ar sirgo:

- **Hemofilija**, A arba B tipo, nes Kaletra gali didinti kraujavimo riziką.
- **Diabetu**, nes Kaletra vartojantiems pacientams pastebėta cukraus koncentracijos kraujyje padidėjimo atvejų.
- Jei yra buvę **kepenų sutrikimų**, kadangi pacientams, kuriems yra buvę kepenų sutrikimų, įskaitant lėtinį hepatitą B ar C, yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reiškinių rizika.

Pasakykite gydytojui, jei Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė:

- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, sunkumas kvėpuojant ir stiprus kojų bei rankų raumenų silpnumas, kadangi šie simptomai gali rodyti padidėjusią pieno rūgšties koncentraciją.
- Troškulys, dažnas šlapinimasis, sutrikusi rega ar kūno masės mažėjimas, kadangi šie simptomai gali rodyti padidėjusią cukraus koncentraciją kraujyje.
- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, kadangi didelis trigliceridų koncentracijos (riebalų kraujyje) padidėjimas yra pankreatito (kasos uždegimo) rizikos faktorius, o minėti simptomai gali rodyti šį sutrikimą.
- Kai kuriems pacientams su pažengusia ŽIV infekcija ir buvusiomis oportunistinėmis infekcijomis, pradėjus ŽIV gydymą, gali pasireikšti prieš tai buvusių infekcijų požymiai ir simptomai. Manoma, kad taip nutinka dėl organizmo imuninio atsako suaktyvinimo, dėl ko organizmas gali kovoti su infekcijomis, kurios anksčiau buvo, bet nepasireiškė jokiais simptomais.
Pradėjus gydymą nuo ŽIV infekcijos, prie oportunistinės infekcijos taip pat gali prisidėti autoimuniniai sutrikimai (tai būklė, kuri atsiranda imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali atsirasti nuo gydymo pradžios praėjus daugeliui mėnesių. Jei pastebite bet kokių infekcijos simptomų ar tokių simptomų, kaip raumenų silpnumas, silpnumas, atsirandantis rankose ir pėdose ir einantis į liemenį, smarkus širdies plakimas, tremoras (drebėjimas) ar hiperaktyvumas (pernelyg didelis aktyvumas), nedelsiant praneškite savo gydytojui, kad būtų suteikta tinkama pagalba.
- **Šnarių sustingimas, skausmas ir maudimas** (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėję judesiai, kadangi kai kuriems šiuos vaistus vartojantiems pacientams pasireiškia osteonekroze vadinama kaulų liga (kaulinio audinio žūtis dėl pablogėjusios kaulo kraujotakos). Kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija (sumažėjęs imuninės sistemos aktyvumas), didesnis kūno masės indeksas, gali būti vieni iš daugelio šios ligos rizikos faktorių.
- **Raumenų skausmas**, padidėjęs jautrumas ar silpnumas, ypač vartojant derinius su kitais vaistais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs.
- Galvos sukimasis, svaigimas, alpimas ar nenormalaus širdies plakimo jautimas. Kaletra gali sukelti širdies ritmo ir širdies elektrinio aktyvumo pakitimus. Šie pakitimai gali būti matomi EKG (elektrokardiogramoje).

Kiti vaistai ir Kaletra

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Antibiotikus (pvz., rifabutiną, rifampiciną, klaritromiciną);
- priešvėžinius vaistus (pvz., abemaciclibą, afatinibą, apalutamidą, ceritinibą, enkorafenibą, ibrutinibą, venetoklaksą, daugumą tirozino kinazės inhibitorių, tokius kaip dazatinibą ir nilotinibą, taip pat vinkristiną ir vinblastiną);
- antikoaguliantus (pvz., varfariną, rivaroksabaną, vorapaksarą);
- antidepresantus (pvz., trazodoną, bupropioną);
- vaistus nuo epilepsijos (pvz., karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, lamotriginą ir valproatą);
- priešgrybelinius (pvz., ketokonazolą, itraconazolą, vorikonazolą);
- vaistus nuo podagros (pvz., kolchiciną). Kaletra negalima vartoti su kolchicinu, jei Jums yra sutrikusi inkstų ir / ar kepenų veikla (taip pat žr. „**Kaletra vartoti negalima**“ aukščiau);
- vaistą nuo tuberkuliozės (bedakviliną, delamanidą);
- priešvirusinį vaistą, vartojamą suaugusių žmonių lėtiniam hepatitui C (HCV) gydyti (pvz., glekaprevirą / pibrentasvirą simeprevirą ir sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą);
- vaistus erekcijos sutrikimams gydyti (pvz., sildenafilį ir tadalafilį);
- fuzido rūgštį lėtinių kaulų ir šnarių infekcinių ligų (pvz., osteomielito) gydymui;
- vaistus širdies sutrikimams gydyti, pvz.:
 - digoksiną;
 - kalcio kanalų blokatorius (pvz., felodipiną, nifedipiną, nikardipiną);
 - vaistus širdies ritmui koreguoti (pvz., bepridilį, sisteminio veikimo lidokainą, chinidiną);

- ŽIV CCR5 antagonistą (pvz., maraviroką);
- ŽIV-1 integrazės inhibitorių (pvz., raltegravirą);
- vaistus, vartojamus mažam trombocitų kiekiui kraujyje gydyti (pvz., fostamatinibą);
- levotiroksiną (naudojamas skydliaukės problemoms gydyti);
- vaistus cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti (pvz., atorvastatiną, lovastatiną, rozuvastatiną ar simvastatiną);
- vaistus astmos ar kitų plaučių ligų, pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL), gydymui (pvz., salmeterolį);
- vaistus plautinės arterinės hipertenzijos (aukšto kraujo spaudimo plaučių arterijoje) gydymui (pvz., bozentaną, riociguatą, sildenafilį, tadalafilį);
- imuninę sistemą veikiančius vaistus, pvz., ciklosporiną, sirolimužą (rapamiciną), takrolimužą;
- vaistus, vartojamus norint mesti rūkyti (pvz., bupropioną);
- vaistus, vartojamus skausmui malšinti (pvz., fentanilį);
- į morfiną panašius vaistus (pvz., metadoną);
- ne nukleozidinius atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI) (pvz., efavirenzą, nevirapiną);
- geriamuosius kontraceptikus ar kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti (žr. žemiau skyrių **Kontraceptiniai preparatai**);
- proteazių inhibitorius (pvz., fosamprenavirą, indinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, tipranavirą);
- raminamuosius preparatus (pvz., injekcijomis skiriamą midazolamą);
- steroidus (pvz., budezonidą, deksametazoną, flutikazono propionatą, etinilestradiolį, triamcinoloną).

Perskaitykite pirmiau pateiktą vaistų sąrašą skyriuje „Kaletra negalima vartoti kartu su šiais vaistais“ tam, kad sužinotumėte, kurių vaistų negalima vartoti kartu su Kaletra.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate, neseniai vartojote ar galėjote vartoti kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vaistai erekcijos sutrikimams gydyti (avanafilis, vardenafilis, sildenafilis, tadalafilis)

- **Nevartokite Kaletra**, jei šiuo metu vartojate avanafilį ar vardenafilį.
- Kaletra ir sildenafilį, kai juo gydoma plautinė arterinė hipertenzija (aukštas kraujo spaudimas plaučių arterijoje) (žr. pirmiau pateiktą skyrių „**Kaletra vartoti negalima**“), kartu vartoti draudžiama.
- Jei vartojate sildenafilį ar tadalafilį kartu su Kaletra, Jums gali būti tokių šalutinių reiškinių, kaip sumažėjęs kraujospūdis, apalpinimas, regos pakitimai ir varpos erekcija, trunkanti daugiau nei 4 valandas, rizika. Jeigu erekcija trunka daugiau nei 4 valandas, turite **nedelsiant** kreiptis medicininės pagalbos, kad išvengtumėte negrįžtamų varpos pažeidimų. Gydytojas Jums gali paaiškinti šiuos simptomus.

Kontraceptiniai preparatai

- Jei vartojate geriamuosius kontraceptikus ar naudojate kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti, Jums reikės papildomų ar kitokių kontracepcijos priemonių (pvz., prezervatyvo), nes Kaletra gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų ir kontraceptinių pleistrų efektyvumą.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

- **Nedelsdama** pasakykite gydytojui, jei planuojate susilaukti kūdikio, esate nėščia arba manote, jog pastojote.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.
- ŽIV infekuotoms motinoms nerekomenduojama žindyti kūdikio, nes yra galimybė jį su pienu užkrėsti ŽIV.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kaletra galimas poveikis gebėjimui vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus specialiai netirtas. Nevairuokite automobilio ir nevaldykite mechanizmų, jei pasireiškė kuri nors nepageidaujama reakcija (pvz., pykinimas), kuri gali sutrukdyti tai daryti saugiai. Vietoj to, kreipkitės į gydytoją.

Kaletra sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kaletra

Svarbu Kaletra tablečių praryti visą, jos nekramtyti, nelaužyti ir netraiškyti.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kaip reikia vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Kaletra vartoti ir kada?

Suaugusiems

- Įprastinė suaugusiųjų dozė yra po 400 mg/100 mg du kartus per parą, t.y. kas 12 valandų, kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Suaugusieji pacientai, kurie iki šiol nebuvo gydyti kitais antiretrovirusiniais vaistais, gali vartoti 800 mg/200 mg Kaletra vieną kartą per parą. Gydytojas pasakys, kiek tablečių reikia gerti. Suaugusieji pacientai, kurie anksčiau jau buvo gydyti kitais antivirusiniais vaistais, gali vartoti Kaletra 800 mg/200 mg tablečių dozę vieną kartą per parą, jei gydytojas mano, kad pacientui tai tinka.
- Kaletra negalima išgerti per vieną kartą per parą, jei kartu vartojami efavirenzas, nevirapinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- Kaletra tabletes galima vartoti su maistu ar be jo.

Vyresniems kaip 2 metų vaikams

- Vaikams gydytojas parinks reikiamą dozę (kiek tablečių vartoti), atsižvelgdamas į jų ūgį ir kūno masę.
- Kaletra tabletes galima vartoti su maistu ar be jo.

Kaletra taip pat tiekiamas kaip 200 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės. Pacientams, kurie negali vartoti tablečių, Kaletra tiekiamas kaip geriamasis tirpalas.

Ką daryti, jeigu Jūs ar Jūsų vaikas pavartojo per didelę Kaletra dozę?

- Pastebėję, kad išgėrėte daugiau Kaletra negu reikia, iš karto kreipkitės į gydytoją.
- Jei negalite susisiekti su gydytoju, kreipkitės į lignoninę.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas pamiršo pavartoti Kaletra

Jei vartojate Kaletra du kartus per parą

- Jei per 6 valandas nuo įprasto vaisto vartojimo laiko pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę, kuo greičiau ją išgerkite, paskui vartokite normalią dozę įprastine tvarka taip, kaip paskyrė gydytojas.
- Jei pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę praėjus daugiau nei 6 valandoms nuo įprasto vaisto vartojimo laiko, pamirštos dozės nebeįgerkite. Kitą dozę vartokite, kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei vartojate Kaletra vieną kartą per parą

- Jei per 12 valandų nuo įprasto vaisto vartojimo laiko pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę, kuo greičiau ją išgerkite, paskui vartokite normalią dozę įprastine tvarka taip, kaip paskyrė gydytojas.
- Jei pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę praėjus daugiau nei 12 valandų nuo įprasto vaisto vartojimo laiko, pamirštos dozės nebeįgerkite. Kitą dozę vartokite, kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jums ar Jūsų vaikui nustojus vartoti Kaletra

- Nekeiskite Kaletra paros dozės bei nenustokite vaisto vartoti prieš tai nepasitarę su gydytoju.
- Kad padėtų kovoti su ŽIV infekcija, Kaletra reikia vartoti kasdien, neatsižvelgiant į geresnę Jūsų savijautą.
- Vartodami Kaletra taip, kaip rekomenduojama, atitolinsite atsparumo vaistui išsivystymą.
- Jei dėl nepageidaujamo poveikio Kaletra negalite vartoti taip, kaip nurodyta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Visada turėkite pakankamai Kaletra, kad šis nepasibaigtų. Jeigu keliaujate ar gydotės ligoninėje, įsitikinkite, kad Jums pakaks Kaletra, kol vėl galėsite jo įsigyti.
- Šį vaistą vartokite tol, kol gydytojas nenurodys kitaip.

4. Galimas šalutinis poveikis

Kaletra, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gali būti sunku atskirti šalutinį Kaletra sukeltą poveikį nuo poveikio, galinčio atsirasti dėl kitų kartu vartojamų vaistų ar dėl pačios ŽIV infekcijos komplikacijų.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Toliau išvardinti šalutinio poveikio reiškiniai, apie kuriuos pranešė šį vaistą vartoję pacientai.

Svarbu gydytojui pasakyti apie šiuos ar bet kokius kitus simptomus. Jei simptomai išlieka ilgai ar sunkėja, kreipkitės medicininės pagalbos.

Labai dažnas: gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių

- viduriavimas;
- pykinimas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 10 žmonių:

- kasos uždegimas;
- vėmimas, pilvo padidėjimas, pilvo viršutinės ir apatinės dalies skausmas, pilvo pūtimas, nevirškinimas, sumažėjęs apetitas, refliuksas iš skrandžio į stemplę, dėl ko gali būti jaučiamas skausmas;
 - **Pasakykite gydytojui**, jei pasireiškė pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas, nes tai gali būti pankreatito (kasos uždegimo) požymiai.
- skrandžio, plonųjų ir storųjų žarnų tinimas ar uždegimas;
- cholesterolio kiekio padidėjimas kraujyje, trigliceridų (tam tikra riebalų forma) kiekio padidėjimas kraujyje, aukštas kraujo spaudimas;
- sumažėjęs organizmo gebėjimas reguliuoti gliukozės kiekį, tai apima ir cukrinį diabetą, svorio kritimas;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie paprastai kovoja su infekcija, skaičius;
- bėrimas, egzema, riebios, nešvarios odos sankaupos;
- svaigimas, nerimas, sunkumai miegant;
- nuovargio jausmas, jėgų ir energijos trūkumas, galvos skausmas, įskaitant migreną;
- hemorojus;
- kepenų uždegimas, įskaitant ir kepenų fermentų kiekio padidėjimą;
- alerginės reakcijos, įskaitant dilgėlinę ir burnos ertmės uždegimą;
- apatinių kvėpavimo takų infekcijos;
- limfmazgių padidėjimas;
- impotencija, nenormaliai stiprus ar užsitęsęs menstruacinis kraujavimas ar menstruacijų sutrikimas;
- raumenų sutrikimai, tokie kaip silpnumas ir spazmai, sąnarių, raumenų ir nugaros skausmai;
- periferinės nervų sistemos nervų pažeidimas;
- naktinis prakaitavimas, niežulys, bėrimas, įskaitant atsirandančius guzus odoje, odos infekcija, odos ar plaukų porų uždegimas, skysčių susikaupimas ląstelėse ir audiniuose.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių

- nenormalūs sapnai;
- skonio jausmo praradimas ar sutrikimas;
- plaukų slinkimas;
- pokyčiai elektrokardiogramoje (EKG), vadinami atrioventrikuline blokada;
- plokštelių susidarymas arterijose, dėl kurių Jus gali ištikti širdies smūgis ar insultas;
- kraujagyslių ir kapiliarų uždegimas;
- tulžies pūslės latakų uždegimas;
- nekontroliuojamas kūno drebulys;
- vidurių užkietėjimas;
- giliųjų venų uždegimas dėl kraujo krešumo;
- burnos sausmė;
- negebėjimas valingai kontroliuoti žarnyno;
- plonojo žarnyno dalies, esančios prie skrandžio, uždegimas, žaizdos ar opos virškinimo trakte, kraujavimas iš žarnyno ar tiesiosios žarnos;
- eritrocitai šlapime;
- odos ar akių obuolių pageltimas (gelta);
- riebalų sankaupos kepenyse, kepenų padidėjimas;
- sėklidžių veiklos sutrikimas;
- simptomų, susijusių su infekcijų suaktyvėjimu, paūmėjimas (imuniteto atsistatymas);
- apetito padidėjimas;
- nenormaliai dideli bilirubino kiekiai (pigmento, kuris susidaro iš eritrocitams) kraujyje;

- lytinio potraukio sumažėjimas;
- inkstų uždegimas;
- kaulų apmirimas dėl sutrikusios kraujotakos;
- burnos ertmės bėrimas ar opos, skrandžio ir žarnyno uždegimas;
- inkstų nepakankamumas;
- raumenų audinio irimas, sąlygojantis raumenų skaidulų sudedamosios dalies (mioglobino) patekimą į kraują;
- garsai vienoje ar abiejose ausyse, tokie kaip zvimbimas, skambesys ar švilpimas;
- tremoras;
- nenormalus vieno iš vožtuvų užsidarymas (triburio vožtuvo);
- *vertigo* (sukimosi jausmas);
- akių pažeidimas, nenormalus matymas;
- svorio augimas.

Retas: gali pasireikšti ne dažniau nei 1 iš 1000 žmonių

- sunkus ar gyvybei gresiantis odos bėrimas ir pūslės (*Stevens-Johnson* sindromas ir daugiaformė eritema).

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- akmenys inkstuose.

Jeigu kuris nors šalutinis poveikis tampa sunkiu ar pastebite kokį nors kitą šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, prašome informuoti gydytoją arba vaistininką.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kaletra

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Kaletra vartoti negalima.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Pastebėjus spalvos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Kaip reikia išmesti Kaletra likučius?

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kaletra sudėtis

Veikliosios medžiagos yra lopinaviras ir ritonaviras. Kiekvienoje Kaletra tabletėje yra 100 mg lopinaviro ir 25 mg ritonaviro.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas, kopovidonas, natrio stearilfumaratas, sorbitano lauratas.

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas, makrogolis 3350, raudonasis geležies oksidas E172.

Kaletra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kaletra plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rausvos, su įspaudais [Abbott logo] ir „AC“.

Kaletra 100 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės teikiamos plastikiniuose buteliukuose po 60 tablečių.

Registruotojas:

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

Gamintojai:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.