

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml Kaletra šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 80 mg lopinavīra (*lopinavirum*) kopā ar 20 mg ritonavīra (*ritonavirum*) (farmakokinētikas pastiprinātājs).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs 1 ml šķīduma satur 356,3 mg etanola (42,4 tilp. %), 168,6 mg kukurūzas sīrupa ar augstu fruktozes koncentrāciju, 152,7 mg propilēnglikola (15,3 masas %) (skatīt 4.3. apakšpunktu), 10,2 mg polioksil 40 hidroģenētas rīcineļļas un 4,1 mg acesulfāma kālija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Gaiši dzeltens līdz oranžas krāsas šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kaletra kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ir indicēta cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kuri ir 14 dienas veci un vecāki.

Kaletra ar proteāzes inhibitoru ārstētu HIV-1 inficētu pacientu terapijai jāizvēlas, ņemot vērā pacientu individuālo vīrusu rezistences pārbaudi un ārstēšanas anamnēzi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Kaletra drīkst parakstīt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

#### Devas

##### *Pieaugušie un pusaudži*

Ieteicamā Kaletra deva ir 5 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai (400/100 mg) divas reizes dienā, lietojot kopā ar uzturu.

##### *Pediātriskā populācija vecumā no 14 dienām un vecāki*

Pateicoties visprecīzākajām dozēšanas iespējām, kas balstītas uz ķermeņa virsmas laukuma vai ķermeņa masas aprēķiniem, ieteicamākā izvēle bērniem ir zāles iekšķīgai lietošanai šķīduma formā. Taču, ja uzskata par vajadzīgu izmantot cieto perorālo zāļu formu bērniem, kuru svars ir mazāks par 40 kg vai, ja  $\text{KVL}$  ir robežās no 0,5 līdz 1,4 m<sup>2</sup> un tie var norīt tabletes, var lietot Kaletra 100 mg/25 mg tabletes. Kaletra tablešu pieaugušo devu (400/100 mg divas reizes dienā) var lietot bērniem ar svaru 40 kg un vairāk vai, ja ķermeņa virsmas laukums ( $\text{KVL}$ )\* ir lielāks par 1,4 m<sup>2</sup>. Kaletra tabletes jālieto iekšķīgi un tās jānorij veselās, nevis sakošļātas, sadalītas vai sasmalcinātas. Lūdzu skatīt Kaletra 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes zāļu aprakstu.

Jāņem vērā kopējais etanola un propilēnglikola daudzums visās zālēs, kuras tiek lietotas zīdāinim, tai skaitā Kaletra šķīdumā iekšķīgai lietošanai, lai izvairītos no šo palīgvielu toksicitātes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Ieteikumi par devām pediatriiskajiem pacientiem vecumā no 14 dienām līdz 6 mēnešiem*

<b>Norādījumi par devām bērniem vecumā no 2 nedēļām līdz 6 mēnešiem</b>		
<b>Ņemot vērā ķermeņa masu (mg/kg)</b>	<b>Ņemot vērā KVL (mg/m<sup>2</sup>)*</b>	<b>Biežums</b>
16/4 mg/kg (atbilst 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m <sup>2</sup> (atbilst 3,75 ml/m <sup>2</sup> )	Lietojot divas reizes dienā ar uzturu

\*Ķermeņa virsmas laukumu var aprēķināt pēc šādas formulas:

$$KVL (m^2) = \sqrt{(Auguma\ garums\ (cm) \times Svars\ (kg) / 3600)}$$

Kaletra nav ieteicams lietot kombinācijā ar efavirenu vai nevirapīnu pacientiem, kas ir jaunāki par 6 mēnešiem.

*Ieteikumi par devām pediatriiskajiem pacientiem, kas ir vecāki par 6 mēnešiem, bet jaunāki par 18 gadiem*

Bez vienlaicīgi lietota efavirenza vai nevirapīna

Sekojošās tabulās ir norādītas Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai vadlīnijas par devām, ņemot vērā ķermeņa masu un KVL.

<b>Norādījumi par devām bērniem, ņemot vērā ķermeņa masu,* vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem</b>		
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Deva, lietojot šķīdumu iekšķīgai lietošanai, divas reizes dienā (devas mg/kg)</b>	<b>Iekšķīgi lietojamā šķīduma tilpums, lietojot divas reizes dienā ar uzturu (80 mg lopinavīra/20 mg ritonavīra ml)**</b>
<b>7 līdz &lt; 15 kg</b> 7 līdz 10 kg > 10 līdz < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
<b>15 līdz 40 kg</b> 15 līdz 20 kg > 20 līdz 25 kg > 25 līdz 30 kg > 30 līdz 35 kg > 35 līdz 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Skatīt ieteikumus par devām pieaugušajiem	

\* ieteikumi par devām atbilstoši ķermeņa masai ir balstīti uz ierobežotiem datiem.

\*\* iekšķīgi lietojamā šķīduma tilpums (ml) norāda vidējo devu ķermeņa masu diapazonam.

Norādījumi par devām bērniem, lietojot 230/57,5 mg/m <sup>2</sup> , vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem	
Ķermeņa virsmas laukums* (m <sup>2</sup> )	Deva, lietojot divas reizes dienā (devas 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)

\*Ķermeņa virsmas laukumu var aprēķināt pēc šādas formulas

$$\text{KVL (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{Augums (cm)} \times \text{Svars (kg)}) / 3600}$$

#### Vienlaicīga terapija: efavirens vai nevirapīns

230/57,5 mg/m<sup>2</sup> deva var būt nepietiekama dažiem bērniem, ja to lieto vienlaicīgi ar nevirapīnu vai efavirenu. Šādiem pacientiem Kaletra deva ir jāpalielina līdz 300/75 mg/m<sup>2</sup>. Nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu 533/133 mg vai 6,5 ml divas reizes dienā.

#### *Bērni līdz 14 dienu vecumam un priekšlaicīgi dzimuši jaundzimušie*

Kaletra šķīdumu iekšķīgai lietošanai nedrīkst lietot jaundzimušajiem, kuru pēcmenstruālais vecums (laiks no mātes pēdējo menstruāciju pirmās dienas līdz bērna dzimšanai, un laiks, kas pagājis kopš dzimšanas) ir mazāks par 42 nedēļām un postnatālais vecums ir mazāks par 14 dienām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

HIV inficētiem pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērota lopinavīra kopējās iedarbības pastiprināšanās par aptuveni 30%, taču nav paredzams, ka tam varētu būt klīniska nozīme (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Kaletra nedrīkst dot šiem pacientiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Tā kā lopinavīra un ritonavīra nieru klīrenss ir niecīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem koncentrācijas paaugstināšanās plazmā nav gaidāma. Lopinavīra un ritonavīra izteiktās saistības dēļ ar olbaltumvielām, nav paredzams, ka tos nozīmīgā daudzumā varētu izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

#### Lietošanas veids

Kaletra lieto iekšķīgi un vienmēr jālieto kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Deva pacientam ir jālieto, izmantojot kalibrētu 2 ml vai 5 ml perorālas dozēšanas šļirci, kas pēc iespējas labāk atbilst parakstītajam daudzumam.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smaga aknu mazspēja.

Kaletra satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Kaletra nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kuru klīrenss ir būtiski atkarīgs no CYP3A un kuru koncentrācijas palielināšanās plazmā saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem traucējumiem. Šo zāļu starpā ir:

Zāļu grupa	Zāļu nosaukums grupā	Pamatojums
<b>Vienlaicīgi lietoto zāļu līmenis paaugstinās</b>		
$\alpha_1$ adrenoreceptoru antagonisti	Alfuzosīns	Paaugstināta alfuzosīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt smagu hipotensiju. Vienlaicīga lietošana ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretstenokardijas līdzekļi	Ranolazīns	Paaugstināta ranolazīna koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antiaritmiski līdzekļi	Amiodarons, dronedarons	Paaugstināta amiodarona un dronedarona koncentrācija plazmā. Tādēļ palielinās aritmiju vai citu nopietnu blakusparādību risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antibiotikas	Fuzidīnskābe	Paaugstināta fuzidīnskābes koncentrācija plazmā. Dermatoloģisku infekciju gadījumā, vienlaicīga lietošana ar fuzidīnskābi ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretvēža līdzekļi	Neratinibs	Paaugstināta neratiniba koncentrācija plazmā. Tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Venetoklakss	Paaugstināta venetoklaksa koncentrācija plazmā. Palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzes laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretpodagras līdzekļi	Kolhicīns	Paaugstināta kolhicīna koncentrācija plazmā. Pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Antihistamīna līdzekļi	Astemizols, terfenadīns	Paaugstināta astemizola un terfenadīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antipsihotiski	Lurazidons	Paaugstināta lurazidona

Līdzekļi/Neiroleptiski līdzekļi		koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Pimozīds	Paaugstināta pimoziāda koncentrācija plazmā. Tādējādi, palielinot šī līdzekļa izraisītu smagu hematoloģisku patoloģiju vai citas nopietnas nevēlamas ietekmes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Kvetiapīns	Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt komu. Vienlaicīga lietošana ar kvetiapīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Melnā rudzu grauda alkaloīdi	Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Paaugstināta melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrācija plazmā, kas izraisa akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tostarp asinsvadu spazmas un išēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi	Cisapīds	Paaugstināta cisapīda koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi pret C hepatītu	Elbasvīrs/grazoprevīrs	Palielināts alanīna transamināzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar dasabuvīru vai bez tā	Paaugstināta paritaprevīra koncentrācija plazmā, kas savukārt palielina alanīna transamināzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori	Lovastatīns, simvastatīns	Paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās miopātijas, tostarp rabdomiolīzes risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Mikrosomālās triglicerīdu pārneses proteīna (MTTP) inhibitori	Lomitapīds	Paaugstināta lomitapīda koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori	Avanafils	Paaugstināta avanafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
	Sildenafilis	Kontrindicēts, kad lietots tikai pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ārstēšanai. Paaugstināta sildenafilis koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās ar sildenafilu

		saistīto blakusparādību rašanās iespējamība (tai skaitā hipotensija un ģībonis). Par vienlaikus sildenafilu lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.
	Vardenafils	Paaugstināta vardenafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Sedatīvie/ miega līdzekļi	Midazolāms iekšķīgi, triazolāms	Paaugstināta iekšķīgi lietojama midazolāma un triazolāma koncentrācija plazmā. Tādējādi pieaug ar šiem līdzekļiem saistīto ekstrēmas sedācijas un elpošanas nomākuma risks. Par piesardzību lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu.
<b>Lopinavīra/ritonavīra zāļu līmenis pazeminās</b>		
Ārstniecības augu preparāti	Divšķautņu asinszāle	Divšķautņu asinszāli ( <i>Hypericum perforatum</i> ) saturoši ārstniecības augu preparāti samazinātas plazmas koncentrācijas un pavājinātas lopinavīra un ritonavīra klīniskās iedarbības riska dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai iespējamā palīgvielas propilēnglikola radītā toksicitātes riska dēļ kontrindicēts bērniem līdz 14 dienu vecumam, grūtniecēm, pacientiem ar aknu vai nieru mazspēju un pacientiem, kuri tiek ārstēti ar disulfirāmu vai metronidazolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

*Pacienti, kuriem ir blakus slimības*

##### Aknu darbības traucējumi

Nav pētīts Kaletra lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar ievērojamiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts, saņemot kombinētu pretretrovīrusu terapiju ir palielināts smagu un pat letālu aknu blakusparādību risks. Vienlaicīgi lietojot arī pretvīrusu terapiju B un C hepatīta ārstēšanai, lūdzu skatīt attiecīgo zāļu aprakstus.

Lietojošajiem kombinēto pretretrovīrusu terapiju pacientiem ar jau esošiem aknu funkciju traucējumiem, t.sk. hronisku hepatītu, biežāk novēro aknu funkciju izmaiņas un pacienti jānovēro saskaņā ar standarta klīniskajām rekomendācijām. Ja šiem pacientiem aknu slimība pasliktinās, jāapsver iespēja terapiju pārtraukt vai atcelt.

Tika ziņots par paaugstinātu transamināžu līmeni ar vai bez paaugstināta bilirubīna līmeņa HIV-1 mono-inficētiem pacientiem un indivīdiem, kuri tika ārstēti pēcekspozīcijas profilaksei, jau pēc 7 dienām kopš lopinavīra/ritonavīra lietošanas uzsākšanas kombinācijā ar citiem antiretrovirālajiem (pretretrovīrusu) līdzekļiem. Dažos gadījumos aknu disfunkcija bija smaga.

Jāveic atbilstoši laboratoriskie izmeklējumi pirms lopinavīra/ritonavīra terapijas uzsākšanas un rūpīga medicīniskā uzraudzība jānodrošina terapijas laikā.

### Nieru darbības traucējumi

Tā kā lopinavīra un ritonavīra nieru klīrenss ir nenozīmīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav raksturīga palielināta to koncentrācija plazmā. Tā kā lopinavīrs un ritonavīrs plaši saistās ar olbaltumvielām, maz ticams, ka tos var nozīmīgā daudzumā izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

### Hemofīlija

Ir ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, to vidū par spontāniem asinsizplūdumiem ādā un hemartrozēm A un B tipa hemofīlijas pacientiem, kuri ārstēti ar proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem papildus tika dots VIII faktors. Vairāk nekā pusē ziņoto gadījumu ārstēšanu ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka, ja ārstēšana bija pārtraukta. Tika apstiprināta cēloniska sakarība, kaut gan darbības mehānisms netika izskaidrots. Tādēļ hemofīlijas pacienti jābrīdina par iespējamu asiņošanas pastiprināšanos.

### Pankreatīts

Pacientiem, kuri saņem Kaletra, tostarp tiem, kuriem radās hipertrigliceridēmija, ziņots par pankreatīta gadījumiem. Vairumā gadījumu pacientiem anamnēzē bija pankreatīts un/vai vienlaikus tika veikta ārstēšana ar citām pankreatītu izraisošām zālēm. Stipri palielināts triglicerīdu līmenis ir pankreatīta riska faktors. Pacientiem ar progresējošu HIV slimību var būt palielināta triglicerīdu līmeņa un pankreatīta risks.

Par pankreatītu jādomā, ja rodas raksturīgi klīniski simptomi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā) vai patoloģiskas laboratorisko raksturlielumu pārmaiņas (piemēram, palielināts lipāzes vai amilāzes līmenis serumā). Pacienti, kuriem rodas šīs pazīmes vai simptomi, jāizmeklē, un, ja tiek noteikta pankreatīta diagnoze, Kaletra terapija ir jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc *CART* uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāpāraksta ārstēšana.

Imunitātes atjaunošanās laikā ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas.

### Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

### PR intervāla pagarināšanās

Konstatēts, ka lopinavīrs/ritonavīrs dažiem veseliem pieaugušajiem izraisa nelielu, asimptomātisku PR intervāla pagarināšanos. Pacientiem, kuri saņem lopinavīru/ritonavīru un kuriem ir strukturāla sirds blakusslimība vai vadīšanas sistēmas patoloģijas, vai kuri saņem zāles, kas, kā zināms, pagarina PR intervālu (piemēram, verapamilu vai atazanavīru), retos gadījumos ziņots par 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulāru blokādi. Šādiem pacientiem Kaletra jālieto uzmanīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).



### Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrētrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

### Zāļu mijiedarbība

Kaletra satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Kaletra var palielināt zāļu, kuras primāri metabolizē CYP3A, koncentrāciju plazmā. Šī vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanās plazmā var pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori, piemēram, proteāzes inhibitori, var pastiprināt bedahilīna kopējo iedarbību, kas var palielināt ar bedahilīnu saistīto blakusparādību risku. Tāpēc jāizvairās no bedahilīna lietošanas kopā ar lopinavīru/ritonavīru. Tomēr, ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar lopinavīru/ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.5. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).

Delamanīda lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, lopinavīru vai ritonavīru) var palielināt delamanīda metabolīta iedarbības intensitāti, un šāda palielināšanās ir bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Tādēļ tad, ja tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar ritonavīru vai lopinavīru, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.5. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).

Ziņots, ka pacientiem, kas vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, ritonavīru, ir bijušas dzīvībai bīstamas un letālas ar zāļu mijiedarbību saistītas reakcijas. Pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem lietošana vienlaikus ar kolhicīnu ir kontraindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Kaletra kombinācijā ar:

- tadalafilu, indicēts plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- riociguatu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- vorapaksaru nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- fuzidīnskābi, kaulu un locītavu infekciju gadījumā, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- salmeterolu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- rivaroksabānu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kaletra lietošana kombinācijā ar atorvastatīnu nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par noteikti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva rūpīgā medicīniskā uzraudzībā. Lietojot Kaletra vienlaikus ar rosuvastatīnu jāievēro piesardzība un jāapsver mazākas devas lietošana. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *PDE5 inhibitori*

Pacientiem, kuri saņem Kaletra, erektilās disfunkcijas ārstēšanai īpaši uzmanīgi jāparaksta sildenafilis vai tadalafils. Kaletra un šo zāļu vienlaicīga lietošana var būtiski palielināt to koncentrāciju un izraisīt blakusparādības, tādas kā hipotensiju, ģīboni, redzes pārmaiņas un ilgstošu erekciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga avanafila vai vardenafila un lopinavīra/ritonavīra lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga Kaletra lietošana ar sildenafilu, kas parakstīts plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Īpaši uzmanīgi Kaletra jāparaksta vienlaikus ar zālēm, kas inducē QT intervāla pagarināšanos, piemēram, ar hlorfeniramīnu, hinidīnu, eritromicīnu, klaritromicīnu. Kaletra var palielināt vienlaicīgi

lietoto zāļu koncentrāciju un to izraisīto sirds blakusparādību biežumu. Preklīniskos pētījumos, lietojot Kaletra, ziņots par kardiāliem traucējumiem, tādēļ pašlaik nevar noliegt Kaletra iespējamo kardiālo ietekmi (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Kaletra nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar rifampicīnu. Rifampicīns kombinācijā ar Kaletra izraisa ievērojamu lopinavīra koncentrācijas pazemināšanos, kas, savukārt, var būtiski samazināt lopinavīra terapeitisko iedarbību. Atbilstošu kopējo lopinavīra/ritonavīra iedarbību var sasniegt, ja lieto lielāku Kaletra devu, taču tas ir saistīts ar paaugstinātu aknu un gastrointestinālās toksicitātes risku. Tāpēc no šādas vienlaicīgas lietošanas būtu jāizvairās, ja vien to neuzskata par absolūti nepieciešamu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot Kaletra un flutikazonu vai citus glikokortikoīdus, ko metabolizē CYP3A4, piemēram, budezonīdu un triamcinolonu, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais ieguvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Citi faktori

Jānovēro, vai pacientiem, kuri lieto šķīdumu iekšķīgai lietošanai, īpaši tiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi vai samazināta spēja metabolizēt propilēnglikolu (piemēram, aziātu izcelsmes indivīdiem), nerodas blakusparādības, kas, iespējams, saistītas ar propilēnglikola toksiskumu (t. i., krampji, stupors, tahikardija, hiperosmolaritāte, laktoacidoze, toksiska ietekme uz nierēm, hemolīze) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ar Kaletra nevar izārstēt HIV infekciju vai AIDS. Cilvēkiem, kuri lieto Kaletra, vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV un AIDS saistītas slimības.

Papildus iepriekš aprakstītajam propilēnglikolam, Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai satur etanolu (42 tilp.%), kas var nelabvēlīgi ietekmēt pacientus, kuriem ir aknu slimības, alkoholisms, epilepsija, smadzeņu bojājumi vai slimības, kā arī grūtnieces un bērnus. Tas var mainīt vai pastiprināt citu zāļu iedarbību. Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai satur līdz 0,8 g fruktozes vienā devā, lietojot atbilstoši norādījumiem par devu. Tas var nelabvēlīgi ietekmēt pacientus ar iedzimtu fruktozes nepanesību. Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai satur līdz 0,3 g glicerīna devā. Tikai nejauši lietojot lielu devu, tas var izraisīt galvassāpes un kuņģa un zarnu darbības traucējumus. Turklāt Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma sastāvā esošā polioksil-40-hidrogenētā rīcinēļa un kālijs kuņģa un zarnu darbības traucējumus var izraisīt, tikai netīši lietojot lielu devu. Jābrīdina pacienti, kuri ievēro diētu ar pazeminātu kālija saturu.

### Īpašs toksicitātes risks attiecībā uz etanola un propilēnglikola daudzumu, ko satur Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai

Veselības aprūpes speciālistiem ir jāapzinās, ka Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir ļoti koncentrēts un satur 42,4% etanola (tilp. %) un 15,3 % propilēnglikola (masas %). Katrs 1 ml Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 356,3 mg etanola un 152,7 mg propilēnglikola.

Lai mazinātu medikamenta kļūdas un pārdozēšanas risku, īpaša uzmanība būtu jāpievērš precīzai Kaletra devu aprēķināšanai, zāļu rīkojumu pārrakstīšanai, informācijas un dozēšanas instrukcijas izplatīšanai. Tas ir īpaši svarīgi zīdaiņiem un maziem bērniem.

Jāņem vērā kopējais etanola un propilēnglikola daudzums visās zālēs, ko lieto zīdaiņiem, lai izvairītos no šo palīgvielu toksicitātes. Zīdaiņiem rūpīgi jānovēro toksicitāte, kas saistīta ar Kaletra šķīduma iekšķīgai lietošanai, tai skaitā: hiperosmolalitāti ar vai bez laktācidozes, nieru toksicitāti, centrālās nervu sistēmas (CNS) nomākumu (ieskaitot stuporu, komu un apnoju), krampjus, hipotoniju, sirds aritmijas un izmaiņas EKG, un hemolīzi. Ir ziņots par pēcreģistrācijas sirds toksicitātes dzīvībai bīstamiem gadījumiem (tai skaitā pilnu atrioventrikulāru (AV) blokādi, bradikardiju un kardiomiopātiju), laktācidozi, akūtu nieru mazspēju, CNS nomākumu un elpošanas komplikāciju

rezultātā izraisītiem nāves gadījumiem, galvenokārt priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušiem, kas saņem Kaletra šķīdumu iekšķīgai lietošanai (skatīt 4.3. un 4.9. apakšpunktu).

Pamatojoties uz pediatrika klīniskā pētījuma atradnēm (novērotā iedarbība bija aptuveni 35% AUC<sub>12</sub> un 75% zemāka C<sub>min</sub> nekā pieaugušajiem), bērniem vecumā no 14 dienām līdz 3 mēnešiem varētu būt sub-optimāla iedarbība ar potenciālu nepietiekamas vīrusa supresijas un rezistences rašanās risku (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Tā kā Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai satur etanolu, to nav ieteicams lietot, izmantojot poliuretāna barošanas caurulītes, iespējamās nesaderības dēļ.

### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 1 ml, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kaletra satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi *in vitro* ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Lietojot vienlaikus Kaletra un zāles, kuras primāri metabolizē CYP3A, var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā un pastiprināties vai paildzināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības. Kaletra klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhībē CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 vai CYP1A2 (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pierādīts, ka Kaletra *in vivo* inducē savu metabolismu un pastiprina dažu zāļu, kuras metabolizē citohroma P450 enzīmi (tai skaitā CYP2C9 un CYP2C19) un kas tiek metabolizētas glikuronizācijas ceļā, bioloģisko transformāciju. Tas var izraisīt koncentrācijas pazemināšanos plazmā un mazināt vienlaicīgi lietoto zāļu efektivitāti.

Zāles, kuru lietošana kontraindicēta īpaši paredzamās izteiktās mijiedarbības un iespējamo nopietno blakusparādību dēļ, uzskaitītas 4.3. apakšpunktu.

Zināmā un teorētiskā mijiedarbība ar atsevišķiem pretretrovīrusu un ne-pretretrovīrusu līdzekļiem norādīta tabulā tālāk. Šis saraksts nav uzskatāms par visaptverošu un pilnīgu. Jāskata atsevišķie zāļu apraksti.

#### *Mijiedarbību tabula*

Mijiedarbība starp Kaletra un vienlaicīgi lietotām zālēm norādīta tabulā tālāk (palielināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, nekādas pārmaiņas ar “↔”, reizi dienā ar “QD”, divas reizes dienā ar “BID” un trīsreiz dienā ar “TID”).

Ja vien nav norādīts citādi, pētījumi, kas raksturoti tālāk, veikti ar ieteikto lopinavīra/ritonavīra devu (t.i. 400/100 mg divas reizes dienā).

<b>Vienlaicīgi lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām</b>	<b>Ietekme uz zāļu līmeni</b> <b>Ģeometriskā vidējā AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> pārmaiņa (%)</b> <b>Mijiedarbības mehānisms</b>	<b>Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Kaletra</b>
<b><i>Preretrovīrusu līdzekļi</i></b>		
<i>Nukleozīdu/Nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
Stavudīns, lamivudīns	Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Abakavīrs, zidovudīns	Abakavīrs, zidovudīns: Koncentrācija var pazemināties pastiprinātās lopinavīra/ritonavīra glikuronidācijas dēļ.	Pazeminātās abakavīra un zidovudīna koncentrācijas klīniskā nozīme nav zināma.

Tenofovīra disoproksila fumarāts (DF), 300 mg QD  (atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila)	Tenofovīrs: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo. Augstāka tenofovīra koncentrācija var pastiprināt ar tenofovīra lietošanu saistītās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
Efavirens, 600 mg QD	Lopinavīrs: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Kaletra tablešu deva jāpalielina līdz 500/125 mg divas reizes dienā, lietojot kopā ar efavirensu.
Efavirens, 600 mg QD  (Lopinavīrs/ritonavīrs 500/125 mg BID)	Lopinavīrs: ↔ (salīdzinot ar 400/100 mg BID, lietojot vienu pašu)	
Nevirapīns, 200 mg BID	Lopinavīrs: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Kaletra tablešu deva jāpalielina līdz 500/125 mg divas reizes dienā, lietojot kopā ar nevirapīnu.
Etravirīns  (Lopinavīrs/ritonavīrs tabletes 400/100 mg BID)	Etravirīns : AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavīrs : AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rilpivirīns  (Lopinavīrs/ritonavīrs kapsulas 400/100 mg BID)	Rilpivirīns: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavīrs: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (CYP3A enzīmu inhibīcija)	Vienlaikus Kaletra lietošana ar rilpivirīnu izraisa rilpivirīna koncentrācijas pieaugumu plazmā, taču devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>HIV CCR5 antagonists</i>		
Maraviroks	Maraviroks: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% CYP3A inhibīcijas dēļ lopinavīra/ritonavīra ietekmē.	Lietojuot vienlaikus ar Kaletra 400/100 mg divas reizes dienā, maraviroka deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā.
<i>Integrāzes inhibitori</i>		
Raltegravīrs	Raltegravīrs: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo

<i>Vienlaicīga lietošana ar citiem proteāzes inhibitoriem (PI)</i>		
Saskaņā ar pašreizējām ārstēšanas vadlīnijām, dubultā terapija ar proteāzes inhibitoriem vispār nav ieteicama.		
Fosamprenavīrs/ ritonavīrs (700/100 mg BID)  (Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID)  vai  Fosamprenavīrs (1400 mg BID)  (Lopinavīrs/ritonavīrs 533/133 mg BID)	Fosamprenavīrs: Amprenavīra koncentrācija samazinās nozīmīgi.	Palielinātu fosamprenavīra devu (1400 mg BID) lietošana kopā ar Kaletra (533/133 mg BID) pacientiem, lietojot kombinēto shēmu, kuri iepriekš lietojuši proteāzes inhibitorus, izraisīja lielāku gastrointestinālu blakusparādību un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos sastopamību, nepaaugstinot viroloģisko efektivitāti, salīdzinot ar standarta fosamprenavīra/ritonavīra devām. Vienlaicīga šo zāļu lietošana nav ieteicama.
Indinavīrs, 600 mg BID	Indinavīrs: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5 reizes C <sub>max</sub> : ↓ (salīdzinot ar indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Lopinavīrs: ↔ (attiecībā uz vēsturisko salīdzinājumu)	Šīs kombinācijas pareizās devas, ņemot vērā efektivitāti un lietošanas drošumu, nav noskaidrotas.
Sahinavīrs 1000 mg BID	Sahinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Tipranavīrs/ritonavīrs (500/100 mg BID)	Lopinavīrs: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Vienlaicīga šo zāļu lietošana nav ieteicama.
<i>Kuņģa skābes izdali mazinoši līdzekļi</i>		
Omeprazols (40 mg QD)	Omeprazols: ↔  Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Ranitidīns (150 mg viena deva)	Ranitidīns: ↔	Deva nav jāpielāgo.
<i>Alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptoru antagonisti</i>		
Alfuzosīns	Alfuzosīns: Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, tiek paredzēts, ka paaugstināsies alfuzosīna koncentrācija.	Kaletra vienlaicīga lietošana ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu), jo var paaugstināties ar alfuzosīnu saistītā toksicitāte, tai skaitā hipotensija.

<i>Pretsāpju līdzekļi</i>		
Fentanils	Fentanils: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ paaugstināta koncentrācija plazmā, palielina blakusparādību riskus (elpošanas nomākums, sedācija).	Lietojot fentanilu vienlaikus ar Kaletra, ieteicams rūpīgi kontrolēt blakusparādības (sevišķi elpošanas nomākumu, kā arī sedāciju).
<i>Pretstenokardijas līdzekļi</i>		
Ranolazīns	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama ranolazīna koncentrācijas palielināšanās.	Lietošana vienlaikus ar ranolazīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Antiaritmiskie līdzekļi</i>		
Amiodarons, dronedarons	Amiodarons un dronedarons: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināties šo zāļu koncentrācija.	Kaletra lietošana vienlaikus ar amiodaronu vai dronedaronu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo var palielināties aritmijas un citu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks.
Digoksīns	Digoksīns: Koncentrācija plazmā var paaugstināties, jo lopinavīrs/ritonavīrs inhibē P-glikoproteīnu. Ar laiku paaugstinātais digoksīna līmenis var pazemināties līdz ar P-gp indukciju.	Vienlaicīgas Kaletra un digoksīna lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība un jāveic terapeitiska zāļu monitorēšana digoksīna koncentrācijas kontrolei, ja tas ir iespējams. Īpaša uzmanība jāpievērš gadījumos, kad Kaletra tiek parakstīta pacientiem, kuri lieto digoksīnu, jo paredzams, ka akūtā inhibējošā ritonavīra ietekme uz P-gp nozīmīgi paaugstinās digoksīna līmeni. Paredzams, ka digoksīna lietošanas sākšana pacientiem, kuri jau lieto Kaletra, izraisīs mazāku digoksīna koncentrācijas palielināšanos nekā gaidīts.
Bepriidils, sistēmiski ievadīts lidokaīns un hinidīns	Bepriidils, sistēmiski ievadīts lidokaīns, hinidīns: lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, koncentrācija var palielināties.	Jāievēro piesardzība un ieteicama terapeitiska zāļu koncentrācijas uzraudzība, ja iespējams.
<i>Antibiotikas</i>		
Klaritromicīns	Klaritromicīns: Paredzama vidēji izteikta klaritromicīna AUC palielināšanās lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (KrKL < 30 ml/min) jāapsver klaritromicīna devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar traucētu aknu vai nieru darbību, jāievēro piesardzība, lietojot klaritromicīnu kopā ar Kaletra.

<i>Pretvēža līdzekļi un kināzes inhibitori</i>		
Abemaciklībs	Ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	No abemaciklība un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja to vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama, ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt abemaciklība ZA. Uzraudzīt BP, kas saistītas ar abemaciklība lietošanu.
Apalutamīds	Apalutamīds ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A4 induktors, un tas var izraisīt lopinavīra/ritonavīra iedarbības pavājināšanos.  Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties apalutamīda koncentrācija serumā.	Kaletra pavājināta iedarbība var izraisīt iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Apalutamīda un Kaletra vienlaicīga lietošana augstākas apalutamīda koncentrācijas dēļ var radīt arī nopietnas blakusparādības, ieskaitot krampjus. Kaletra lietošana vienlaikus ar apalutamīdu nav ieteicama.
Afatinībs  (Ritonavīrs 200 mg divas reizes dienā)	Afatinībs: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Palielināšanās pakāpe ir atkarīga no tā, kad tiek lietots ritonavīrs.  Lopinavīra/ritonavīra izraisītas BCRP (krūts vēža rezistences proteīna/ABCG2) un akūtas P-gp inhibīcijas dēļ.	Vienlaicīgi lietojot afatinību un Kaletra, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt afatinība ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz afatinība izraisītām BP.
Ceritinībs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vienlaicīgi lietojot ceritinību un Kaletra, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt ceritinība ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz ceritinība izraisītām BP.
Lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori tādi kā dasatinībs un nilotinībs, vinkristīns, vinblastīns	Lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori tādi kā dasatinībs un nilotinībs, arī vinkristīns, vinblastīns: Paaugstināts blakusparādību risks paaugstinātās koncentrācijas serumā, lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Rūpīgi kontrolēt šo pretvēža līdzekļu panesību.
Enkorafenībs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Enkorafenība un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt enkorafenība iedarbību, kas var palielināt toksicitātes risku, ieskaitot nopietnu blakusparādību, piemēram, QT intervāla pagarināšanās, risku. No enkorafenība un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsvēr risku un

		Kaletra ir nepieciešams lietot, rūpīgi jāuzrauga pacientu drošība.
Fostamatinibs	Fostamatiniba metabolīta R406 iedarbības pastiprināšanās.	Fostamatiniba un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt fostamatiniba metabolīta R406 iedarbību, izraisot ar devu saistītas blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāti, neitropēniju, hipertensiju vai caureju. Ja šādas blakusparādības rodas, ieteikumus par devas samazināšanu skatīt fostamatiniba zāļu aprakstā.
Ibrutinibs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Ibrutiniba un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt ibrutiniba iedarbību, kas var palielināt toksicitātes risku, tajā skaitā arī audzēja līzes sindroma risku. No ibrutiniba un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un Kaletra ir nepieciešams lietot, ibrutiniba deva jāsamazina līdz 140 mg un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes.
Neratinibs	Ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vienlaicīga neratiniba un Kaletra lietošana ir kontraindicēta nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu iespējamu reakciju dēļ, tajā skaitā hepatotoksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Venetoklakss	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ.	Koncentrācija serumā var paaugstināties ritonavīra/lopinavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ, kā rezultātā ir palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzes laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu un venetoklaksa zāļu aprakstu).  Pacientiem, kuri ir pabeiguši devas straujas palielināšanas fāzi, un saņem venetoklaksu uzturošā dienas devā, samaziniet venetoklaksa devu par vismaz 75%, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (norādījumus par devām skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā). Pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu pazīmes, kas ir saistītas ar venetoklaksa toksicitāti.



<i>Antikoagulanti</i>		
Varfarīns	Varfarīns: lopīnavīra/ritonavīra izraisītās CYP2C9 indukcijas dēļ var tikt izmainīta koncentrācija.	Ieteicams kontrolēt <i>INR</i> ( <i>international normalised ratio</i> - starptautisko normalizēto attiecību).
Rivaroksabāns  (Ritonavīrs 600 mg divas reizes dienā)	Rivaroksabāns: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ lopīnavīra/ritonavīra ietekmē.	Rivaroksabāna un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt rivaroksabāna iedarbību, kas var palielināt asiņošanas risku. Rivaroksabānu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaikus tiek ārstēti ar Kaletra (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Vorapaksars	Lopīnavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vorapaksara lietošana vienlaikus ar Kaletra nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un vorapaksara ZA).
<i>Pretkrampju līdzekļi</i>		
Fenitoīns	Fenitoīns: lopīnavīra/ritonavīra izraisītās CYP2C9 un CYP2C19 indukcijas dēļ mēreni pazeminājas koncentrācija līdzsvara stāvoklī.  Lopīnavīrs: fenitoīna izraisītās CYP3A indukcijas dēļ pazeminās koncentrācija.	Jāievēro piesardzība, Kaletra lietojot vienlaikus ar fenitoīnu.  Lietojot kopā ar Kaletra, jākontrolē fenitoīna līmenis.  Kaletra deva palielināšana varbūt jāparedz, lietojot kopā ar fenitoīnu. Devas koriģēšana klīniskajā praksē nav pētīta.
Karbamazepīns un fenobarbitāls	Karbamazepīns: lopīnavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā.  Lopīnavīrs: karbamazepīna un fenobarbitāla izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Jāievēro piesardzība, Kaletra lietojot vienlaikus ar karbamazepīnu vai fenobarbitālu.  Lietojot kopā ar Kaletra, jākontrolē karbamazepīna un fenobarbitāla līmenis.  Kaletra devas palielināšana varbūt jāparedz, lietojot kopā ar karbamazepīnu un fenobarbitālu. Devas koriģēšana klīniskajā praksē nav pētīta.
Lamotrigīns un valproāts	Lamotrigīns: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 46% C <sub>min</sub> : ↓ 56%  Lamotrigīna glikuronizācijas inducēšanas dēļ  Valproāts: ↓	Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nav pavājināta VPS iedarbība gadījumā, kad vienlaikus tiek lietots Kaletra un valproiskābe.  <u>Pacientiem, kam lamotrigīna balstdevas lietošanas laikā tiek uzsākta vai pārtraukta Kaletra lietošana:</u> lamotrigīna deva var būt jāpalielina, ja tiek pievienots Kaletra, vai jāsamazina, ja tiek pārtraukta Kaletra lietošana; tādēļ

		jākontrolē lamotrigīna koncentrācija plazmā, jo īpaši pirms ārstēšanas ar Kaletra, kā arī 2 nedēļu laikā pēc tās uzsākšanas un pēc pārtraukšanas, lai noskaidrotu, vai nav jāpielāgo lamotrigīna deva. <u>Pacientiem, kas jau lieto Kaletra un kam tiek uzsākta lamotrigīna lietošana:</u> nav jāpielāgo devas ieteiktās lamotrigīna devas kāpināšanas laikā.
<i>Antidepressanti un anksiolītiskie līdzekļi</i>		
Trazodons vienā devā  (Ritonavīrs, 200 mg BID)	Trazodons: AUC: ↑ 2,4 reizes  Pēc vienlaicīgas trazodona un ritonavīra lietošanas novērotas šādas blakusparādības: slikta dūša, reibonis, hipotensija un ģībonis.	Nav zināms, vai Kaletra kombinācija izraisa līdzīgu trazodona kopējās iedarbības pastiprināšanos. Kombinācija lietojama piesardzīgi un jāapsver mazākas trazodona devas lietošana.
<i>Pretsēnīšu līdzekļi</i>		
Ketokonazols un itraconazols	Ketokonazols, itraconazols: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā.	Liels ketokonazola un itraconazola devas (> 200 mg/dienā) nav ieteicamas.
Vorikonazols	Vorikonazols: Var pazemināties koncentrācija.	Jāizvairās no vienlaicīgas vorikonazola un mazas devas ritonavīra (100 mg BID), kādu satur Kaletra, lietošanas, ja vien ieguvuma un riska attiecības novērtējums pacientam neattiecināto vorikonazola lietošanu.
<i>Pretpodagras terapija</i>		
Kolhicīns viena deva  (Ritonavīrs 200 mg BID)	Kolhicīns: AUC: ↑ 3 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 1.8 reizes P-gp dēļ un/vai ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Kaletra un kolhicīna vienlaicīga lietošana pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta, jo var pastiprināties ar kolhicīnu saistītās nopietnās un dzīvībai bīstamās reakcijas, piemēram, neiromuskulāra toksicitāte, arī rabdomiolīze (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Ja pacienti ar normālu nieru vai aknu darbību jāārstē ar Kaletra, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt ārstēšanu ar kolhicīnu. Skatīt informāciju par kolhicīna lietošanu.
<i>Antihistamīna līdzekļi</i>		
Astemizols Terfenadīns	Var būt paaugstināta koncentrācija serumā	Kaletra vienlaicīga lietošana ar astemizolu un terfenadīnu ir kontrindicēta, jo tādējādi var

	lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	palielināties šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Pretinfekcijas līdzekļi</i>		
Fuzidīnskābe	Fuzidīnskābe: Var būt paaugstināta koncentrācija lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Dermatoloģisku indikāciju gadījumā, Kaletra vienlaicīga lietošana ar fuzidīnskābi ir kontrindicēta, sakarā ar palielinātu ar fuzidīnskābi saistīto blakusparādību risku, īpaši rabdomiolīzes (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja lieto kaulu un locītavu infekciju gadījumā, kad no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ļoti ieteicama ir rūpīga klīniska muskulāru blakusparādību novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Pretmikobaktēriju līdzekļi</i>		
Bedahilīns (vienreizēja deva)  (Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID, vairākas devas)	Bedahilīns: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Ilgstoši lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, var novērot izteiktāku ietekmi uz bedahilīna koncentrāciju plazmā.  Iespējama CYP3A4 inhibīcija lopinavīra/ritonavīra dēļ.	Ar bedahilīnu saistītu blakusparādību riska dēļ no bedahilīna un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar Kaletra jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).
Delamanīds (100 mg BID)  (lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID)	Delamanīds AUC: ↑ 22%  DM6705 (delamanīda aktīvais metabolīts): AUC: ↑ 30%  Ilgstoši lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, var novērot izteiktāku ietekmi uz DM-6705 koncentrāciju plazmā.	Tā kā DM-6705 iedarbība ir saistīta ar QTc intervāla pagarināšanās risku, gadījumos, kad tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar Kaletra, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).
Rifabutināns, 150 mg QD	Rifabutināns (sākotnējās zāles un aktīvais 25-O-dezacetilmetabolīts): AUC: ↑ 5,7 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 3,5 reizes	Lietoju vienlaicīgi ar Kaletru, ieteicamā rifabutināna deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-trešdien-piektdien). Jānodrošina pastiprināta ar rifabutinānu saistīto blakusparādību, ieskaitot neitropēniju un uveītu, novērošana, jo paredzams ekspozīcijas pret rifabutinānu pieaugums. Pacienti, kuri nepanes 150 mg devu 3 reizes nedēļā, ieteicams rifabutināna devu samazināt līdz 150 mg divas

		reizes nedēļā noteiktās dienās. Jāatcerās, ka 150 mg deva divas reizes nedēļā var nesniegt optimālo ekspozīciju pret rifabutīnu, tādējādi var būt rifampicīna rezistences risks un neveiksmīga terapija. Nav nepieciešama Kaletra devas pielāgošana.
Rifampicīns	Lopinavīrs: rifampicīna izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var novērot stipru lopinavīra koncentrācijas pazemināšanos.	Kaletra nav ieteicams lietot vienlaikus ar rifampicīnu, jo lopinavīra koncentrācijas samazināšanās var savukārt nozīmīgi mazināt lopinavīra terapeitisko iedarbību. Kaletra 400 mg/400 mg devas pielāgošana (t. i., Kaletra 400/100 mg + ritonavīrs 300 mg) divas reizes dienā nodrošina rifampicīna CYP 3A4 inducējošās ietekmes kompensāciju. Tomēr šāda devas pielāgošana var būt saistīta ar ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos un gastrointestinālu traucējumu pastiprināšanos. Tāpēc no šādas vienlaicīgas lietošanas būtu jāizvairās, ja vien to neuzskata par noteikti nepieciešamu. Ja šādu vienlaicīgu lietošanu uzskata par absolūti nepieciešamu, palielināto Kaletra devu 400 mg/400 mg divas reizes dienā kopā ar rifampicīnu var lietot stingrā zāļu drošuma un terapeitiskā kontrolē. Kaletra deva pakāpeniski jāpalielina tikai pēc rifampicīna lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Antipsihotiski līdzekļi</i>		
Lurazidons	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama lurazidona koncentrācijas paaugstināšanās.	Lietošana vienlaikus ar lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pimozīds	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama pimozīda koncentrācijas paaugstināšanās.	Vienlaicīga Kaletra un pimozīda lietošana ir kontrindicēta, jo tas var palielināt smagu hematoloģisku patoloģiju vai citu šī līdzekļa izraisītu smagu nevēlamu blakusparādību risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Kvetiapīns	Sakarā ar lopinavīra/ritonavīra izraisīto CYP3A inhibīciju, ir paredzams, ka kvetiapīna koncentrācija paaugstināsies.	Vienlaikus Kaletra un kvetiapīna lietošana ir kontrindicēta, jo tas var paaugstināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti.

<i>Benzodiazepīni</i>		
Midazolāms	Midazolāms iekšķīgi: AUC: ↑ 13 reizes Midazolāms parenterāli: AUC: ↑ 4 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ	Kaletra nedrīkst lietot vienlaikus ar iekšķīgi lietotu midazolāmu (skatīt 4.3. apakšpunktu), un jāievēro piesardzība, Kaletra lietojot vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu. Ja Kaletra tiek lietota vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, tas jādara intensīvās aprūpes nodaļā vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina rūpīgu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai paildzinātas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši gadījumos, kad tiek lietots vairāk par vienu midazolāma devu.
<i>Beta<sub>2</sub>-adrenoceptoru agonists (ilgstošas darbības)</i>		
Salmeterols	Salmeterols: Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, ir sagaidāma koncentrācijas paaugstināšanās.	Kombinācijas rezultātā, saistībā ar salmeterolu, paaugstinās kardiovaskulāro blakusparādību risks, tai skaitā QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauves un sīnusa tahikardija. Līdz ar to, Kaletra vienlaicīga lietošana ar salmeterolu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Felodipīns, nifedipīns un nikardipīns	Felodipīns, nifedipīns, nikardipīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ koncentrācija var paaugstināties.	Kad šīs zāles lieto vienlaikus ar Kaletra, ieteicama klīniska terapeitiskās iedarbības un blakusparādību uzraudzība.
<i>Kortikosteroīdi</i>		
Deksametazons	Lopinavīrs: Deksametazona izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Kad šīs zāles lieto vienlaikus ar Kaletra, ieteicama pretvīrusu iedarbības klīniska uzraudzība.

<p>Inhalējams, injicējams vai intranazāli ievadāms flutikazona propionāts, budezonīds vai triamcinolons</p>	<p>Flutikazona propionāts 50 µg intranazāli 4 reizes dienā: Koncentrācija plazmā ↑ Kortizola līmenis ↓ 86%</p>	<p>Lielāku ietekmi var sagaidīt, ja flutikazona propionātu inhalē. Ziņots par sistēmiskiem kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas saņēma ritonavīru un inhalēja vai intranazāli lietoja flutikazona propionātu; to var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu un triamcinolonu. Tādējādi, vienlaicīgi lietot Kaletra un šos glikokortikoīdus nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais ieguvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jādomā par glikokortikoīda devas mazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikoīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazonu). Turklāt, pārtraucot glikokortikoīdu lietošanu, devas samazināšana būtu jāveic progresējoši ilgākā periodā.</p>
<p><i>Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori</i></p>		
<p>Avanafils (ritonavīrs 600 mg BID)</p>	<p>Avanafils: AUC: ↑ 13 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.</p>	<p>Avanafila lietošana kopā ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>

Tadalafils	Tadalafils : AUC: ↑ 2 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	<u>Plaušu arteriālas hipertensijas ārstēšanai:</u> Kaletra vienlaicīga lietošana ar sildenafilu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Kaletra vienlaicīga lietošana ar tadalafilu nav ieteicama.
Sildenafilis	Sildenafilis: AUC: ↑ 11 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	<u>Erektīlas disfunkcijas ārstēšanai:</u> Īpaša uzmanība jāpievērš gadījumos, kad pacientiem, kuri lieto Kaletra, tiek parakstīts sildenafilis vai tadalafils – pastiprināti jākontrolē, vai nerodas blakusparādības, tai skaitā hipotensijas, ģīboņa, redzes pārmaiņu un pāldzinātas erekcijas, pastiprināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot kopā ar Kaletra, sildenafilā devas nekādā gadījumā nedrīkst pārsniegt 25 mg 48 stundās un tadalafila samazinātās devās, kas nepārsniedz 10 mg tadalafila ik pēc 72 stundām.
Vardenafils	Vardenafils: AUC: ↑ 49 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Vardenafila lietošana kopā ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Melnā rudzu grauda alkaloidi</i>		
Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra un melnā rudzu grauda alkaloidu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tai skaitā asinsvadu spazmas un išēmiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi</i>		
Cisaprīds	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra un cisaprīda vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tā var palielināt šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).

<i>HCV tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi</i>		
Elbasvīrs/grazoprevīrs (50/200 mg QD)	<p>Elbasvīrs: AUC: ↑ 2,71 reize C<sub>max</sub>: ↑ 1,87 reizes C<sub>24</sub>: ↑ 3,58 reizes</p> <p>Grazoprevīrs: AUC: ↑ 11,86 reizes C<sub>max</sub>: ↑ 6,31 reize C<sub>24</sub>: ↑ 20,70 reizes</p> <p>(mehānismu kombinācija, ieskaitot CYP3A inhibīciju)</p> <p>Lopinavīrs: ↔</p>	Elbasvīra/grazoprevīra vienlaicīga lietošana ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).
Glekaprevīrs/ pibrentasvīrs	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B inhibīcijas dēļ.	Glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana ar Kaletra nav ieteicama palielināta ALAT līmeņa paaugstināšanās riska dēļ, kas saistīts ar paaugstinātu glekaprevīra iedarbību.
Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ ritonavīrs+ dasabuvīrs  (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)  Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID	<p>Ombitasvīrs: ↔</p> <p>Paritaprevīrs: AUC: ↑ 2,17 reizes C<sub>max</sub>: ↑ 2,04 reizes C<sub>trough</sub>: ↑ 2,36 reizes</p> <p>(CYP3A/izplūdes transportvielu inhibīcija)</p> <p>Dasabuvīrs: ↔</p> <p>Lopinavīrs: ↔</p>	<p>Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.</p> <p>Lopinavīrs/ritonavīrs 800/200 mg QD tika lietots kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar dasabuvīru vai bez tā. Ietekme uz DAA un lopinavīru bija līdzīga tai, ko novēroja, kad tika lietots lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ ritonavīrs  (25/150/100 mg QD)  Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID	<p>Ombitasvīrs: ↔</p> <p>Paritaprevīrs: AUC: ↑ 6,10 reizes C<sub>max</sub>: ↑ 4,76 reizes C<sub>trough</sub>: ↑ 12,33 reizes</p> <p>(CYP3A/izplūdes transportvielu inhibīcija)</p> <p>Lopinavīrs: ↔</p>	
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs	Sofosbuvīra, velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B 1/3 inhibīcijas dēļ. Tomēr tikai voksilaprevīra iedarbības palielināšanās ir klīniski nozīmīga.	Kaletra un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.



<i>HCV proteāzes inhibitori</i>		
Simeprevīrs 200 mg vienreiz dienā (ritonavīrs 100 mg BID)	Simeprevīrs: AUC: ↑ 7.2-reizes C <sub>max</sub> : ↑ 4.7- reizes C <sub>min</sub> : ↑ 14.4- reizes	Kaletra un simeprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama
<i>Ārstniecības augu preparāti</i>		
Divšķautņu asinszāle ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavīrs: Ārstniecības augs divšķautņu asinszāles preparāta izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Divšķautņu asinszāli saturošus ārstniecības augu preparātus nedrīkst kombinēt ar lopinavīru un ritonavīru. Ja pacients jau lieto divšķautņu asinszāles preparātus, to lietošana jāpārtrauc un, ja iespējams, jāpārbauda vīrusu līmenis. Pārtraucot divšķautņu asinszāles preparātu lietošanu, lopinavīra un ritonavīra līmenis var palielināties. Var būt jāpielāgo Kaletra deva. Inducējošā iedarbība var saglabāties vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar divšķautņu asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tāpēc Kaletra droši var sākt lietot divas nedēļas pēc asinszāles lietošanas pārtraukšanas.
<i>Imūnsupresanti</i>		
Ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns) un takrolīms	Ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns), takrolīms: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var palielināties koncentrācija.	Ieteicama biežāka terapeitiskās koncentrācijas kontrole, līdz šo zāļu līmenis plazmā nav stabilizējies.
<i>Lipīdu līmeni pazeminošie līdzekļi</i>		
Lovastatīns un simvastatīns	Lovastatīns, simvastatīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ ir stipri paaugstināta koncentrācija plazmā.	Tā kā palielināta HMG-CoA reductāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, tostarp rābdomiolīzi, šo līdzekļu lietošana kombinācijā ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi</i>		
Lomitapīds	CYP3A4 inhibitori pastiprina lomitapīda darbību, turklāt spēcīgi inhibitori darbību pastiprina apmēram 27 reizes. Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, tiek paredzēts, ka paaugstināsies lomitapīda koncentrācija.	Kaletra vienlaicīga lietošana ar lomitapīdu ir kontrindicēta (skatīt informāciju par lomitapīda ordinēšanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Atorvastatīns	Atorvastatīns: AUC: ↑ 5,9 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra kombinācijā ar atorvastatīnu nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par noteikti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva rūpīgā medicīniskā uzraudzībā (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Rosuvastatīns, 20 mg QD	Rosuvastatīns: AUC: ↑ 2 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 5 reizes Kaut arī rosuvastatīnu niecīgi metabolizē CYP3A4, tā koncentrācija plazmā paaugstinājās. Šīs mijiedarbības mehānisms varētu būt transporta proteīnu inhibīcijas sekas.	Kaletra lietojot vienlaikus ar rosuvastatīnu, jāievēro piesardzība un jāapsver devu samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fluvastatīns vai pravastatīns	Fluvastatīns, pravastatīns: Klīniski būtiska mijiedarbība nav paredzama. Pravastatīns netiek metabolizēts ar CYP450. Fluvastatīns daļēji tiek metabolizēts ar CYP2C9.	Ja ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru ir indicēta, iesaka lietot fluvastatīnu vai pravastatīnu.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfīns, 16 mg QD	Buprenorfīns: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Metadons	Metadons: ↓	Ieteicams kontrolēt metadona koncentrāciju plazmā.
<i>Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi</i>		
Etinilestradiols	Etinilestradiols: ↓	Vienlaicīgas Kaletra un etinilestradiolu saturošu pretapaugļošanās līdzekļu (neatkarīgi no pretapaugļošanās līdzekļa zāļu formas, piemēram, perorālas vai plākstera) lietošanas gadījumā jāizmanto papildu kontracepcijas metode.
<i>Palīgvielām smēķēšanas atmešanai</i>		
Bupropions	Bupropions un tā aktīvais metabolīts hidroksibupropions: AUC un C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Šo ietekmi varētu izraisīt bupropiona metabolisma indukcija.	Ja Kaletra un bupropiona vienlaicīga lietošana ir absolūti nepieciešama, tas jāveic stingrā bupropiona klīniskās efektivitātes uzraudzībā, nepārsniedzot ieteikto devu, neņemot vērā novēroto indukciju.
<i>Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija</i>		
Levotiroksīns	Ir ziņots par pēcreģistrācijas gadījumiem, kas liecina par potenciālu mijiedarbību starp ritonavīru saturošiem līdzekļiem un levotiroksīnu.	Pacientiem, kas ārstēti ar levotiroksīnu, vismaz pirmo mēnesi pēc lopinavīra/ritonavīra terapijas uzsākšanas un/vai beigšanas jākontrolē tiroīdstimulējošais hormons (TSH).

<i>Vazodilatējoši līdzekļi:</i>		
Bosentāns	Lopinavīrs - ritonavīrs: Var samazināties lopinavīra/ritonavīra koncentrācija plazmā, bosentāna izraisītās CYP3A4 indukcijas dēļ.  Bosentāns: AUC: ↑ 5 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 6 reizes Sākotnējais bosentāna C <sub>min</sub> : ↑ apmēram 48 reizes. Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Lietojot Kaletra kopā ar bosentānu, jāievēro piesardzība. Ja Kaletra lieto vienlaikus ar bosentānu, jākontrolē HIV terapijas efektivitāte un pacientiem rūpīgi jānovēro bosentāna toksicitāte, īpaši vienlaicīgas lietošanas pirmajā nedēļā.
Riociguats	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Riociguata lietošana vienlaikus ar Kaletra nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un riociguata ZA).
<i>Citas zāles</i>		
Ņemot vērā zināmo metabolisma raksturojumu, klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama starp Kaletra un dapsonu, trimetoprimu/sulfametoksazolu, azitromicīnu vai flukonazolu.		

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Parasti, pieņemot lēmumu lietot pretretrovīrusu līdzekļus HIV infekcijas ārstēšanai grūtniecēm un tādējādi mazināt HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajiem, uzskata, ka būtu jāņem vērā dzīvnieku dati, kā arī klīniskā pieredze grūtniecēm, lai raksturotu drošumu auglim.

Vairāk nekā 3000 sievietēm tika izvērtēta lopinavīra/ritonavīra darbība grūtniecības laikā, tai skaitā vairāk nekā 1000 pirmā trimestra laikā.

Pēc reģistrācijas uzraudzībā, izmantojot pretretrovīrusu grūtniecības reģistru, kas izveidots kopš 1989. gada janvāra, vairāk nekā 1000 sievietēm, kuras tika pakļautas iedarbībai pirmā trimestra laikā, netika ziņots par ar Kaletra saistītās iedarbības palielinātu iedzimto defektu risku. Iedzimto defektu izplatība, pēc pakļaušanas iedarbībai ar lopinavīru jebkurā trimestrī, ir salīdzināma ar izplatību, kāda ir novērota vispārējā populācijā. Nav novēroti iedzimto defektu veidi, kas norādītu uz kopīgu etioloģiju. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz iepriekš minētajiem datiem, maz ticams, ka cilvēkiem ir iespējams malformāciju risks. Lopinavīru, ja nepieciešams, drīkst lietot grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Pētījumos ar žurkām konstatēja, ka lopinavīrs izdalās pienā. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā cilvēkam. Parasti uzskata, lai izvairītos no HIV transmisijas, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot savus bērnus ar krūti.

##### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda ietekmi uz fertilitāti. Dati par lopinavīra/ritonavīra ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Kaletra ir bijuši ziņojumi par sliktu dūšu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai satur apmēram 42 tilp.% etanola.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### a. Drošuma profila kopsavilkums

Kaletra drošums ir pētīts II-IV fāzes klīniskajos pētījumos vairāk nekā 2600 pacientiem, no kuriem vairāk nekā 700 saņēma 800/200 mg devas vienreiz dienā (6 kapsulas vai 4 tabletes). Dažos pētījumos, kopā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTIs), Kaletra lietoja kombinācijā ar efavirenzu vai nevirapīnu.

Klīniskajos pētījumos visbiežāk ar Kaletra terapiju saistītās blakusparādības bija caureja, slikta dūša, vemšana, hipertrigliceridēmija un hiperholesterinēmija. Terapijas sākumā var attīstīties caureja, slikta dūša un vemšana, bet vēlāk hipertrigliceridēmija un hiperholesterinēmija. II-IV fāzes pētījumos, ārstēšanas izraisīto blakusparādību dēļ, priekšlaicīgi no pētījuma izstājās 7 % pacientu.

Svarīgi atzīmēt, ka pacientiem, kuri saņem Kaletra, ziņots par pankreatīta gadījumiem, tostarp pacientiem, kuriem radās hipertrigliceridēmija. Turklāt retos gadījumos Kaletra terapijas laikā ziņots par PR intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### b. Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

*Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem un bērniem klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā:*

Sekojoši notikumi tika atzīti par blakusparādībām. Biežuma kategorija ietver visas ziņotās vidēji smagās un smagās blakusparādības, neņemot vērā individuālo cēloņsakarību novērtējumu.

Blakusparādības ir norādītas pa orgānu sistēmu grupām. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<b>Nevēlamās blakusparādības pieaugušiem pacientiem klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā</b>		
<b>Orgānu sistēmas grupa</b>	<b>Sastopamības biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži Bieži	Augšējo elpceļu infekcijas Apakšējo elpceļu infekcijas, ādas infekcijas, ieskaitot celulītu, folikulītu un furunkulus
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, leikopēnija, neitropēnija, limfadenopātija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži  Retāk	Paaugstināta jutība, tai skaitā nātrene un angioneirotiskā tūska  Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Hipogonādisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži  Retāk	Glikozes traucējumi asinīs, tai skaitā cukura diabēts, hipertrigliceridēmija, hiperholesterinēmija, samazināts svars, samazināta apetīte  Palielināts svars, palielināta apetīte
Psihiskie traucējumi	Bieži  Retāk	Trauksme  Patoloģiski sapņi, samazināts libido

Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes (tai skaitā migrēna), neiropātija (tai skaitā perifēra neiropātija), reibonis, bezmiegs
	Retāk	Cerebrovaskulāri notikumi, krampji, disgeizija, ageizija, trīce
Acu bojājumi	Retāk	Redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Ateroskleroze, piemēram, miokarda infarkts, atrioventrikulāra blokāde, trikuspidālās vārstules nepietiekamība
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
	Retāk	Dziļo vēnu tromboze
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša
	Bieži	Pankreatīts <sup>1</sup> , vemšana, gastroezofageālā refluksa slimība, gastroenterīts un kolīts, sāpes vēderā (augšdaļā un lejasdaļā), vēdera uzpūšanās, dispepsija, hemoroīdi, meteorisms
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta, tai skaitā kuņģa-zarnu trakta čūla, duodenīts, gastrīts un rektāla asiņošana, stomatīts un čūlas mutē, izkārnījumu nesaturēšana, aizcietējumi, sausa mute
	Bieži	Hepatīts, tai skaitā ASAT, ALAT un GGT palielinājums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Dzelte, aknu steatoze, hepatomegālija, holangīts, hiperbilirubinēmija
	Bieži	Izsitumi, tai skaitā makulopapulāri izsitumi, dermatīts/izsitumi, tai skaitā ekzēma un seborejisks dermatīts, nakts svīšana, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Alopēcija, kapilarīts, vaskulīts
	Reti	Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i>
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Mialģija, sāpes skeleta muskulatūrā, tai skaitā artralģija un muguras sāpes, muskuļu traucējumi, piemēram, vājums un spazmas
	Retāk	Rabdomiolīze, osteonekroze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Kreatinīna klīrensa pazemināšanās, nefrīts, hematūrija
	Nav zināmi	Nefrolitiāze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Erektīlā disfunkcija, menstruālie traucējumi - amenoreja, menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums, ieskaitot astēniju

<sup>1</sup> Skatīt 4.4. apakšpunktu: Pankreatīts un Lipīdi

### c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pacientiem, kuri saņēma ritonavīru un inhalācijas vai intranazālā veidā flutikazona propionātu, tika ziņots par Kušinga sindromu; tas var atgadīties arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A starpniecību, t.i., budesonīds (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Saistībā ar proteāzes inhibitoriem, īpaši kombinācijā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem, tika ziņots par paaugstinātu kreatinīnfosfokināzi (KFK), mialģiju, miozītu un, retos gadījumos rabdomiolīzi.

#### Vielmaiņas parametri

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu laikā, kad tiek uzsākta kombinēta pretretrovīrusu terapija (*CART*), var palielināties iekaisuma reakcijas līdz asimptomātiskām vai reziduālām oportunistiskām infekcijām. Imūnsistēmai reaktivējoties, ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispār zināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai ilgtermiņa iedarbības kombinētu pretretrovīrusu terapiju (*CART*). Tās rašanās biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### d. Pediatriskā populācija

14 dienas veciem un vecākiem bērniem drošuma profila raksturojums ir līdzīgs kā pieaugušajiem (skatīt tabulu b apakšpunktā).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju\*.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pašlaik pieredze par akūtu Kaletra pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota.

Ar Kaletra šķīdumu iekšķīgai lietošanai ir ziņots par pārdozēšanu (tai skaitā letālu iznākumu). Priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušiem, saistībā ar nejaušu pārdozēšanu, ir ziņots par sekojošiem gadījumiem: pilnu atrioventrikulāru (AV) blokādi, kardiomiopātiju, laktātacidozi un akūtu nieru mazspēju.

Suņiem novēroja šādas klīniski nelabvēlīgas pazīmes: siekalošanās, vemšana un caureja/patoloģiskas izkārnījumu pārmaiņas. Pelēm, žurkām vai suņiem novērotās toksiskuma pazīmes ir samazināta aktivitāte, ataksija, novājēšana, dehidratācija un trīce.

Kaletra pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Kaletra pārdozēšanas ārstēšanai jāizmanto vispārējie uzturošie pasākumi, to vidū dzīvībai svarīgo funkciju kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Ja nepieciešams, neuzsūkušos aktīvo vielu var izvadīt ar vemšanu vai kuņģa skalošanu. Lai izvadītu neuzsūkušos aktīvo vielu, var izmantot arī aktivēto ogli. Tā kā Kaletra plaši saistās ar olbaltumvielām, ar dialīzi nevar izvadīt nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu.

Taču, pārdozēšanas gadījumā ar Kaletra šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ar dialīzi var izvadīt gan etanolu, gan propilēnglikolu.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinēti līdzekļi, ATĶ kods: J05AR10.

#### Darbības mehānisms

Lopinavīrs nodrošina Kaletra pretvīrusu iedarbību. Lopinavīrs ir HIV-1 un HIV-2 proteāzes inhibitors. HIV proteāzes inhibēšana novērš *gag-pol* poliproteīnu šķelšanu, tādējādi veidojas nenobrieduši, neinfekciozi vīrusi.

#### Ietekme uz elektrokardiogrammu

QTcF intervāls tika vērtēts randomizētā, placebo un aktīvas vielas (moksifloksacīns 400 mg reizi dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 39 veselīgiem pieaugušajiem, 12 stundu laikā 3. dienā veicot 10 mērījumus. Maksimālā vidējā (95% augšējā ticamības robeža) QTcF atšķirība no placebo bija 3,6 (6,3) un 13,1 (15,8), LPV/r lietojot attiecīgi 400/100 mg divas reizes dienā un supratērapeitisku devu – 800/200 mg divas reizes dienā. Lielas lopinavīra/ritonavīra devas (attiecīgi 800/200 mg divas reizes dienā) izraisīta QRS intervāla pagarināšanās no 6 ms līdz 9,5 ms veicina QT pagarināšanos. Abu ārstēšanas shēmu lietošana 3. dienā izraisīja kopējo iedarbību, kas bija aptuveni 1,5 un 3 reizes lielāka nekā tā, kas novērota līdzsvara koncentrācijā, lietojot ieteikto LPV/r devu reizi vai divas reizes dienā. Nevienam no subjektiem QTcF nepalielinājās  $\geq 60$  ms, salīdzinot ar sākumstāvokli, un QTcF intervāls nepārsniedza potenciāli klīniski nozīmīgo 500 ms sliekšni.

Šajā pašā pētījumā subjektiem, kuri saņēma lopinavīru/ritonavīru, 3. dienā novēroja arī mērenu PR intervāla pagarināšanos. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējās izmaiņas PR intervālā svārstījās no 11,6 ms līdz 24,4 ms 12 stundu intervālā pēc devas ieņemšanas. Maksimālais PR intervāls bija 286 ms, un 2. vai 3. pakāpes sirds blokāde netika novērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

*In vitro* lopinavīra pretvīrusu aktivitāti pret laboratoriskiem un klīniskiem HIV celmiem pētīja attiecīgi akūti inficētās limfoblastisku šūnu līnijās un perifērisko asiņu limfocītos. Ārpus cilvēka seruma lopinavīra vidējā  $IK_{50}$  pret pieciem dažādiem HIV-1 laboratoriskiem celmiem bija 19 nM. Bez cilvēka seruma un ar 50% cilvēka seruma lopinavīra vidējā  $IK_{50}$  pret HIV-1<sub>III B</sub> MT4 šūnās bija attiecīgi 17 nM un 102 nM. Bez cilvēka seruma lopinavīra vidējā  $IK_{50}$  bija 6,5 nM pret vairākiem klīniski izolētiem HIV-1.

#### Rezistence

##### *In vitro* izlases rezistence

*In vitro* tika radīti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret lopinavīru. *In vitro* HIV-1 apstrādāja ar lopinavīru un ar lopinavīru + ritonavīru koncentrācijā, kas atbilst koncentrācijai plazmā, lietojot Kaletra. Šādi apstrādātu vīrusu genotipiska un fenotipiska analīze liecina, ka ritonavīra klātbūtne šādās koncentrācijās būtiski neietekmē pret lopinavīru rezistentu vīrusu veidošanos.

Kopumā *in vitro* veiktā lopinavīra un citu proteāzes inhibitoru krustotās rezistences fenotipiskā raksturošana liecina, ka samazināta jutība pret lopinavīru stingri korelē ar samazinātu jutību pret ritonavīru un indinavīru, bet stingri nekorelē ar samazinātu jutību pret amprenavīru, sahinavīru un nelfinavīru.

##### *Rezistences analīze ar ARV līdzekļiem iepriekš neārstētiem pacientiem*

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu skaitu analizētu izolātu, iepriekš neārstētiem pacientiem, bez būtiskas proteāžu inhibitoru rezistences sākumposmā, rezistence pret lopinavīru selekciju netika novērota. Detalizētāku klīnisko pētījumu aprakstu skatīt tālāk.

### *Rezistences analīze ar PI iepriekš ārstētiem pacientiem*

Rezistences pret lopinavīru selekcija pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga iepriekšējā ārstēšana ar proteāzes inhibitoru, tika raksturota analizējot gareniskos izolātus no 19 ar proteāzes inhibitoru iepriekš ārstētiem subjektiem divos II fāzes un vienā III fāzes pētījumā. Šiem pacientiem bija konstatēta vai nu nepilnīga vīrusu supresija, vai vīrusu recidīvs pēc sākotnējas atbildreakcijas uz Kaletra terapiju un bija uzskatāma *in vitro* rezistences palielināšanās starp sākotnējo stāvokli un vīrusu recidīvu (noteikta kā jaunu mutāciju parādīšanās vai divkārtīga fenotipiskās jutības pret lopinavīru izmaiņa). Rezistences palielināšanās biežāk tika novērota subjektiem, no kuriem iegūtie sākotnējie izolāti saturēja vairākas proteāzes inhibitoru izraisītas mutācijas, bet vienlaikus bija < 40 reizu mazāk jutīgi pret lopinavīru. Biežāk radušās mutācijas bija V82A, I54V un M46I. Tikai novērotas arī mutācijas L33F, I50V un V32I apvienojumā ar I47V/A. Šajos 19 izolātos tika novērots  $IK_{50}$  pieaugums 4,3 reizes salīdzinājumā ar sākotnējiem izolātiem (no 6,2 līdz 43 reizēm salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu).

Fenotipiski samazinātas jutības pret lopinavīru genotipiska korelācija bija vīrusiem, kas bijuši pakļauti citu proteāzes inhibitoru iedarbībai. *In vitro* novērtēja lopinavīra pretvīrusu aktivitāti pret 112 klīniskiem izolātiem, kas ņemti no pacientiem, kuriem ārstēšana ar vienu vai vairākiem proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga. Šai pārbaudē tālāk minētās HIV proteāzes mutācijas tika saistītas ar samazinātu *in vitro* jutību pret lopinavīru: L10F/I/R/V, K20M/R, L241, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V un L90M. Lopinavīra  $EK_{50}$  mediāna pret izolātiem ar 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 un 8 – 10 mutācijām iepriekš minētās aminoskābju pozīcijās bija attiecīgi 0,8; 2,7; 13,5 un 44,0 reizes augstāka nekā  $EK_{50}$  pret dabiska tipa HIV. 16 vīrusiem, kam jutība mainījās > 20 reizes, visiem bija mutācijas 10., 54., 63. plus 82. un/vai 84. pozīcijā. Turklāt tiem bija trīs (mediāna) mutācijas 20., 24., 46., 53., 71. un 90. aminoskābju pozīcijā. Papildus iepriekš aprakstītajām mutācijām, recidivējošo vīrusu izolātos ar proteāzes inhibitoriem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņēma Kaletra terapiju, tika novērotas V32I un I47A mutācijas ar samazinātu jutību pret lopinavīru un recidivējošo vīrusu izolātos ar samazinātu lopinavīra jutību, kas iegūti no Kaletra terapiju saņemošiem pacientiem, tika novērotas I47A un L76V mutācijas.

Secinājumi par noteiktu mutāciju vai mutāciju formu nozīmi var mainīties, iegūstot papildu datus, un ieteicams vienmēr pārbaudīt spēkā esošās interpretēšanas sistēmas, analizējot rezistences testa rezultātus.

*Kaletra pretvīrusu aktivitāte pacientiem, kuriem ārstēšana ar proteāzes inhibitoru bijusi neveiksmīga*  
Samazinātas *in vitro* jutības pret lopinavīru klīnisko nozīmi pētīja, nosakot virusoloģisko atbildreakciju pret Kaletra terapiju, ņemot vērā vīrusa sākotnējo genotipu un fenotipu, 56 pacientiem, kuriem iepriekš ārstēšana ar vairākiem proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga. Lopinavīra  $EK_{50}$  pret 56 sākotnējiem vīrusu izolātiem bija 0,6 līdz 96 reizes augstāka nekā  $EK_{50}$  pret dabiska tipa HIV. Pēc 48 ārstēšanas nedēļām ar Kaletra, efavirenzu un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem HIV RNS līmeni plazmā  $\leq 400$  kopijas/ml novēroja 93% (25/27), 73% (11/15) un 25% (2/8) pacientu, kuriem sākotnēji bija attiecīgi < 10 reizes, 10 – 40 reizes un > 40 reizes samazināta jutība pret lopinavīru. Turklāt virusoloģisku atbildes reakciju novēroja 91% (21/23), 71% (15/21) un 33% (2/6) pacientu ar 0 - 5, 6 - 7 un 8 - 10 HIV proteāzes mutācijām, kas saistītas ar samazinātu *in vitro* jutību pret lopinavīru. Tā kā šie pacienti iepriekš nebija lietojuši ne Kaletra, ne efavirenzu, atbildreakcija daļēji var būt saistīta ar efavirenza pretvīrusu iedarbību, īpaši pacientiem, kuriem ir pret lopinavīru izteikti rezistenti vīrusi. Pētījumā nav iekļauta pacientu kontrolgrupa, kuri nesaņem Kaletra.

### Krustotā rezistence

Citu proteāzes inhibitoru aktivitāte pret izolātiem ar pastiprinātu rezistenci pret lopinavīru, kas radusies pēc Kaletra terapijas ar proteāzes inhibitoriem jau iepriekš ārstētiem pacientiem: krustotās rezistences esamība pret citiem proteāzes inhibitoriem tika analizēta trijos II fāzes un vienā III fāzes pētījumā par Kaletra lietošanu ar proteāzes inhibitoriem iepriekš ārstētu pacientu 18 recidivējošu vīrusu izolātos, kam bija uzskatāma rezistences izveidošanās pret lopinavīru. Lopinavīra  $IK_{50}$  mediānā palielināšanās pret šiem 18 izolātiem sākotnēji un pēc vīrusu recidīva bija attiecīgi 6,9 un 63 reizes salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu. Kopumā recidivējošo vīrusu izolāti vai nu saglabāja (ja sākotnēji piemita krustotā rezistence), vai izstrādāja nozīmīgu krustoto rezistenci pret indinavīru, sahinavīru un atazanavīru. Tika konstatēta neliela amprenavīra aktivitātes samazināšanās pret



sākotnējiem un recidivējošiem vīrusu izolātiem ar mediāno tā  $IK_{50}$  palielināšanos attiecīgi no 3,7 līdz 8 reizēm. Izolāti saglabāja jutību pret tipranavīru ar mediāno tā  $IK_{50}$  palielināšanos pret sākotnējiem un recidivējošiem vīrusu izolātiem attiecīgi 1,9 un 1,8 reizes salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu. Papildu informāciju par tipranavīra lietošanu, tostarp par genotipiskajiem atbildreakcijas priekšvēstnešiem pret lopinavīru rezistentas HIV-1 infekcijas ārstēšanā, lūdzu, skatīt Aptivus zāļu aprakstu.

#### Klīniskie rezultāti

Kaletra ietekme (kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem) uz bioloģiskiem marķieriem (HIV RNS līmeni plazmā un  $CD_4 + T$  šūnu skaitu) pētīta 48 līdz 360 nedēļu kontrolētos pētījumos ar Kaletra.

#### *Lietošana pieaugušajiem*

Pacienti, kuriem iepriekš nav veikta pretretrovīrusu terapija

M98-863 bija randomizēts, dubultmaskēts pētījums ar 653 iepriekš pretretrovīrusu terapiju nesaņēmušiem pacientiem Kaletra (400/100 mg divas reizes dienā) pētīšanai, salīdzinot ar nelfinavīru (750 mg 3 reizes dienā) plus stavudīnu un lamivudīnu. Vidējais sākotnējais  $CD_4 + T$  šūnu skaits bija 259 šūnas/mm<sup>3</sup> (robežas: 2 līdz 949 šūnas/mm<sup>3</sup>) un vidējais sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā bija 4,9 log<sub>10</sub> kopijas/ml (2,6 līdz 6,8 log<sub>10</sub> kopijas/ml).

1. tabula

<b>Galarezultāti 48. nedēļā: Pētījums M98-863</b>		
	<b>Kaletra (N=326)</b>	<b>Nelfinavīrs (N=327)</b>
HIV RNS < 400 kopijas/ml*	75%	63%
HIV RNS < 50 kopijas/ml*†	67%	52%
Vidējais $CD_4 + T$ šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	207	195

\* *intent to treat* analīze, kur pacientiem, par kuriem nav datu, virusoloģisko terapiju uzskata par neveiksmīgu.

†  $p < 0,001$

Sākot no 24. terapijas nedēļas līdz pat 96. nedēļai 113 ar nelfinavīru ārstētiem pacientiem un 74 ar lopinavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem bija HIV RNS virs 400 kopijas/ml. No tiem, 96 ar nelfinavīru ārstētiem pacientiem un 51 ar lopinavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem varētu paplašināt rezistences testēšanu. Rezistence pret nelfinavīru nozīmē, ka pašreizējos apstākļos proteāzē notiek D30N vai L90M mutācijas, kas tika novērotas 41/96 (43%) pacientu. Rezistence pret lopinavīru, nozīmē, ka pašreizējos apstākļos proteāzē notiek jebkāda primāra vai aktīva vietas mutācija (skatīt iepriekš), kas tika novērota 0/51 (0%) pacientu. Fenotipiskā analīze pierādīja, ka pret lopinavīru nav rezistences.

Ilgstoša virusoloģiskas atbildes reakcija pret Kaletra (kombinācijā ar nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem) novērota arī nelielā II fāzes pētījumā (M97-720) 360 ārstēšanas nedēļu laikā. Pētījumā sākotnēji ar Kaletra tika ārstēti simts pacienti (no tiem 51 pacients saņēma 400/100 mg devu divas reizes dienā, un 49 pacienti saņēma vai nu 200/100 mg devu divas reizes dienā, vai 400/200 mg devu divas reizes dienā). Visi pacienti starp 48. un 72. nedēļu pārgāja uz atklātu 400/100 mg Kaletra devu lietošanu divas reizes dienā. Pētījumu pārtrauca trīsdesmit deviņi pacienti (39%), no tiem 16 (16%) blakusparādību dēļ, tai skaitā viens gadījums bija saistīts ar nāvi. Pētījumu pabeidza 61 pacients (35 pacienti saņēma ieteikto 400/100 mg devu divas reizes dienā visā pētījuma laikā).

## 2. tabula

<b>Galarezultāti 360. nedēļā: Pētījums M97-720</b>	
	<b>Kaletra (N=100)</b>
HIV RNS < 400 kopijas/ml	61%
HIV RNS < 50 kopijas/ml	59%
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	501

360 ārstēšanas nedēļu laikā, 19 no 28 pacientiem ar apstiprinātu HIV RNS virs 400 kopijas/ml sekmīgi tika veikta vīrusu izolātu genotipa analīze un netika atklāta primāra vai aktīva vietas mutācija proteāzē (aminoskābes pozīcijā 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 un 90) vai proteāzes inhibitoru fenotipiska rezistence.

Pacienti, kuriem iepriekš veikta pretretrovīrusu terapija

M97-765 ir randomizēts, dubultmaskēts pētījums, lai novērtētu divas dažādas Kaletra devas (400/100 mg un 400/200 mg, abas devas divas reizes dienā) kombinācijā ar nevirapīnu (200 mg divas reizes dienā) un 2 nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem 70 pacientiem, kuriem iepriekš lietots viens proteāzes inhibitors un nav lietots nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors. Sākotnējā CD<sub>4</sub> šūnu skaita mediāna bija 349 šūnas/mm<sup>3</sup> (72 – 807 šūnas/mm<sup>3</sup>) un sākotnējā HIV-1 RNS līmeņa plazmā mediāna bija 4,0 log<sub>10</sub> kopijas/ml (2,9 – 5,8 log<sub>10</sub> kopijas/ml).

## 3. tabula

<b>Galarezultāti 24. nedēļā: Pētījums M97-765</b>	
	<b>Kaletra 400/100 mg (N=36)</b>
HIV RNS < 400 kopijas/ml (ITT)*	75%
HIV RNS < 50 kopijas/ml (ITT)*	58%
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	174

\* *intent to treat* analīze, kur pacientiem, par kuriem nav datu, virusoloģisko terapiju uzskata par neveiksmīgu.

M98-957 ir randomizēts, atklāts pētījums, lai novērtētu ārstēšanu ar 2 dažādām Kaletra devām (400/100 mg un 533/133 mg, abas devas divas reizes dienā) kombinācijā ar efavirenzu (600 mg reizi dienā) un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem 57 pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vairākus proteāzes inhibitorus, bet nav saņēmuši nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus. Laikā starp 24. un 48. nedēļu pacienti, kuri pēc nejaušības principa saņēma 400/100 mg devu, sāka lietot 533/133 mg devu. Sākotnējā CD<sub>4</sub> šūnu skaita mediāna bija 220 šūnas/mm<sup>3</sup> (13 – 1030 šūnas/mm<sup>3</sup>).

## 4. tabula

<b>Galarezultāti 48. nedēļā: Pētījums M98-957</b>	
	<b>Kaletra 400/100 mg (N=57)</b>
HIV RNS < 400 kopijas/ml*	65%
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	94

\* *intent to treat* analīze, kur pacientiem, par kuriem nav datu, virusoloģisko terapiju uzskata par neveiksmīgu.

*Pediātriskā populācija*

M98-940 bija atklāts pētījums, kurā Kaletra šķidrā zāļu forma pētīta 100 bērniem, kuri iepriekš nebija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (44%) un kuri iepriekš bija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (56%). Visi pacienti nebija ārstēti ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma vai nu 230 mg lopinavīra/57,5 mg ritonavīra uz m<sup>2</sup>, vai 300 mg lopinavīra/75 mg ritonavīra uz m<sup>2</sup>. Iepriekš neārstēti pacienti saņēma arī nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus. Iepriekš ārstēti pacienti saņēma nevirapīnu un līdz diviem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem. Abu dozēšanas shēmu drošumu, efektivitāti un farmakokinētiskās īpašības novērtēja pēc 3 ārstēšanas nedēļām katram pacientam. Pēc tam visi pētījuma dalībnieki saņēma 300/75 mg/m<sup>2</sup> devu. Pacientu vidējais vecums bija 5 gadi (diapazonā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem), 14 pacienti bija jaunāki par 2 gadiem un 6 pacienti bija 1 gadu veci vai jaunāki. Sākotnējais CD4 + T šūnu skaits bija vidēji 838 šūnas/mm<sup>3</sup>, un sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā vidēji bija 4,7 log<sub>10</sub> kopijas/ml.

5. tabula

<b>Galarezultāti 48. nedēļā: Pētījums M98-940*</b>		
	<b>Iepriekš nav saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (N=44)</b>	<b>Iepriekš saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (N=56)</b>
HIV RNS < 400 kopijas/ml	84%	75%
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	404	284

\* *intent to treat* analīze, kurā pacientiem, par kuriem nav datu, virusoloģisko terapiju uzskata par neveiksmīgu.

Pētījums P1030 bija atklāts, devu noteikšanas pētījums, kurā vērtēja Kaletra šķīduma iekšķīgai lietošanai farmakokinētiskās īpašības, panesamību, drošumu un efektivitāti HIV-1 inficētiem zīdaiņiem, kuru vecums bija no  $\geq 14$  dienām līdz < 6 mēnešiem un kuri lietoja 300 mg lopinavīra/75 mg ritonavīra uz m<sup>2</sup> divas reizes dienā kopā ar 2 NRTI. Iestājoties pētījumā, HIV-1 RNS daudzuma (diapazona) mediāna bija 6,0 (4,7-7,2) log<sub>10</sub> kopijas/ml, un CD4+T-šūnu procentuālā daudzuma (diapazona) mediāna bija 41 (16-59).

6. tabula

<b>Galarezultāti 24. nedēļā: pētījums P1030</b>		
	<b>Vecums: <math>\geq 14</math> dienas un &lt; 6 nedēļas (N=10)</b>	<b>Vecums: <math>\geq 6</math> nedēļas un &lt; 6 mēneši (N=21)</b>
HIV RNS < 400 kopiju/ml*	70%	48%
CD4+ T-šūnu skaita izmaiņu mediāna (šūnas/mm <sup>3</sup> ), salīdzinot ar sākumstāvokli	- 1% (95% TI: -10, 18) (n=6)	+ 4% (95% TI: -1, 9) (n=19)

\*Pētāmo personu īpatsvars, kuru HIV-1 līmenis bija < 400 kopijas/ml un kurām bija turpināta pētījuma terapija

Pētījums P1060 bija randomizēts, kontrolēts pētījums, kurā salīdzināja uz nevirapīnu balstītu terapiju ar lopinavīru/ritonavīru terapiju HIV-1 inficētām pētāmajām personām vecumā no 2 līdz 36 mēnešiem, kuras grūtniecības laikā vai nu bija pakļautas nevirapīna iedarbībai (I kohorta), vai nebija pakļautas nevirapīna iedarbībai (II kohorta), lai novērstu vīrusa pārnesanu no mātes uz bērnu. Lopinavīrs/ritonavīrs tika lietots divas reizes dienā 16/4 mg/kg devā pētāmajām personām vecumā no 2 mēnešiem līdz < 6 mēnešiem, 12/3 mg/kg devā pētāmajām personām  $\geq 6$  mēnešu vecumā, ar ķermeņa masu < 15 kg, 10/2,5 mg/kg devā pētāmajām personām  $\geq 6$  mēnešu vecumā, ar ķermeņa masu no  $\geq 15$  kg līdz < 40 kg, un 400/100 mg devā pētāmajām personām, kuru ķermeņa masa bija

≥ 40 kg. Uz nevirapīnu balstītā shēma bija 160-200 mg/m<sup>2</sup> reizi dienā 14 dienas, pēc tam 160-200 mg/m<sup>2</sup> reizi 12 stundās. Abās terapijas grupās tika lietots zidovudīns 180 mg/m<sup>2</sup> devā reizi 12 stundās un lamivudīns 4 mg/kg devā reizi 12 stundās. Novērošanas ilguma mediāna bija 48 nedēļas I kohortā un 72 nedēļas II kohortā. Iestājoties pētījumā, vecuma mediāna bija 0,7 gadi, CD4 T-šūnu skaita mediāna bija 1147 šūnas/mm<sup>3</sup>, CD4 T-šūnu procentuālā daudzuma mediāna bija 19% un HIV-1 RNS daudzuma mediāna bija > 750000 kopiju/ml. 13 pētāmajām personām lopinavīra/ritonavīra grupā, kuras pieredzēja virusoloģisku neveiksmi un par kurām bija pieejama informācija par rezistenci, rezistence pret lopinavīru/ritonavīru netika konstatēta.

7. tabula

<b>Galarezultāti 24. nedēļā: pētījums P1060</b>				
	<b>I kohorta</b>		<b>II kohorta</b>	
	lopinavīrs/ritonavīrs <b>(N=82)</b>	nevirapīns <b>(N=82)</b>	lopinavīrs/ritonavīrs <b>(N=140)</b>	nevirapīns <b>(N=147)</b>
Virusoloģiskā neveiksme*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

\*Definēta kā apstiprināts HIV-1 RNS līmenis plazmā > 400 kopiju/ml 24. nedēļā vai arī virusoloģisks recidīvs ar > 4000 kopijām/ml pēc 24. nedēļas. Kopējais neveiksmju īpatsvars, apvienojot terapijas atšķirības vecuma grupās un koriģējot atbilstoši novērtējuma precizitātei katrā no vecuma grupām atbilst p=0,015 (I kohorta); p< 0,001 (II kohorta)

CHER bija randomizēts, atklāts pētījums, kurā salīdzināja 3 terapijas stratēģijas (atlikta terapija, agrīna 40 nedēļu terapija vai agrīna 96 nedēļu terapija) bērniem ar perinatāli iegūtu HIV-1 infekciju.

Ārstēšanas shēma bija zidovudīns kopā ar lamivudīnu un 300 mg lopinavīra/75 mg ritonavīra uz m<sup>2</sup> divas reizes dienā līdz 6 mēnešu vecumam, pēc tam 230 mg lopinavīra/57,5 mg ritonavīra uz m<sup>2</sup> divas reizes dienā. Ziņojumu par neveiksmēm terapiju ierobežojošas toksicitātes dēļ nebija.

8. tabula

<b>Nāves vai pirmās izvēles terapijas neveiksmes riska attiecība saistībā ar atliktu antiretrovirālu terapiju: pētījums CHER</b>		
	<b>40 nedēļu terapijas grupa (N=13)</b>	<b>96 nedēļu terapijas grupa (N=13)</b>
Nāves vai terapijas neveiksmes riska attiecība*	0,319	0,332

\* Neveiksme ir definēta kā klīniska vai imunoloģiska slimības progresēšana, virusoloģiska neveiksme vai shēmu ierobežojoša ART toksicitāte p=0,0005 (40 nedēļu grupa); p< 0,0008 (96 nedēļu grupa)

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lopinavīra farmakokinētiskās īpašības, lietojot vienlaikus ar ritonavīru, pētītas veseliem pieaugušajiem brīvprātīgiem un ar HIV inficētiem pacientiem; starp abām grupām nenovēroja būtiskas atšķirības. Lopinavīru gandrīz pilnībā metabolizē CYP3A. Ritonavīrs inhibē lopinavīra metabolizēšanos, tādējādi paaugstinot lopinavīra līmeni plazmā. Pētījumos, lietojot Kaletra 400/100 mg divas reizes dienā, ar HIV inficētiem pacientiem lopinavīra vidējā līdzsvara koncentrācija plazmā bija 15 līdz 20 reizes augstāka nekā ritonavīra koncentrācija. Ritonavīra līmenis plazmā ir mazāks nekā 7% no tā, kāds novērots pēc 600 mg ritonavīra lietošanas divas reizes dienā. *In vitro* lopinavīra EK<sub>50</sub> ir apmēram 10 reizes zemāka nekā ritonavīram. Tādēļ Kaletra pretvīrusu aktivitāti nodrošina lopinavīrs.

### Uzsūkšanās

Atkārtoti lietojot 400/100 mg Kaletra divas reizes dienā 2 nedēļas un neierobežojot ēdiena uzņemšanu, lopinavīra maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) vidēji  $\pm$  SN bija  $12,3 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ , un tā tiek sasniegta apmēram 4 stundas pēc lietošanas. Līdzsvara koncentrācija pirms rīta devas ieņemšanas vidēji bija  $8,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$ . Lopinavīra AUC, lietojot to ik pēc 12 stundām, vidēji bija  $113,2 \pm 60,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Lopinavīra un ritonavīra kombinācijas absolūtā bioloģiskā pieejamība cilvēkam nav noteikta.

### Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Pierādīts, ka Kaletra mīkstās kapsulas un šķidrums ir bioloģiski līdzvērtīgi, lietojot kopā ar uzturu (maltīte ar vidēju tauku saturu). Lietojot vienu Kaletra mīksto kapsulu 400/100 mg devu kopā ar uzturu, kas satur vidēji daudz tauku (500 – 682 kcal, 22,7 – 25,1% no taukiem), lopinavīra AUC un  $C_{max}$  palielinājās vidēji attiecīgi par 48% un 23%, attiecībā pret lietošanu tukšā dūšā. Lietojot Kaletra šķīdumu iekšķīgai lietošanai, lopinavīra AUC un  $C_{max}$  palielinājās attiecīgi par 80% un 54%. Lietojot Kaletra kopā ar uzturu, kas satur daudz tauku (872 kcal, 55,8% no taukiem), lopinavīra AUC un  $C_{max}$  palielinājās attiecīgi par 96% un 43% (mīkstās kapsulas) un attiecīgi par 130% un 56% (šķīdums iekšķīgai lietošanai). Lai uzlabotu bioloģisko pieejamību un mazinātu svārstības, Kaletra jālieto kopā ar uzturu.

### Izkliede

Līdzsvara koncentrācijā apmēram 98 – 99% lopinavīra saistās ar seruma olbaltumvielām. Lopinavīrs saistās gan ar alfa 1 skābo glikoproteīnu (ASG), gan ar albumīnu, tomēr augstāka afinitāte tam ir pret ASG. Līdzsvara stāvoklī lopinavīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām paliek nemainīga koncentrācijām, kādas novērotas pēc Kaletra 400/100 mg lietošanas divas reizes dienā, un ir līdzīgas veselīem brīvprātīgajiem un HIV pozitīviem pacientiem.

### Biotransformācija

*In vitro* eksperimenti ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka lopinavīrs tiek metabolizēts galvenokārt oksidatīvā ceļā. Lopinavīru plaši metabolizē aknu citohroma P450 sistēma, gandrīz tikai CYP3A izoforma. Ritonavīrs ir spēcīgs CYP3A inhibitors, kas inhibē lopinavīra metabolizēšanos, un tādēļ palielina lopinavīra līmeni plazmā. Pētījumā ar  $^{14}\text{C}$ –lopinavīru cilvēkiem konstatēja, ka 89% plazmas radioaktivitātes pēc vienreizējas 400/100 mg Kaletra lietošanas veido sākotnējā aktīvā viela. Cilvēkam konstatēti vismaz 13 lopinavīra oksidatīvie metabolīti. 4–okso un 4–hidroksi metabolītu epimēriskie pāri ir galvenie metabolīti ar pretvīrusu aktivitāti, bet tie veido tikai nelielu daudzumu no kopējās plazmas radioaktivitātes. Pierādīts, ka ritonavīrs inducē metaboliskos enzīmus, tādējādi inducējot pats savu un arī lopinavīra metabolizēšanos. Lietojot vairākas devas, lopinavīra koncentrācija pirms devas ieņemšanas ar laiku mazinās, tā stabilizējas apmēram pēc 10 dienām – 2 nedēļām.

### Eliminācija

Pēc 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ –lopinavīra/ritonavīra ieņemšanas attiecīgi apmēram  $10,4 \pm 2,3\%$  un  $82,6 \pm 2,5\%$  no lietotās  $^{14}\text{C}$ –lopinavīra devas konstatējami urīnā un izkārnījumos. Lopinavīru nemainītā veidā urīnā un izkārnījumos konstatēja attiecīgi 2,2% un 19,8% lietotās devas. Pēc vairāku devu lietošanas mazāk nekā 3% lopinavīra devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Lopinavīra efektīvais pusperiods, lietojot to ik pēc 12 stundām, vidēji bija 5 – 6 stundas, un lopinavīra šķīstamais perorālais klīrenss (CL/F) ir 6 līdz 7 l/h.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pediatriskā populācija*

Dati no klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās bērni līdz 2 gadu vecumam ietver Kaletra 300/75 mg/m<sup>2</sup> (lietots divas reizes dienā), farmakokinētiku, ko pētīja kopumā 31 pacientam – bērniem, kuru vecums bija robežās no 14 dienām līdz 6 mēnešiem. Kaletra 300/75 mg/m<sup>2</sup>, lietots divas reizes dienā kopā ar nevirapīnu, un 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> lietots divas reizes dienā bez nevirapīna, farmakokinētika ir pētīta 53 pacientiem – bērniem, kuru vecums bija robežās no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem. Vidējās vērtības (SN) ir norādītas tabulā tālāk tekstā. Lietojot 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā bez nevirapīna un 300/75 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā kopā ar nevirapīnu, lopinavīra koncentrācija

plazmā bija līdzīga kā pieaugušajiem pacientiem, kuri saņem 400/100 mg divas reizes dienā bez nevirapīna.

$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{12}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
<b>Vecuma no <math>\geq 14</math> dienām līdz <math>&lt; 6</math> nedēļām kohorta (N = 9):</b>		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
<b>Vecuma no <math>\geq 6</math> nedēļām līdz <math>&lt; 6</math> mēnešiem kohorta N = 18):</b>		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
<b>Vecuma no <math>\geq 6</math> mēnešiem līdz <math>&lt; 12</math> gadiem kohorta (N = 53):</b>		
8,2 (2,9) <sup>a</sup>	3,4 (2,1) <sup>a</sup>	72,6 (31,1) <sup>a</sup>
10,0 (3,3) <sup>b</sup>	3,6 (3,5) <sup>b</sup>	85,8 (36,9) <sup>b</sup>
<b>Pieaugušie<sup>c</sup></b>		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

- Shēma, kurā Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai 230/57,5 mg/m<sup>2</sup>, lietots divas reizes dienā, bez nevirapīna
- Shēma, kurā Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai 300/75 mg/m<sup>2</sup>, lietots divas reizes dienā, kopā ar nevirapīnu
- Kaletra apvalkotās tabletes 400/100 mg, lietotas divas reizes dienā, līdzsvara stāvoklī

#### *Dzimums, rase un vecums*

Kaletra farmakokinētika nav pētīta gados vecākiem cilvēkiem. Pieaugušajiem pacientiem nenovēroja farmakokinētikas atšķirības, kas būtu saistītas ar vecumu vai dzimumu. Nav konstatētas farmakokinētikas atšķirības dažādu rasu pārstāvjiem.

#### *Nieru mazspēja*

Kaletra farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju, tomēr, tā kā lopinavīra nieru klīrenss ir neliels, pacientiem ar nieru mazspēju nav raksturīga kopējā organisma klīrensa mazināšanās.

#### *Aknu mazspēja*

Vairākkārtēju devu pētījumā ar lopinavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā lopinavīra farmakokinētiskos raksturlielumus līdzsvara stāvoklī HIV inficētiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzināja ar raksturlielumiem HIV inficētiem pacientiem ar normālu aknu darbību. Novērota neliela kopējās lopinavīra koncentrācijas palielināšanās par aptuveni 30%, kam nevarētu būt klīniska nozīme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Veicot atkārtotu devu toksicitātes pētījumus ar grauzējiem un suņiem, konstatēja, ka galvenie mērķorgāni ir aknas, nieres, vairogdziedzeris, liesa un cirkulējošie eritrocīti. Aknās novērotās pārmaiņas bija šūnu tūska ar fokālu deģenerāciju. Iedarbība, kas izraisīja šīs pārmaiņas, bija salīdzināma ar klīnisko iedarbību cilvēkam vai vājāka, bet dzīvniekiem lietotās devas bija 6 reizes lielākas nekā ieteiktās klīniskās devas. Nelielu nieru kanāliņu deģenerāciju konstatēja pelēm, kas bija pakļautas vismaz divas reizes spēcīgākai iedarbībai nekā ieteicams cilvēkam; nieres netika bojātas žurkām un suņiem. Žurkām samazināts tiroksīna līmenis serumā izraisīja pastiprinātu TSH atbrīvošanos un vairogdziedzera folikulāro šūnu hipertrofiju. Šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas pēc aktīvās vielas lietošanas pārtraukšanas, un tās nenovēroja pelēm un suņiem. Kumsa negatīvu anizocitozi un poikilocitozi novēroja žurkām, bet pelēm un suņiem to nekonstatēja. Palielinātas liesas ar histiocitozi novēroja žurkām, bet citām sugām šādas pārmaiņas nekonstatēja. Grauzējiem bija palielināts holesterīna līmenis serumā, bet suņiem tas nebija palielināts, triglicerīdu līmenis bija palielināts tikai pelēm.

Pētījumos *in vitro* klonēti cilvēka sirds kālija kanāli (HERG) tika inhibēti par 30% pie augstākās pārbaudītās lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas, atbilstoši lopinavīra iedarbībai, kas rada 7 reizes lielāku kopējo un 15 reizes lielāku brīvo maksimālo līmeni plazmā, nekā lietojot maksimālās rekomendētās terapeitiskās devas. Turpretim suņiem līdzīgas lopinavīra/ritonavīra devas neizraisīja sirds Purkinjē šķiedru repolarizācijas novēlošanos. Zemākas lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas

neizraisīja nozīmīgu kālija (HERG) kanālu blokādi. Izklīdes audos pētījumos uz žurkām netika konstatēta ievērojama aktīvās vielas retence sirdī: 72 stundu AUC sirdī sastādīja apmēram 50% no plazmā konstatētā AUC. Tādējādi varētu domāt, ka lopinavīra līmenis sirdī ievērojami nepārsniedz līmeni plazmā.

Suņiem elektrokardiogrammā novēroja izteiktus U zobus vienlaikus ar pagarinātu PR intervālu un bradikardiju. Uzskata, ka šo iedarbību izraisa elektrolītu līdzsvara traucējumi.

Kaut gan šo preklīnisko datu klīniskā nozīme nav zināma, nevar noliegt zāļu ietekmes iespēju uz sirdi cilvēkam (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Žurkām, lietojot mātītei toksisku devu, novēroja embriofetotoksiskumu (grūtniecības pārtraukšanos, samazinātu augļa izdzīvošanu, samazinātu augļa ķermeņa masu, palielinātu skeleta anomāliju biežumu) un toksisku ietekmi uz attīstību pēc dzimšanas (samazinātu mazuļu dzīvildzi). Lopinavīra/ritonavīra sistēmiskā iedarbība, lietojot mātītei un augļa attīstībai toksiskas devas, bija vājāka nekā plānotā terapeitiskā iedarbība cilvēkam.

Ilgstošos lopinavīra/ritonavīra kancerogēneses pētījumos pelēm konstatēja negenotoksisku, mitogēnu aknu audzēju indukciju. Parasti uzskata, ka tam ir neliela saistība ar risku cilvēkam. Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām tumorogēnu iedarbību nekonstatēja. Vairākos *in vitro* un *in vivo* testos, tostarp Eimsa baktēriju atgriezenisko mutāciju testā, peļu limfomas testā, peļu mikrokodoliņu testā un hromosomu aberāciju testos ar cilvēka limfocītiem, lopinavīram/ritonavīram nekonstatēja mutagēnas vai klastogēnas īpašības.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Šķīduma iekšķīgai lietošanai sastāvs:

etanols (42,4 tilp.%),

kukurūzas sīrups ar augstu fruktozes koncentrāciju,

propilēnglikols (15,3 masas %),

attīrīts ūdens,

glicerīns,

povidons,

*magnasweet-110* aromātviela (monoamonijs glicirizīnāts un glicerīna maisījums),

vaniļas aromātviela (satur p-hidroksibenzoskābi, p-hidroksibenzaldehīdu, vanilīnskābi, vanilīnu,

heliotropīnu, etilvanilīnu),

polioksil-40-hidrogenēta rīcineļļa,

karameļu aromātviela (satur etilmaltolu, etilvanilīnu, acetoīnu, dihidrokumarīnu, propilēnglikolu),

acesulfāma kālija sāls,

saharīna nātrijs sāls,

nātrijs hlorīds,

piparmētru eļļa,

nātrijs citrāts,

citronskābe,

levomentols.

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāšana lietošanas laikā: turot ārpus ledusskapja, uzglabāt temperatūrā līdz 25°C neizlietotās zāles jāiznīcina pēc 42 dienām (6 nedēļām). Ieteicams uz iepakojuma uzrakstīt datumu, kurā iepakojums izņemts no ledusskapja.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kaleta šķīdums iekššķīgai lietošanai tiek piegādāts dzintara krāsas polietilēntereftalāta (PET) pudelēs pa 60 ml.

Kaleta šķīdums iekššķīgai lietošanai pieejams divos iepakojuma izmēros:

- 120 ml (divas pudeles x 60 ml), divu pudeļu iepakojumā ir arī divas 2 ml šļirces ar 0,1 ml iedaļām.  
Tilpumiem līdz 2 ml. Lielākiem tilpumiem ir pieejams cits iepakojums.
- 300 ml (piecas pudeles x 60 ml), piecu pudeļu iepakojumā ir arī piecas 5 ml šļirces ar 0,1 ml iedaļām.  
Tilpumiem, kas pārsniedz 2 ml. Mazākiem tilpumiem ir pieejams cits iepakojums.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2001. gada 20. martā  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 20. martā

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaletra 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra (*lopinavirum*) kopā ar 50 mg ritonavīra (*ritonavirum*) (farmakokinētikas pastiprinātājs).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Sarkana, ar iespaidumu [Abbott logo] un "AL".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kaletra kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ir indicēta cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem pēc 2 gadu vecuma.

Kaletra ar proteāzes inhibitoru ārstētu HIV-1 inficētu pacientu terapijai jāizvēlas, ņemot vērā pacientu individuālo vīrusu rezistences pārbaudi un ārstēšanas anamnēzi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Kaletra drīkst parakstīt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Kaletra tabletes jānorij veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt.

#### Devas

##### *Pieaugušie un pusaudži*

Ieteicamā Kaletra tablešu standarta deva ir 400/100 mg (divas 200/50 mg tabletes) divas reizes dienā, lietojot kopā ar uzturu vai atsevišķi. Pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad pacienta ārstēšanai par nepieciešamu uzskata lietošanu reizi dienā, Kaletra tabletes var lietot pa 800/200 mg (pa četrām 200/50 mg tabletēm) reizi dienā, lietojot kopā ar uzturu vai atsevišķi. Reizi dienā lietošana būtu jāpiemēro tikai tiem pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir ļoti maz ar proteāzes inhibitoru (PI) saistītu mutāciju (t.i., ņemot vērā klīniskā pētījuma rezultātus, mazāk nekā 3 PI mutācijas, pilnu populācijas aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā) un būtu jāņem vērā mazāk pastāvīgs virusoloģiskā nomākuma risks (skatīt 5.1. apakšpunktu) un lielāks caurejas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu), salīdzinot ar ieteikto standarta lietošanas shēmu – divas reizes dienā. Pacientiem, kuriem ir grūti norīt tabletes, ir pieejams šķīdums iekšķīgai lietošanai. Norādījumus par Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma devām lasiet zāļu aprakstā.

### *Pediātriskā populācija (2 gadus veciem un vecākiem)*

Kaletra tablešu devu pieaugušajiem (400/100 mg divas reizes dienā) var lietot bērniem, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai lielāka vai kuru ķermeņa virsmas laukums (KVL\*) ir lielāks nekā 1,4 m<sup>2</sup>. Par devu bērniem, kuri sver mazāk nekā 40 kg kuriem KVL ir no 0,5 līdz 1,4 m<sup>2</sup> un kuri spēj norīt tabletes, lūdzu, skatiet Kaletra 100 mg/25 mg tablešu zāļu aprakstā. Par lietošanu bērniem, kuri nespēj norīt tabletes, lūdzu, skatiet Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma zāļu aprakstu. Pamatojoties uz šobrīd pieejamās informācijas daudzumu, Kaletra nevajadzētu lietot reizi dienā bērnu vecuma pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

\* Ķermeņa virsmas laukumu var aprēķināt pēc šādas formulas

$$KVL (m^2) = \sqrt{(Augums (cm) \times Svars (kg) / 3600)}$$

### *Bērni līdz 2 gadu vecumam*

Kaletra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

### *Vienlaicīga terapija: efavirens vai nevirapīns*

Tabulā sniegti ieteikumi par Kaletra tablešu lietošanu bērniem, ņemot vērā KVL, ja Kaletra tiek lietots kombinācijā ar efavirenu vai nevirapīnu.

<b>Norādījumi par devām bērniem, vienlaicīgi lietojot efavirenu vai nevirapīnu</b>	
Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	Ieteicamā lopinavīra/ritonavīra deva (mg) divas reizes dienā. Atbilstošo devu var iegūt ar diviem pieejamajiem Kaletra tablešu stiprumiem - 100/25 mg un 200/50 mg.*
≥ 0,5 līdz < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 līdz < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 līdz < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

\* Kaletra tabletes nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt.

### *Aknu darbības traucējumi*

HIV inficētiem pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērota lopinavīra kopējās iedarbības pastiprināšanās par aptuveni 30%, taču nav paredzams, ka tam varētu būt klīniska nozīme (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Kaletra nedrīkst dot šiem pacientiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Tā kā lopinavīra un ritonavīra nieru klīrenss ir niecīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem koncentrācijas paaugstināšanās plazmā nav gaidāma. Lopinavīra un ritonavīra izteiktās saistības dēļ ar olbaltumvielām, nav paredzams, ka tos nozīmīgā daudzumā varētu izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

### *Grūtniecība un pēcdzemdību periods*

- Grūtniecības laikā un pēcdzemdību periodā lopinavīra/ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Sakarā ar to, ka trūkst farmakokinētisko un klīnisko datu, grūtniecēm lopinavīra/ritonavīra vienreiz dienā lietošana nav ieteicama.

## Lietošanas veids

Kaletra tabletes lieto iekšķīgi un tās jānorij veselas, nesakošļājot, nesalaužot vai nesasmalcinot. Kaletra tabletes var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smaga aknu mazspēja.

Kaletra satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Kaletra nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kuru klīrenss ir būtiski atkarīgs no CYP3A un kuru koncentrācijas palielināšanās plazmā saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem traucējumiem. Šo zāļu starpā ir:

Zāļu grupa	Zāļu nosaukums grupā	Pamatojums
<b>Vienlaicīgi lietoto zāļu līmenis paaugstinās</b>		
$\alpha_1$ adrenoreceptoru antagonisti	Alfuzosīns	Paaugstināta alfuzosīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt smagu hipotensiju. Vienlaicīga lietošana ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretstenokardijas līdzekļi	Ranolazīns	Paaugstināta ranolazīna koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antiaritmiski līdzekļi	Amiodarons, dronedarons	Paaugstināta amiodarona un dronedarona koncentrācija plazmā. Tādēļ palielinās aritmiju vai citu nopietnu blakusparādību risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antibiotikas	Fuzidīnskābe	Paaugstināta fuzidīnskābes koncentrācija plazmā. Dermatoloģisku infekciju gadījumā, vienlaicīga lietošana ar fuzidīnskābi ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretvēža līdzekļi	Neratinibs	Paaugstināta neratiniba koncentrācija plazmā. Tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Venetoklakss	Paaugstināta venetoklaksa koncentrācija plazmā. Palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzes laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretpodagras līdzekļi	Kolhicīns	Paaugstināta kolhicīna koncentrācija plazmā. Pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Antihistamīna līdzekļi	Astemizols, terfenadīns	Paaugstināta astemizola un terfenadīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antipsihotiski līdzekļi/Neiroleptiski līdzekļi	Lurazidons	Paaugstināta lurazidona koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu unvai/ dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Pimozīds	Paaugstināta pimozīda koncentrācija plazmā. Tādējādi, palielinot šī līdzekļa izraisītu smagu hematoloģisku patoloģiju vai citas nopietnas nevēlamas ietekmes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Kvetiapīns	Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt komu. Vienlaicīga lietošana ar kvetiapīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Melnā rudzu grauda alkaloīdi	Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Paaugstināta melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrācija plazmā, kas izraisa akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tostarp asinsvadu spazmas un išēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi	Cisaprīds	Paaugstināta cisaprīda koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi pret C hepatītu	Elbasvīrs/grazoprevīrs	Palielināts alanīna transamināzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar dasabuvīru vai bez tā	Paaugstināta paritaprevīra koncentrācija plazmā, kas savukārt palielina alanīna transamināzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori	Lovastatīns, simvastatīns	Paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās miopātijas, tostarp rabdomiolīzes risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Mikrosomālās triglicerīdu pārnese proteīna (MTTP) inhibitors	Lomitapīds	Paaugstināta lomitapīda koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori	Avanafils	Paaugstināta avanafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
	Sildenafilis	Kontrindicēts, kad lietots tikai pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ārstēšanai. Paaugstināta sildenafilis koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās ar sildenafilu saistīto blakusparādību rašanās iespējamība (tai skaitā hipotensija un ģībonis). Par vienlaikus sildenafilis lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.
	Vardenafils	Paaugstināta vardenafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Sedatīvie/ miega līdzekļi	Midazolāms iekšķīgi, triazolāms	Paaugstināta iekšķīgi lietojama midazolāma un triazolāma koncentrācija plazmā. Tādējādi pieaug ar šiem līdzekļiem saistīto ekstrēmas sedācijas un elpošanas nomākuma risks. Par piesardzību lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu.
<b>Lopinavīra/ritonavīra zāļu līmenis pazeminās</b>		
Ārstniecības augu preparāti	Divšķautņu asinszāle	Divšķautņu asinszāle ( <i>Hypericum perforatum</i> ) saturoši ārstniecības augu preparāti samazinātas plazmas koncentrācijas un pavājinātas lopinavīra un ritonavīra klīniskās iedarbības riska dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

*Pacienti, kuriem ir blakus slimības*

##### Aknu darbības traucējumi

Nav pētīts Kaletra lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar ievērojamiem aknu darbības traucējumiem, kas saistīti ar pamatslimību. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts, saņemot kombinētu pretretrovīrusu terapiju ir palielināts smagu un pat letālu aknu blakusparādību risks. Vienlaicīgi lietojot arī pretvīrusu terapiju B un C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, skatīt attiecīgo zāļu aprakstus.

Lietojo kombinēto pretretrovīrusu terapiju pacientiem ar jau esošiem aknu funkciju traucējumiem, t.sk. hronisku hepatītu, biežāk novēro aknu funkciju izmaiņas un pacienti jānovēro saskaņā ar standarta klīniskajām rekomendācijām. Ja šiem pacientiem aknu slimība pasliktinās, jāapsver iespēja terapiju pārtraukt vai atcelt.

Tika ziņots par paaugstinātu transamināžu līmeni ar vai bez paaugstināta bilirubīna līmeņa HIV-1 mono-inficētiem pacientiem un indivīdiem, kuri tika ārstēti pēcekspozīcijas profilaksei, jau pēc 7 dienām kopš lopinavīra/ritonavīra lietošanas uzsākšanas kombinācijā ar citiem antiretrovirālajiem (pretretrovīrusu) līdzekļiem. Dažos gadījumos aknu disfunkcija bija smaga.

Jāveic atbilstoši laboratoriskie izmeklējumi pirms lopinavīra/ritonavīra terapijas uzsākšanas un rūpīga

medicīniskā uzraudzība jānodrošina terapijas laikā.

### Nieru darbības traucējumi

Tā kā lopinavīra un ritonavīra nieru klīrenss ir nenozīmīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav raksturīga palielināta to koncentrācija plazmā. Tā kā lopinavīrs un ritonavīrs plaši saistās ar olbaltumvielām, maz ticams, ka to var nozīmīgā daudzumā izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

### Hemofīlija

Ir ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, to vidū par spontāniem asinsizplūdumiem ādā un hemartrozēm A un B tipa hemofīlijas pacientiem, kuri ārstēti ar proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem papildus tika dots VIII faktors. Vairāk nekā pusē ziņoto gadījumu ārstēšanu ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka, ja ārstēšana bija pārtraukta. Tika apstiprināta cēloniska sakarība, kaut gan darbības mehānisms netika izskaidrots. Tādēļ hemofīlijas pacienti jābrīdina par iespējamu asiņošanas pastiprināšanos.

### Pankreatīts

Pacientiem, kuri saņem Kaletra, tostarp tiem, kuriem radās hipertrigliceridēmija, ziņots par pankreatīta gadījumiem. Vairumā gadījumu pacientiem anamnēzē bija pankreatīts un/vai vienlaikus tika veikta ārstēšana ar citām pankreatītu izraisošām zālēm. Stipri palielināts triglicerīdu līmenis ir pankreatīta riska faktors. Pacientiem ar progresējošu HIV slimību var būt palielināta triglicerīdu līmeņa un pankreatīta risks.

Par pankreatītu jādomā, ja rodas raksturīgi klīniski simptomi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā) vai patoloģiskas laboratorisko raksturlielumu pārmaiņas (piemēram, palielināts lipāzes vai amilāzes līmenis serumā). Pacienti, kuriem rodas šīs pazīmes vai simptomi, jāizmeklē, un, ja tiek noteikta pankreatīta diagnoze, Kaletra terapija ir jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc *CART* uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāpāraksta ārstēšana.

Imunitātes atjaunošanās laikā ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas.

### Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

### PR intervāla pagarināšanās

Konstatēts, ka lopinavīrs/ritonavīrs dažiem veseliem pieaugušajiem izraisa nelielu, asimptomātisku PR intervāla pagarināšanos. Pacientiem, kuri saņem lopinavīru/ritonavīru un kuriem ir strukturāla sirds blakusslimība vai vadīšanas sistēmas patoloģijas, vai kuri saņem zāles, kas, kā zināms, pagarina PR intervālu (piemēram, verapamilu vai atazanavīru), retos gadījumos ziņots par 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulāru blokādi. Šādiem pacientiem Kaletra jālieto uzmanīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

### Zāļu mijiedarbība

Kaletra satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Kaletra var palielināt zāļu, kuras primāri metabolizē CYP3A, koncentrāciju plazmā. Šī vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanās plazmā var pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori, piemēram, proteāzes inhibitori, var pastiprināt bedahilīna kopējo iedarbību, kas var palielināt ar bedahilīnu saistīto blakusparādību risku. Tāpēc jāizvairās no bedahilīna lietošanas kopā ar lopinavīru/ritonavīru. Tomēr, ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar lopinavīru/ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.5. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).

Delamanīda lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, lopinavīru vai ritonavīru) var palielināt delamanīda metabolīta iedarbības intensitāti, un šāda palielināšanās ir bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Tādēļ tad, ja tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar ritonavīru vai lopinavīru, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.5. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).

Ziņots, ka pacientiem, kas vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, ritonavīru, ir bijušas dzīvībai bīstamas un letālas ar zāļu mijiedarbību saistītas reakcijas. Pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem lietošana vienlaikus ar kolhicīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Kaletra kombinācijā ar:

- tadalafile, indicēts plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- riociguatu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- vorapaksaru nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- fuzidīnskābi, kaulu un locītavu infekciju gadījumā, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- salmeterolu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- rivaroksabānu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kaletra lietošana kombinācijā ar atorvastatīnu nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par noteikti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva rūpīgā medicīniskā uzraudzībā. Lietojot Kaletra vienlaikus ar rosuvastatīnu jāievēro piesardzība un jāapsver mazākas devas lietošana. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *PDE5 inhibitori*

Pacientiem, kuri saņem Kaletra, erektilās disfunkcijas ārstēšanai īpaši uzmanīgi jāparaksta sildenafilis vai tadalafile. Kaletra un šo zāļu vienlaicīga lietošana var būtiski palielināt to koncentrāciju un izraisīt blakusparādības, tādas kā hipotensiju, ģīboni, redzes pārmaiņas un ilgstošu erekciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga avanafila vai vardenafila un lopinavīra/ritonavīra lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga Kaletra lietošana ar sildenafilu, kas parakstīts plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Īpaši uzmanīgi Kaletra jāparaksta vienlaikus ar zālēm, kas inducē QT intervāla pagarināšanos, piemēram, ar hlorfeniramīnu, hinidīnu, eritromicīnu, klaritromicīnu. Kaletra var palielināt vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrāciju un to izraisīto sirds blakusparādību biežumu. Preklīniskos pētījumos, lietojot Kaletra, ziņots par kardiāliem traucējumiem, tādēļ pašlaik nevar noliegt Kaletra iespējamo kardiālo ietekmi (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Kaletra nav ieteicams lietot vienlaikus ar rifampicīnu. Rifampicīns kombinācijā ar Kaletra izraisa ievērojamu lopinavīra koncentrācijas pazemināšanos, kas, savukārt, var būtiski samazināt lopinavīra terapeitisko iedarbību. Atbilstošu kopējo lopinavīra/ritonavīra iedarbību var sasniegt, ja lieto lielāku Kaletra devu, taču tas ir saistīts ar paaugstinātu aknu un gastrointestinālās toksicitātes risku. Tāpēc no šādas vienlaicīgas lietošanas būtu jāizvairās, ja vien to neuzskata par absolūti nepieciešamu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot Kaletra un flutikazonu vai citus glikokortikoīdus, ko metabolizē CYP3A4, piemēram, budezonīdu un triamcinolonu, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais ieguvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Citi faktori

Ar Kaletra nevar izārstēt HIV infekciju vai AIDS. Cilvēkiem, kuri lieto Kaletra, vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV un AIDS saistītas slimības.

#### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kaletra satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi *in vitro* ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Lietojot vienlaikus Kaletra un zāles, kuras primāri metabolizē CYP3A, var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā un pastiprināties vai paildzināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības. Kaletra klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 vai CYP1A2 (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pierādīts, ka Kaletra *in vivo* inducē savu metabolismu un pastiprina dažu zāļu, kuras metabolizē citohroma P450 enzīmi (tai skaitā CYP2C9 un CYP2C19) un kas tiek metabolizētas glikuronizācijas ceļā, bioloģisko transformāciju. Tas var izraisīt koncentrācijas pazemināšanos plazmā un mazināt vienlaicīgi lietoto zāļu efektivitāti.

Zāles, kuru lietošana kontraindicēta īpaši paredzamās izteiktās mijiedarbības un iespējamo nopietno blakusparādību dēļ, uzskaitītas 4.3. apakšpunktu.

Visi pētījumi par mijiedarbību, ja vien nav norādīts citādi, tika veikti izmantojot Kaletra kapsulas, kuru lietošanas gadījumā lopinavīrakopējā iedarbība ir par aptuveni 20% mazāka, nekā 200/50 mg tablešu lietošanas gadījumā.

Zināmā un teorētiskā mijiedarbība ar atsevišķiem pretretrovīrusu un ne-pretretrovīrusu līdzekļiem norādīta tabulā tālāk. Šis saraksts nav uzskatāms par visaptverošu un pilnīgu. Jāskata atsevišķie zāļu apraksti.

#### *Mijiedarbību tabula*

Mijiedarbība starp Kaletra un vienlaicīgi lietotām zālēm norādīta tabulā tālāk (palielināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, nekādas pārmaiņas ar “↔”, reizi dienā ar “QD”, divas reizes dienā ar “BID” un trīsreiz dienā ar “TID”).



Ja vien nav norādīts citādi, pētījumi, kas raksturoti tālāk, veikti ar ieteikto lopinavīra/ritonavīra devu (t. i. 400/100 mg divas reizes dienā).

<b>Vienlaicīgi lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām</b>	<b>Ietekme uz zāļu līmeni</b> <b>Ģeometriskā vidējā AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> pārmaiņa (%)</b> <b>Mijiedarbības mehānisms</b>	<b>Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Kaletra</b>
<b><i>Preretrovīrusu līdzekļi</i></b>		
<b><i>Nukleozīdu/Nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i></b>		
Stavudīns, lamivudīns	Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Abakavīrs, zidovudīns	Abakavīrs, zidovudīns: Koncentrācija var pazemināties pastiprinātās lopinavīra/ritonavīra glikuronidācijas dēļ.	Pazeminātās abakavīra un zidovudīna koncentrācijas klīniskā nozīme nav zināma.
Tenofovīra disoproksila fumarāts (DF), 300 mg QD  (atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila)	Tenofovīrs: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo. Augstāka tenofovīra koncentrācija var pastiprināt ar tenofovīra lietošanu saistītās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.
<b><i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i></b>		
Efavirens, 600 mg QD	Lopinavīrs: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Kaletra tablešu deva jāpalielina līdz 500/125 mg divas reizes dienā, lietojot kopā ar efavirensu. Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar efavirensu.
Efavirens, 600 mg QD  (Lopinavīrs/ritonavīrs 500/125 mg BID)	Lopinavīrs: ↔ (salīdzinot ar 400/100 mg BID, lietojot vienu pašu)	
Nevirapīns, 200 mg BID	Lopinavīrs: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Kaletra tablešu deva jāpalielina līdz 500/125 mg divas reizes dienā, lietojot kopā ar nevirapīnu. Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar nevirapīnu.
Etravirīns  (Lopinavīrs/ritonavīrs tabletes 400/100 mg BID)	Etravirīns : AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavīrs : AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rilpivirīns  (Lopinavīrs/ritonavīrs kapsulas 400/100 mg BID)	Rilpivirīns: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavīrs: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11%	Vienlaikus Kaletra lietošana ar rilpivirīnu izraisa rilpivirīna koncentrācijas pieaugumu plazmā, taču devas pielāgošana nav nepieciešama.

	$C_{max}$ : ↔ (CYP3A enzīmu inhibīcija)	
<i>HIV CCR5 antagonists</i>		
Maraviroks	Maraviroks: AUC: ↑ 295% $C_{max}$ : ↑ 97% CYP3A inhibīcijas dēļ lopinavīra/ritonavīra ietekmē.	Lietojot vienlaikus ar Kaletra 400/100 mg divas reizes dienā, maraviroka deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā.
<i>Integrāzes inhibitori</i>		
Raltegravīrs	Raltegravīrs: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{12}$ : ↓ 30% Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo
<i>Vienlaicīga lietošana ar citiem proteāzes inhibitoriem (PI)</i> Saskaņā ar pašreizējām ārstēšanas vadlīnijām, dubultā terapija ar proteāzes inhibitoriem vispār nav ieteicama.		
Fosamprenavīrs/ ritonavīrs (700/100 mg BID)  (Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID)  vai  Fosamprenavīrs (1400 mg BID)  (Lopinavīrs/ritonavīrs 533/133 mg BID)	Fosamprenavīrs: Amprenavīra koncentrācija samazinās nozīmīgi.	Palielinātu fosamprenavīra devu (1400 mg BID) lietošana kopā ar Kaletra (533/133 mg BID) pacientiem, lietojot kombinēto shēmu, kuri iepriekš lietojuši proteāzes inhibitorus, izraisīja lielāku gastrointestinālu blakusparādību un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos sastopamību, nepaaugstinot viroloģisko efektivitāti, salīdzinot ar standarta fosamprenavīra/ritonavīra devām. Vienlaicīga šo zāļu lietošana nav ieteicama. Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar amprenavīru.
Indinavīrs, 600 mg BID	Indinavīrs: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↑ 3,5 reizes $C_{max}$ : ↓ (salīdzinot ar indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Lopinavīrs: ↔ (attiecībā uz vēsturisko salīdzinājumu)	Šīs kombinācijas pareizās devas, ņemot vērā efektivitāti un lietošanas drošumu, nav noskaidrotas.
Sahinavīrs 1000 mg BID	Sahinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Tipranavīrs/ritonavīrs (500/100 mg BID)	Lopinavīrs: AUC: ↓ 55% $C_{min}$ : ↓ 70% $C_{max}$ : ↓ 47%	Vienlaicīga šo zāļu lietošana nav ieteicama.
<i>Kuņģa skābes izdali mazinoši līdzekļi</i>		
Omeprazols (40 mg QD)	Omeprazols: ↔  Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Ranitidīns (150 mg viena deva)	Ranitidīns: ↔	Deva nav jāpielāgo.

<i>Alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptoru antagonisti</i>		
Alfuzosīns	Alfuzosīns: Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, tiek paredzēts, ka paaugstināsies alfuzosīna koncentrācija.	Kaletra vienlaicīga lietošana ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo var paaugstināties ar alfuzosīnu saistītā toksicitāte, tai skaitā hipotensija.
<i>Pretsāpju līdzekļi</i>		
Fentanils	Fentanils: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ paaugstināta koncentrācija plazmā, palielina blakusparādību riskus (elpošanas nomākums, sedācija).	Lietojot fentanilu vienlaikus ar Kaletra, ieteicams rūpīgi kontrolēt blakusparādības (sevišķi elpošanas nomākumu, kā arī sedāciju).
<i>Pretstenokardijas līdzekļi</i>		
Ranolazīns	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama ranolazīna koncentrācijas palielināšanās.	Lietošana vienlaikus ar ranolazīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Antiaritmiskie līdzekļi</i>		
Amiodarons, dronedarons	Amiodarons un dronedarons: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināties šo zāļu koncentrācija.	Kaletra lietošana vienlaikus ar amiodaronu vai dronedaronu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo var palielināties aritmijas un citu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks.
Digoksīns	Digoksīns: Koncentrācija plazmā var paaugstināties, jo lopinavīrs/ritonavīrs inhibē P-glikoproteīnu. Ar laiku paaugstinātais digoksīna līmenis var pazemināties līdz ar P-gp indukciju.	Vienlaicīgas Kaletra un digoksīna lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība un jāveic terapeitiska zāļu monitorēšana digoksīna koncentrācijas kontrolei, ja tas ir iespējams. Īpaša uzmanība jāpievērš gadījumos, kad Kaletra tiek parakstīta pacientiem, kuri lieto digoksīnu, jo paredzams, ka akūtā inhibējošā ritonavīra ietekme uz P-gp nozīmīgi paaugstinās digoksīna līmeni. Paredzams, ka digoksīna lietošanas sākšana pacientiem, kuri jau lieto Kaletra, izraisīs mazāku digoksīna koncentrācijas palielināšanos nekā gaidīts.
Bepriidils, sistēmiski ievadīts lidokaīns un hinidīns	Bepriidils, sistēmiski ievadīts lidokaīns, hinidīns: lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, koncentrācija var palielināties.	Jāievēro piesardzība un ieteicama terapeitiska zāļu koncentrācijas uzraudzība, ja iespējams.

<i>Antibiotikas</i>		
Klaritromicīns	Klaritromicīns: Paredzama vidēji izteikta klaritromicīna AUC palielināšanās lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (K <sub>r</sub> KL < 30 ml/min) jāapsver klaritromicīna devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar traucētu aknu vai nieru darbību, jāievēro piesardzība, lietojot klaritromicīnu kopā ar Kaletra.
<i>Pretvēža līdzekļi un kināzes inhibitori</i>		
Abemaciklībs	Ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	No abemaciklība un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja to vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama, ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt abemaciklība ZA. Uzraudzīt BP, kas saistītas ar abemaciklība lietošanu.
Apalutamīds	Apalutamīds ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A4 induktors, un tas var izraisīt lopinavīra/ritonavīra iedarbības pavājināšanos.  Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties apalutamīda koncentrācija serumā.	Kaletra pavājināta iedarbība var izraisīt iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Apalutamīda un Kaletra vienlaicīga lietošana augstākas apalutamīda koncentrācijas dēļ var radīt arī nopietnas blakusparādības, ieskaitot krampjus. Kaletra lietošana vienlaikus ar apalutamīdu nav ieteicama.
Afatinībs  (Ritonavīrs 200 mg divas reizes dienā)	Afatinībs: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Palielināšanās pakāpe ir atkarīga no tā, kad tiek lietots ritonavīrs.  Lopinavīra/ritonavīra izraisītās BCRP (krūts vēža rezistences proteīna/ABCG2) un akūtas P-gp inhibīcijas dēļ	Vienlaicīgi lietojot afatinību un Kaletra, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt afatinība ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz afatinība izraisītām BP.
Ceritinībs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vienlaicīgi lietojot ceritinību un Kaletra, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt ceritinība ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz ceritinība izraisītām BP.
Lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori tādi kā dasatinībs un nilotinībs, vinkristīns, vinblastīns	Lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori tādi kā dasatinībs un nilotinībs, arī vinkristīns, vinblastīns: Paaugstināts blakusparādību risks paaugstinātās koncentrācijas serumā, lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Rūpīgi kontrolēt šo pretvēža līdzekļu panesību.

Enkorafenibs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Enkorafeniba un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt enkorafeniba iedarbību, kas var palielināt toksicitātes risku, ieskaitot nopietnu blakusparādību, piemēram, QT intervāla pagarināšanās, risku. No enkorafeniba un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un Kaletra ir nepieciešams lietot, rūpīgi jāuzrauga pacientu drošība.
Fostamatinibs	Fostamatiniba metabolīta R406 iedarbības pastiprināšanās.	Fostamatiniba un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt fostamatiniba metabolīta R406 iedarbību, izraisot ar devu saistītas blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāti, neitropēniju, hipertensiju vai caureju. Ja šādas blakusparādības rodas, ieteikumus par devas samazināšanu skatīt fostamatiniba zāļu aprakstā.
Ibrutinibs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Ibrutiniba un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt ibrutiniba iedarbību, kas var palielināt toksicitātes risku, tajā skaitā arī audzēja līzes sindroma risku. No ibrutiniba un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un Kaletra ir nepieciešams lietot, ibrutiniba deva jāsamazina līdz 140 mg un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes.
Neratinibs	Ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vienlaicīga neratiniba un Kaletra lietošana ir kontrindicēta nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu iespējamu reakciju dēļ, tajā skaitā hepatotoksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Venetoklaks	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ	Koncentrācija serumā var paaugstināties ritonavīra/lopinavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, kā rezultātā ir palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzes laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu un venetoklaksu zāļu aprakstu).  Pacientiem, kuri ir pabeiguši devas straujas palielināšanas fāzi,

		un saņem venetoklaksu uzturošā dienas devā, samaziniet venetoklaksa devu par vismaz 75%, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (norādījumus par devām skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā). Pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu pazīmes, kas ir saistītas ar venetoklaksa toksicitāti.
<i>Antikoagulanti</i>		
Varfarīns	Varfarīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP2C9 indukcijas dēļ var tikt izmainīta koncentrācija.	Ieteicams kontrolēt <i>INR</i> ( <i>international normalised ratio</i> - starptautisko normalizēto attiecību).
Rivaroksabāns (Ritonavīrs 600 mg divas reizes dienā)	Rivaroksabāns: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ lopinavīra/ritonavīra ietekmē.	Rivaroksabāna un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt rivaroksabāna iedarbību, kas var palielināt asiņošanas risku. Rivaroksabānu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaikus tiek ārstēti ar Kaletra (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Vorapaksars	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vorapaksara lietošana vienlaikus ar Kaletra nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un vorapaksara ZA).
<i>Prekrampju līdzekļi</i>		
Fenitoīns	Fenitoīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP2C9 un CYP2C19 indukcijas dēļ mēreni pazeminājās koncentrācija līdzsvara stāvoklī.  Lopinavīrs: fenitoīna izraisītās CYP3A indukcijas dēļ pazeminās koncentrācija.	Jāievēro piesardzība, Kaletra lietojot vienlaikus ar fenitoīnu.  Lietojot kopā ar Kaletra, jākontrolē fenitoīna līmenis.  Kaletra deva palielināšana varbūt jāparedz, lietojot kopā ar fenitoīnu. Devas koriģēšana klīniskajā praksē nav pētīta. Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar fenitoīnu.
Karbamazepīns un fenobarbitāls	Karbamazepīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā  Lopinavīrs: karbamazepīna un fenobarbitāla izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Jāievēro piesardzība, Kaletra lietojot vienlaikus ar karbamazepīnu vai fenobarbitālu.  Lietojot kopā ar Kaletra, jākontrolē karbamazepīna un fenobarbitāla līmenis.  Kaletra devas palielināšana varbūt jāparedz, lietojot kopā ar karbamazepīnu un fenobarbitālu. Devas koriģēšana klīniskajā praksē nav pētīta.

		Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar karbamazepīnu un fenobarbitālu.
Lamotrigīns un valproāts	<p>Lamotrigīns: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Lamotrigīna glikuronizācijas inducēšanas dēļ</p> <p>Valproāts: ↓</p>	<p>Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nav pavājināta VPS iedarbība gadījumā, kad vienlaikus tiek lietots Kaletra un valproiskābe.</p> <p><u>Pacientiem, kam lamotrigīna balstdevas lietošanas laikā tiek uzsākta vai pārtraukta Kaletra lietošana:</u> lamotrigīna deva var būt jāpalielina, ja tiek pievienots Kaletra, vai jāsamazina, ja tiek pārtraukta Kaletra lietošana; tādēļ jākontrolē lamotrigīna koncentrācija plazmā, jo īpaši pirms ārstēšanas ar Kaletra, kā arī 2 nedēļu laikā pēc tās uzsākšanas un pēc pārtraukšanas, lai noskaidrotu, vai nav jāpielāgo lamotrigīna deva.</p> <p><u>Pacientiem, kas jau lieto Kaletra un kam tiek uzsākta lamotrigīna lietošana:</u> nav jāpielāgo devas ieteiktās lamotrigīna devas kāpināšanas laikā.</p>
<i>Antidepresanti un anksiolītiskie līdzekļi</i>		
Trazodons vienā devā  (Ritonavīrs, 200 mg BID)	<p>Trazodons: AUC: ↑ 2,4 reizes</p> <p>Pēc vienlaicīgas trazodona un ritonavīra lietošanas novērotas šādas blakusparādības: slikta dūša, reibonis, hipotensija un ģībonis.</p>	Nav zināms, vai Kaletra kombinācija izraisa līdzīgu trazodona kopējās iedarbības pastiprināšanos. Kombinācija lietojama piesardzīgi un jāapsver mazākas trazodona devas lietošana.
<i>Pretsēnīšu līdzekļi</i>		
Ketokonazols un itrakonazols	Ketokonazols, itrakonazols: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā.	Lielas ketokonazola un itrakonazola devas (> 200 mg/dienā) nav ieteicamas.
Vorikonazols	Vorikonazols: Var pazemināties koncentrācija.	Jāizvairās no vienlaicīgas vorikonazola un mazas devas ritonavīra (100 mg BID), kādu satur Kaletra, lietošanas, ja vien ieguvuma un riska attiecības novērtējums pacientam neattiecināto vorikonazola lietošanu.

<i>Pretpodagra terapija</i>		
Kolhicīns viena deva  (Ritonavīrs 200 mg BID)	Kolhicīns: AUC: ↑ 3 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 1.8 reizes P-gp dēļ un/vai ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Kaletra un kolhicīna vienlaicīga lietošana pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta, jo var pastiprināties ar kolhicīnu saistītās nopietnās un dzīvībai bīstamās reakcijas, piemēram, neiromuskulāra toksicitāte, arī rabdomiolīze (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Ja pacienti ar normālu nieru vai aknu darbību jāārstē ar Kaletra, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt ārstēšanu ar kolhicīnu. Skatīt informāciju par kolhicīna lietošanu.
<i>Antihistamīna līdzekļi</i>		
Astemizols Terfenadīns	Var būt paaugstināta koncentrācija serumā lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra vienlaicīga lietošana ar astemizolu un terfenadīnu ir kontrindicēta, jo tādējādi var palielināties šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Preinfekcijas līdzekļi</i>		
Fuzidīnskābe	Fuzidīnskābe: Var būt paaugstināta koncentrācija lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Dermatoloģisku indikāciju gadījumā, Kaletra vienlaicīga lietošana ar fuzidīnskābi ir kontrindicēta, sakarā ar palielinātu ar fuzidīnskābi saistīto blakusparādību risku, īpaši rabdomiolīzes (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja lieto kaulu un locītavu infekciju gadījumā, kad no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ļoti ieteicama ir rūpīga klīniska muskulāru blakusparādību novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Pretnikobaktēriju līdzekļi</i>		
Bedahilīns (vienreizēja deva)  (Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID, vairākas devas)	Bedahilīns: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Ilgstoshi lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, var novērot izteiktāku ietekmi uz bedahilīna koncentrāciju plazmā.  Iespējama CYP3A4 inhibīcija lopinavīra/ritonavīra dēļ.	Ar bedahilīnu saistītu blakusparādību riska dēļ no bedahilīna un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar Kaletra jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).
Delamanīds (100 mg BID)  (lopinavīrs/ritonavīrs	Delamanīds AUC: ↑ 22%	Tā kā DM-6705 iedarbība ir saistīta ar QTc intervāla pagarināšanās risku, gadījumos, kad tiek uzskatīts, ka ir



400/100 mg BID)	DM6705 (delamanīda aktīvais metabolīts): AUC: ↑ 30%  Ilgstoši lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, var novērot izteiktāku ietekmi uz DM-6705 koncentrāciju plazmā.	nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar Kaletra, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).
Rifabutinā, 150 mg QD	Rifabutinā (sākotnējās zāles un aktīvais 25-O-dezacetilmetabolīts): AUC: ↑ 5,7 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 3,5 reizes	Lietoju vienlaicīgi ar Kaletru, ieteicamā rifabutinā deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-trešdien-piektdien). Jānodrošina pastiprināta ar rifabutinā saistīto blakusparādību, ieskaitot neitropēniju un uveītu, novērošana, jo paredzams ekspozīcijas pret rifabutinā pieaugums. Pacienti, kuri nepanes 150 mg devu 3 reizes nedēļā, ieteicams rifabutinā devu samazināt līdz 150 mg divas reizes nedēļā noteiktās dienās. Jāatcerās, ka 150 mg deva divas reizes nedēļā var nesniegt optimālo ekspozīciju pret rifabutinā, tādējādi var būt rifampicīna rezistences risks un neveiksmīga terapija. Nav nepieciešama Kaletras devas pielāgošana.
Rifampicīns	Lopinavīrs: rifampicīna izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var novērot stipru lopinavīra koncentrācijas pazemināšanos.	Kaletra nav ieteicams lietot vienlaikus ar rifampicīnu, jo lopinavīra koncentrācijas samazināšanās var savukārt nozīmīgi mazināt lopinavīra terapeitisko iedarbību. Kaletra 400 mg/400 mg devas pielāgošana (t. i., Kaletra 400/100 mg + ritonavīrs 300 mg) divas reizes dienā nodrošina rifampicīna CYP 3A4 inducējošās ietekmes kompensāciju. Tomēr šāda devas pielāgošana var būt saistīta ar ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos un gastrointestinālu traucējumu pastiprināšanos. Tāpēc no šādas vienlaicīgas lietošanas būtu jāizvairās, ja vien to neuzskata par noteikti nepieciešamu. Ja šādu vienlaicīgu lietošanu uzskata par absolūti nepieciešamu, palielināto Kaletra devu 400 mg/400 mg divas reizes dienā kopā ar rifampicīnu var lietot stingrā zāļu drošuma un terapeitiskā kontrolē.

		Kaletra deva pakāpeniski jāpalielina tikai pēc rifampicīna lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Antipsihotiski līdzekļi</i>		
Lurazidons	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama lurazidona koncentrācijas paaugstināšanās.	Lietošana vienlaikus ar lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pimozīds	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama pimozīda koncentrācijas paaugstināšanās.	Vienlaicīga Kaletra un pimozīda lietošana ir kontrindicēta, jo tas var palielināt smagu hematoloģisku patoloģiju vai citu šī līdzekļa izraisītu smagu nevēlamu blakusparādību risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Kvetiapīns	Sakarā ar lopinavīra/ritonavīra izraisīto CYP3A inhibīciju, ir paredzams, ka kvetiapīna koncentrācija paaugstināsies.	Vienlaikus Kaletra un kvetiapīna lietošana ir kontrindicēta, jo tas var paaugstināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti.
<i>Benzodiazepīni</i>		
Midazolāms	Midazolāms iekšķīgi: AUC: ↑ 13 reizes Midazolāms parenterāli: AUC: ↑ 4 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ	Kaletra nedrīkst lietot vienlaikus ar iekšķīgi lietotu midazolāmu (skatīt 4.3. apakšpunktu), un jāievēro piesardzība, Kaletra lietojot vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu. Ja Kaletra tiek lietota vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, tas jādara intensīvās aprūpes nodaļā vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina rūpīgu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai paildzinātas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši gadījumos, kad tiek lietots vairāk par vienu midazolāma devu.
<i>Beta<sub>2</sub>-adrenoceptoru agonists (ilgstošas darbības)</i>		
Salmeterols	Salmeterols: Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, ir sagaidāma koncentrācijas paaugstināšanās.	Kombinācijas rezultātā, saistībā ar salmeterolu, paaugstinās kardiovaskulāro blakusparādību risks, tai skaitā QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauves un sīnusa tahikardija. Līdz ar to, Kaletra vienlaicīga lietošana ar salmeterolu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Felodipīns, nifedipīns un nikardipīns	Felodipīns, nifedipīns, nikardipīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ koncentrācija var paaugstināties.	Kad šīs zāles lieto vienlaikus ar Kaletra, ieteicama klīniska terapeitiskās iedarbības un blakusparādību uzraudzība.

<i>Kortikosteroīdi</i>		
Deksametazons	Lopinavīrs: Deksametazona izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Kad šīs zāles lieto vienlaikus ar Kaletra, ieteicama pretvīrusu iedarbības klīniska uzraudzība.
Inhalējams, injicējams vai intranazāli ievadāms flutikazona propionāts, budezonīds vai triamcinolons	Flutikazona propionāts 50 µg intranazāli 4 reizes dienā: Koncentrācija plazmā ↑ Kortizola līmenis ↓ 86%	Lielāku ietekmi var sagaidīt, ja flutikazona propionātu inhalē. Ziņots par sistēmiskiem kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas saņēma ritonavīru un inhalēja vai intranazāli lietoja flutikazona propionātu; to var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu un triamcinolonu. Tādējādi, vienlaicīgi lietot Kaletra un šos glikokortikoīdus nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais ieguvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jādomā par glikokortikoīda devas mazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikoīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazonu). Turklāt, pārtraucot glikokortikoīdu lietošanu, devas samazināšana būtu jāveic progresējoši ilgākā periodā.
<i>Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori</i>		
Avanafils (ritonavīrs 600 mg BID)	Avanafils: AUC: ↑ 13 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Avanafila lietošana kopā ar Kaletra ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tadalafils	Tadalafils : AUC: ↑ 2 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	<u>Plaušu arteriālas hipertensijas ārstēšanai:</u> Kaletra vienlaicīgi lietošana ar sildenafilu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Kaletra vienlaicīgi lietošana ar tadalafilu nav ieteicama.
Sildenafilis	Sildenafilis: AUC: ↑ 11 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	<u>Erektīlas disfunkcijas ārstēšanai:</u> Īpaša uzmanība jāpievērš gadījumos, kad pacientiem, kuri lieto Kaletra, tiek parakstīts sildenafilis vai tadalafils – pastiprināti jākontrolē, vai nerodas blakusparādības, tai skaitā hipotensijas, ģīboņa, redzes pārmaiņu un paildzinātas erekcijas, pastiprināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot kopā ar Kaletra, sildenafilā devas nekādā gadījumā nedrīkst pārsniegt 25 mg 48 stundās un tadalafila samazinātās devās, kas nepārsniedz 10 mg tadalafila ik pēc 72 stundām.
Vardenafils	Vardenafils: AUC: ↑ 49 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Vardenafila lietošana kopā ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Melnā rudzu grauda alkaloidi</i>		
Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra un melnā rudzu grauda alkaloidu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tai skaitā asinsvadu spazmas un išēmiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi</i>		
Cisaprīds	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra un cisaprīda vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tā var palielināt šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>HCV tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi</i>		
Elbasvīrs/grazoprevīrs (50/200 mg QD)	Elbasvīrs: AUC: ↑ 2,71 reize C <sub>max</sub> : ↑ 1,87 reizes C <sub>24</sub> : ↑ 3,58 reizes  Grazoprevīrs: AUC: ↑ 11,86 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 6,31 reize C <sub>24</sub> : ↑ 20,70 reizes  (mehānismu kombinācija, ieskaitot CYP3A inhibīciju)	Elbasvīra/grazoprevīra vienlaicīga lietošana ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

	Lopinavīrs: ↔	
Glekaprevīrs/ pibrentasvīrs	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B inhibīcijas dēļ.	Glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana ar Kaletra nav ieteicama palielināta ALAT līmeņa paaugstināšanās riska dēļ, kas saistīts ar paaugstinātu glekaprevīra iedarbību.
Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ ritonavīrs+ dasabuvīrs  (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)  Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID	Ombitasvīrs: ↔  Paritaprevīrs: AUC: ↑ 2,17 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 2,04 reizes C <sub>trough</sub> : ↑ 2,36 reizes  (CYP3A/izplūdes transportvielu inhibīcija)  Dasabuvīrs: ↔  Lopinavīrs: ↔	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.  Lopinavīrs/ritonavīrs 800/200 mg QD tika lietots kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar dasabuvīru vai bez tā. Ietekme uz DAA un lopinavīru bija līdzīga tai, ko novēroja, kad tika lietots lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ ritonavīrs  (25/150/100 mg QD)  Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID	Ombitasvīrs: ↔  Paritaprevīrs: AUC: ↑ 6,10 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 4,76 reizes C <sub>trough</sub> : ↑ 12,33 reizes  (CYP3A/izplūdes transportvielu inhibīcija)  Lopinavīrs: ↔	
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs /voksilaprevīrs	Sofosbuvīra, velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B 1/3 inhibīcijas dēļ. Tomēr tikai voksilaprevīra iedarbības palielināšanās ir klīniski nozīmīga.	Kaletra un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<i>HCV proteāzes inhibitori</i>		
Simeprevīrs 200 mg vienreiz dienā (ritonavīrs 100 mg BID)	Simeprevīrs: AUC: ↑ 7.2-reizes C <sub>max</sub> : ↑ 4.7- reizes C <sub>min</sub> : ↑ 14.4- reizes	Kaletra un simeprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama

<i>Ārstniecības augu preparāti</i>		
Divšķautņu asinszāle ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavīrs: Ārstniecības augs divšķautņu asinszāles preparāta izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Divšķautņu asinszāli saturošus ārstniecības augu preparātus nedrīkst kombinēt ar lopinavīru un ritonavīru. Ja pacients jau lieto divšķautņu asinszāles preparātus, to lietošana jāpārtrauc un, ja iespējams, jāpārbauda vīrusu līmenis. Pārtraucot divšķautņu asinszāles preparātu lietošanu, lopinavīra un ritonavīra līmenis var palielināties. Var būt jāpielāgo Kaletra deva. Inducējošā iedarbība var saglabāties vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar divšķautņu asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tāpēc Kaletra droši var sākt lietot divas nedēļas pēc asinszāles lietošanas pārtraukšanas.
<i>Imūnsupresanti</i>		
Ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns) un takrolīms	Ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns), takrolīms: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var palielināties koncentrācija.	Ieteicama biežāk terapeitiskās koncentrācijas kontrole, līdz šo zāļu līmenis plazmā nav stabilizējies.
<i>Lipīdu līmeni pazeminošie līdzekļi</i>		
Lovastatīns un simvastatīns	Lovastatīns, simvastatīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ ir stipri paaugstināta koncentrācija plazmā.	Tā kā palielināta HMG-CoA reductāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, tostarp rābdomiolīzi, šo līdzekļu lietošana kombinācijā ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi</i>		
Lomitapīds	CYP3A4 inhibitori pastiprina lomitapīda darbību, turklāt spēcīgi inhibitori darbību pastiprina apmēram 27 reizes. Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, tiek paredzēts, ka paaugstināsies lomitapīda koncentrācija.	Kaletra vienlaicīga lietošana ar lomitapīdu ir kontrindicēta (skatīt informāciju par lomitapīda ordinēšanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Atorvastatīns	Atorvastatīns: AUC: ↑ 5,9 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra kombinācijā ar atorvastatīnu nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par noteikti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva rūpīgā medicīniskā uzraudzībā (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Rosuvastatīns, 20 mg QD	Rosuvastatīns: AUC: ↑ 2 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 5 reizes Kaut arī rosuvastatīnuniecīgi metabolizē CYP3A4, tā koncentrācija plazmā paaugstinājās. Šīs mijiedarbības mehānisms varētu būt transporta proteīnu inhibīcijas sekas.	Kaletra lietojot vienlaikus ar rosuvastatīnu, jāievēro piesardzība un jāapsver devu samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fluvastatīns vai pravastatīns	Fluvastatīns, pravastatīns: Klīniski būtiska mijiedarbība nav paredzama. Pravastatīns netiek metabolizēts ar CYP450. Fluvastatīns daļēji tiek metabolizēts ar CYP2C9.	Ja ārstēšana ar HMG-CoA reductāzes inhibitoru ir indicēta, iesaka lietot fluvastatīnu vai pravastatīnu.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfīns, 16 mg QD	Buprenorfīns: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Metadons	Metadons: ↓	Ieteicams kontrolēt metadona koncentrāciju plazmā.
<i>Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi</i>		
Etinilestradiols	Etinilestradiols: ↓	Vienlaicīgas Kaletra un etinilestradiolu saturošu pretapaugļošanās līdzekļu (neatkarīgi no pretapaugļošanās līdzekļa zāļu formas, piemēram, perorālas vai plākstera) lietošanas gadījumā jāizmanto papildu kontracepcijas metode.
<i>Palīgvielām smēķēšanas atmešanai</i>		
Bupropions	Bupropions un tā aktīvais metabolīts hidroksibupropions: AUC un C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Šo ietekmi varētu izraisīt bupropiona metabolisma indukcija.	Ja Kaletra un bupropiona vienlaicīga lietošana ir absolūti nepieciešama, tas jāveic stingrā bupropiona klīniskās efektivitātes uzraudzībā, nepārsniedzot ieteikto devu, neņemot vērā novēroto indukciju.
<i>Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija</i>		
Levotiroksīns	Ir ziņots par pēcreģistrācijas gadījumiem, kas liecina par potenciālu mijiedarbību starp ritonavīru saturošiem līdzekļiem un levotiroksīnu.	Pacientiem, kas ārstēti ar levotiroksīnu, vismaz pirmo mēnesi pēc lopinavīra/ritonavīra terapijas uzsākšanas un/vai beigšanas jākontrolē tiroīdstimulējošais hormons (TSH).

<i>Vazodilatējoši līdzekļi:</i>		
Bosentāns	Lopinavīrs - ritonavīrs: Var samazināties lopinavīra/ritonavīra koncentrācija plazmā, bosentāna izraisītās CYP3A4 indukcijas dēļ.  Bosentāns: AUC: ↑ 5 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 6 reizes Sākotnējais bosentāna C <sub>min</sub> : ↑ apmēram 48 reizes. Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Lietojot Kaletra kopā ar bosentānu, jāievēro piesardzība. Ja Kaletra lieto vienlaikus ar bosentānu, jākontrolē HIV terapijas efektivitāte un pacientiem rūpīgi jānovēro bosentāna toksicitāte, īpaši vienlaicīgas lietošanas pirmajā nedēļā.
Riociguats	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Riociguata lietošana vienlaikus ar Kaletra nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un riociguata ZA).
<i>Citas zāles</i>		
Ņemot vērā zināmo metabolisma raksturojumu, klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama starp Kaletra un dapsonu, trimetoprimu/sulfametoksazolu, azitromicīnu vai flukonazolu.		

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Parasti, pieņemot lēmumu lietot pretretrovīrusu līdzekļus HIV infekcijas ārstēšanai grūtniecēm un tādējādi mazināt HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajiem, uzskata, ka būtu jāņem vērā dzīvnieku dati, kā arī klīniskā pieredze grūtniecēm, lai raksturotu drošumu auglim.

Vairāk nekā 3000 sievietēm tika izvērtēta lopinavīra/ritonavīra darbība grūtniecības laikā, tai skaitā vairāk nekā 1000 pirmā trimestra laikā.

Pēcreģistrācijas uzraudzībā, izmantojot pretretrovīrusu grūtniecības reģistru, kas izveidots kopš 1989. gada janvāra, vairāk nekā 1000 sievietēm, kuras tika pakļautas iedarbībai pirmā trimestra laikā, netika ziņots par ar Kaletra saistītās iedarbības palielinātu iedzimto defektu risku. Iedzimto defektu izplatība, pēc pakļaušanas iedarbībai ar lopinavīru jebkurā trimestrī, ir salīdzināma ar izplatību, kāda ir novērota vispārējā populācijā. Nav novēroti iedzimto defektu veidi, kas norādītu uz kopīgu etioloģiju. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz iepriekš minētajiem datiem, maz ticams, ka cilvēkiem ir iespējams malformāciju risks. Lopinavīru, ja nepieciešams, drīkst lietot grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Pētījumos ar žurkām konstatēja, ka lopinavīrs izdalās pienā. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā cilvēkam. Parasti uzskata, lai izvairītos no HIV transmisijas, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot savus bērnus ar krūti.

##### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda ietekmi uz fertilitāti. Dati par lopinavīra/ritonavīra ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Kaletra ir bijuši ziņojumi par sliktu dūšu (skatīt 4.8. apakšpunktu).



#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### a. Drošuma profila kopsavilkums

Kaletra drošums ir pētīts II-IV fāzes klīniskos pētījumos vairāk nekā 2600 pacientiem, no kuriem vairāk nekā 700 pacienti saņēma 800/200 mg devu (pa 6 kapsulām vai pa 4 tabletēm) reizi dienā. Dažos pētījumos, kopā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTIs), Kaletra lietoja kombinācijā ar efavirenu vai nevirapīnu.

Klīniskajos pētījumos visbiežāk ar Kaletra terapiju saistītās blakusparādības bija caureja, slikta dūša, vemšana, hipertrigliceridēmija un hiperholesterinēmija. Lietojot Kaletra reizi dienā, caurejas risks var būt lielāks. Terapijas sākumā var attīstīties caureja, slikta dūša un vemšana, bet vēlāk hipertrigliceridēmija un hiperholesterinēmija. II-IV fāzes pētījumos, ārstēšanas izraisīto blakusparādību dēļ, priekšlaicīgi no pētījuma izstājās 7 % pacientu.

Svarīgi atzīmēt, ka pacientiem, kuri saņem Kaletra, ziņots par pankreatīta gadījumiem, tostarp pacientiem, kuriem radās hipertrigliceridēmija. Turklāt retos gadījumos Kaletra terapijas laikā ziņots par PR intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### b. Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

*Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem un bērniem klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā:*

Sekojoši notikumi tika atzīti par blakusparādībām. Biežuma kategorija ietver visas ziņotās vidēji smagās un smagās blakusparādības, neņemot vērā individuālo cēloņsakarību novērtējumu. Blakusparādības ir norādītas pa orgānu sistēmu grupām. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<b>Nevēlamās blakusparādības pieaugušiem pacientiem klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā</b>		
<b>Orgānu sistēmas grupa</b>	<b>Sastopamības biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas
	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcijas, ādas infekcijas ieskaitot celulītu, folikulītu un furunkulus
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, leukopēnija, neitropēnija, limfadenopātija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība tai skaitā nātrene un angioneirotiskā tūska
	Retāk	Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Hipogonādisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Glikozes traucējumi asinīs, tai skaitā cukura diabēts, hipertrigliceridēmija, hiperholesterinēmija, samazināts svars, samazināta apetīte
	Retāk	Palielināts svars, palielināta apetīte
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme
	Retāk	Patoloģiski sapņi, samazināts libido

Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes (tai skaitā migrēna), neiropātija (tai skaitā perifēra neiropātija), reibonis, bezmiegs
	Retāk	Cerebrovaskulāri notikumi, krampji, disgeizija, ageizija, trīce
Acu bojājumi	Retāk	Redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Ateroskleroze, piemēram, miokarda infarkts, atrioventrikulāra blokāde, trikuspidālās vārstules nepietiekamība
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
	Retāk	Dziļo vēnu tromboze
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša
	Bieži	Pankreatīts <sup>1</sup> , vemšana, gastroezofageālā refluksa slimība, gastroenterīts un kolīts, sāpes vēderā (augšdaļā un lejasdaļā), vēdera uzpūšanās, dispepsija, hemoroīdi, meteorisms
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta, tai skaitā kuņģa-zarnu trakta čūla, duodenīts, gastrīts un rektāla asiņošana, stomatīts un čūlas mutē, izkārnījumu nesaturēšana, aizcietējumi, sausa mute
	Bieži	Hepatīts, tai skaitā ASAT, ALAT un GGT palielinājums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Dzelte, aknu steatoze, hepatomegālija, holangīts, hiperbilirubinēmija
	Bieži	Izsitumi, tai skaitā makulopapulāri izsitumi, dermatīts/izsitumi, tai skaitā ekzēma un seborejisks dermatīts, nakts svīšana, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Alopēcija, kapilarīts, vaskulīts
	Reti	Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i>
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Mialģija, sāpes skeleta muskulatūrā, tai skaitā artralģija un muguras sāpes, muskuļu traucējumi, piemēram, vājums un spazmas
	Retāk	Rabdomiolīze, osteonekroze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Kreatinīna klīrensa pazemināšanās, nefrīts, hematūrija
	Nav zināmi	Nefrolitiāze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Erektīlā disfunkcija, menstruālie traucējumi, amenoreja, menorāģija
	Bieži	Nogurums, ieskaitot astēniju

<sup>1</sup> Skatīt 4.4. apakšpunktu: Pankreatīts un Lipīdi

### c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pacientiem, kuri saņēma ritonavīru un inhalācijas vai intranazālā veidā flutikazona propionātu, tika

ziņots par Kušinga sindromu; tas var atgadīties arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A starpniecību, t.i., budesonīds (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Saistībā ar proteāzes inhibitoriem, īpaši kombinācijā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem, tika ziņots par paaugstinātu kreatinīnfosfokināzi (KFK), mialģiju, miozītu un, retos gadījumos rbdomiolīzi.

#### Vielmaiņas parametri

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu laikā, kad tiek uzsākta kombinēta pretretrovīrusu terapija (*CART*), var palielināties iekaisuma reakcijas līdz asimptomātiskām vai reziduālām oportunistiskām infekcijām. Imūnsistēmai reaktivējoties, ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispār zināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai ilgtermiņa iedarbības kombinētu pretretrovīrusu terapiju (*CART*) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tās rašanās biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### d. Pediatrikā populācija

2 gadus veciem un vecākiem bērniem drošuma profila raksturojums ir līdzīgs kā pieaugušajiem (skatīt tabulu b apakšpunktā).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju\*.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pašlaik pieredze par akūtu Kaletra pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota.

Suņiem novēroja šādas klīniski nelabvēlīgas pazīmes: siekalošanās, vemšana un caureja/patoloģiskas izkārnījumu pārmaiņas. Pelēm, žurkām vai suņiem novērotās toksiskuma pazīmes ir samazināta aktivitāte, ataksija, novājēšana, dehidratācija un trīce.

Kaletra pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Kaletra pārdozēšanas ārstēšanai jāizmanto vispārējie uzturošie pasākumi, to vidū dzīvībai svarīgo funkciju kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Ja nepieciešams, neuzsūkušos aktīvo vielu var izvadīt ar vemšanu vai kuņģa skalošanu. Lai izvadītu neuzsūkušos aktīvo vielu, var izmantot arī aktivēto ogli. Tā kā Kaletra plaši saistās ar olbaltumvielām, ar dialīzi nevar izvadīt nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinēti līdzekļi, ATĶ kods: J05AR10.

#### Darbības mehānisms

Lopinavīrs nodrošina Kaletra pretvīrusu iedarbību. Lopinavīrs ir HIV–1 un HIV–2 proteāzes inhibitors. HIV proteāzes inhibēšana novērš *gag-pol* poliproteīnu šķelšanu, tādējādi veidojas

nenobrieduši, neinfekciozi vīrusi.

#### Ietekme uz elektrokardiogrammu

QTcF intervāls tika vērtēts randomizētā, placebo un aktīvas vielas (moksifloksacīns 400 mg reizi dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 39 veseliem pieaugušajiem, 12 stundu laikā 3. dienā veicot 10 mērījumus. Maksimālā vidējā (95% augšējā ticamības robeža) QTcF atšķirība no placebo bija 3,6 (6,3) un 13,1 (15,8), LPV/r lietojot attiecīgi 400/100 mg divas reizes dienā un supratērapeitisku devu – 800/200 mg divas reizes dienā. Lielas lopinavīra/ritonavīra devas (attiecīgi 800/200 mg divas reizes dienā) izraisīta QRS intervāla pagarināšanās no 6 ms līdz 9,5 ms veicina QT pagarināšanos. Abu ārstēšanas shēmu lietošana 3. dienā izraisīja kopējo iedarbību, kas bija aptuveni 1,5 un 3 reizes lielāka nekā tā, kas novērota līdzsvara koncentrācijā, lietojot ieteikto LPV/r devu reizi vai divas reizes dienā. Nevienam no subjektiem QTcF nepalielinājās  $\geq 60$  ms, salīdzinot ar sākumstāvokli, un QTcF intervāls nepārsniedza potenciāli klīniski nozīmīgo 500 ms sliekšni.

Šajā pašā pētījumā subjektiem, kuri saņēma lopinavīru/ritonavīru, 3. dienā novēroja arī mērenu PR intervāla pagarināšanos. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējās izmaiņas PR intervālā svārstījās no 11,6 ms līdz 24,4 ms 12 stundu intervālā pēc devas ieņemšanas. Maksimālais PR intervāls bija 286 ms, un 2. vai 3. pakāpes sirds blokāde netika novērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

*In vitro* lopinavīra pretvīrusu aktivitāti pret laboratoriskiem un klīniskiem HIV celmiem pētīja attiecīgi akūti inficētās limfoblastisku šūnu līnijās un perifērisko asiņu limfocītos. Ārpus cilvēka seruma lopinavīra vidējā  $IK_{50}$  pret pieciem dažādiem HIV-1 laboratoriskiem celmiem bija 19 nM. Bez cilvēka seruma un ar 50% cilvēka seruma lopinavīra vidējā  $IK_{50}$  pret HIV-1<sub>III B</sub> MT4 šūnās bija attiecīgi 17 nM un 102 nM. Bez cilvēka seruma lopinavīra vidējā  $IK_{50}$  bija 6,5 nM pret vairākiem klīniski izolētiem HIV-1.

#### Rezistence

##### *In vitro* izlases rezistence

*In vitro* tika radīti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret lopinavīru. *In vitro* HIV-1 apstrādāja ar lopinavīru un ar lopinavīru + ritonavīru koncentrācijā, kas atbilst koncentrācijai plazmā, lietojot Kaletra. Šādi apstrādātu vīrusu genotipiska un fenotipiska analīze liecina, ka ritonavīra klātbūtne šādās koncentrācijās būtiski neietekmē pret lopinavīru rezistentu vīrusu veidošanos.

Kopumā *in vitro* veiktā lopinavīra un citu proteāzes inhibitoru krustotās rezistences fenotipiskā raksturošana liecina, ka samazināta jutība pret lopinavīru stingri korelē ar samazinātu jutību pret ritonavīru un indinavīru, bet stingri nekorelē ar samazinātu jutību pret amprenavīru, sahinavīru un nelfinavīru.

##### *Rezistences analīze ar ARV līdzekļiem iepriekš neārstētiem pacientiem*

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu skaitu analizētu izolātu, iepriekš neārstētiem pacientiem, bez būtiskas proteāžu inhibitoru rezistences sākumposmā, rezistence pret lopinavīru selekciju netika novērota. Detalizētāku klīnisko pētījumu aprakstu skatīt tālāk.

##### *Rezistences analīze ar PI iepriekš ārstētiem pacientiem*

Rezistences pret lopinavīru selekcija pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga iepriekšējā ārstēšana ar proteāzes inhibitoru, tika raksturota, analizējot gareniskos izolātus no 19 ar proteāzes inhibitoru iepriekš ārstētiem subjektiem divos II fāzes un vienā III fāzes pētījumā. Šiem pacientiem bija konstatēta vai nu nepilnīga vīrusu supresija, vai vīrusu recidīvs pēc sākotnējās atbildreakcijas uz Kaletra terapiju un bija uzskatāma *in vitro* rezistences palielināšanās starp sākotnējo stāvokli un vīrusu recidīvu (noteikta kā jaunu mutāciju parādīšanās vai divkārtīga fenotipiskās jutības pret lopinavīru izmaiņa). Rezistences palielināšanās biežāk tika novērota subjektiem, no kuriem iegūtie sākotnējie izolāti saturēja vairākas proteāzes inhibitoru izraisītas mutācijas, bet vienlaikus bija < 40 reižu mazāk jutīgi pret lopinavīru. Biežāk radušās mutācijas bija V82A, I54V un M46I. Tika novērotas arī mutācijas L33F, I50V un V32I apvienojumā ar I47V/A. Šajos 19 izolātos tika novērots  $IK_{50}$  pieaugums 4,3 reizes salīdzinājumā ar sākotnējiem izolātiem (no 6,2 līdz 43 reizēm salīdzinājumā ar

dabā sastopamo vīrusu).

Fenotipiski samazinātas jutības pret lopinavīru genotipiska korelācija bija vīrusiem, kas bijuši pakļauti citu proteāzes inhibitoru iedarbībai. *In vitro* novērtēja lopinavīra pretvīrusu aktivitāti pret 112 klīniskiem izolātiem, kas ņemti no pacientiem, kuriem ārstēšana ar vienu vai vairākiem proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga. Šai pārbaudē tālāk minētās HIV proteāzes mutācijas tika saistītas ar samazinātu *in vitro* jutību pret lopinavīru: L10F/I/R/V, K20M/R, L241, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V un L90M. Lopinavīra  $EK_{50}$  mediāna pret izolātiem ar 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 un 8 – 10 mutācijām iepriekš minētās aminoskābju pozīcijās bija attiecīgi 0,8; 2,7; 13,5 un 44,0 reizes augstāka nekā  $EK_{50}$  pret dabiska tipa HIV. 16 vīrusiem, kam jutība mainījās > 20 reizes, visiem bija mutācijas 10., 54., 63. plus 82. un/vai 84. pozīcijā. Turklāt tiem bija trīs (mediāna) mutācijas 20., 24., 46., 53., 71. un 90. aminoskābju pozīcijā. Papildus iepriekš aprakstītajām mutācijām, recidivējošo vīrusu izolātos ar proteāzes inhibitoriem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņēma Kaletra terapiju, tika novērotas V32I un I47A mutācijas ar samazinātu jutību pret lopinavīru, un recidivējošo vīrusu izolātos ar samazinātu lopinavīra jutību, kas iegūti no Kaletra terapiju saņemošiem pacientiem, tika novērotas I47A un L76V mutācijas.

Secinājumi par noteiktu mutāciju vai mutāciju formu nozīmi var mainīties, iegūstot papildu datus, un ieteicams vienmēr pārbaudīt spēkā esošās interpretēšanas sistēmas, analizējot rezistences testa rezultātus.

*Kaletra pretvīrusu aktivitāte pacientiem, kuriem ārstēšana ar proteāzes inhibitoru bijusi neveiksmīga*  
Samazinātas *in vitro* jutības pret lopinavīru klīnisko nozīmi pētīja, nosakot virusoloģisko atbildreakciju pret Kaletra terapiju, ņemot vērā vīrusa sākotnējo genotipu un fenotipu, 56 pacientiem, kuriem iepriekš ārstēšana ar vairākiem proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga. Lopinavīra  $EK_{50}$  pret 56 sākotnējiem vīrusu izolātiem bija 0,6 – 96 reizes augstāka nekā  $EK_{50}$  pret dabiska tipa HIV. Pēc 48 ārstēšanas nedēļām ar Kaletra, efavirenzu un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem HIV RNS līmeni plazmā  $\leq 400$  kopijas/ml novēroja 93% (25/27), 73% (11/15) un 25% (2/8) pacientu, kuriem sākotnēji bija attiecīgi < 10 reizes, 10 līdz 40 reizes un > 40 reizes samazināta jutība pret lopinavīru. Turklāt virusoloģisku atbildreakciju novēroja 91% (21/23), 71% (15/21) un 33% (2/6) pacientu ar 0 - 5, 6 - 7 un 8 - 10 HIV proteāzes mutācijām, kas saistītas ar samazinātu *in vitro* jutību pret lopinavīru. Tā kā šie pacienti iepriekš nebija lietojuši ne Kaletra, ne efavirenzu, atbildreakcija daļēji var būt saistīta ar efavirenza pretvīrusu iedarbību, īpaši pacientiem, kuriem ir pret lopinavīru izteikti rezistenti vīrusi. Pētījumā nav iekļauta pacientu kontrolgrupa, kuri nesaņēma Kaletra.

#### Krustotā rezistence

Citu proteāzes inhibitoru aktivitāte pret izolātiem ar pastiprinātu rezistenci pret lopinavīru, kas radusies pēc Kaletra terapijas ar proteāzes inhibitoriem jau iepriekš ārstētiem pacientiem: krustotās rezistences esamība pret citiem proteāzes inhibitoriem tika analizēta trijos II fāzes un vienā III fāzes pētījumā par Kaletra lietošanu ar proteāzes inhibitoriem iepriekš ārstētu pacientu 18 recidivējošu vīrusu izolātos, kam bija uzskatāma rezistences izveidošanās pret lopinavīru. Lopinavīra  $IK_{50}$  mediānā palielināšanās pret šiem 18 izolātiem sākotnēji un pēc vīrusu recidīva bija attiecīgi 6,9 un 63 reizes salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu. Kopumā recidivējošo vīrusu izolāti vai nu saglabāja (ja sākotnēji piemita krustotā rezistence), vai izstrādāja nozīmīgu krustoto rezistenci pret indinavīru, sahinavīru un atazanavīru. Tika konstatēta neliela amprenavīra aktivitātes samazināšanās pret sākotnējiem un recidivējošiem vīrusu izolātiem ar mediāno tā  $IK_{50}$  palielināšanos attiecīgi no 3,7 līdz 8 reizēm. Izolāti saglabāja jutību pret tipranavīru ar mediāno tā  $IK_{50}$  palielināšanos pret sākotnējiem un recidivējošiem vīrusu izolātiem attiecīgi 1,9 un 1,8 reizes salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu. Papildu informāciju par tipranavīra lietošanu, tostarp par genotipiskajiem atbildreakcijas priekšvēstnešiem pret lopinavīru rezistentas HIV-1 infekcijas ārstēšanā, lūdzu, skatīt Aptivus zāļu aprakstu.

#### Klīniskie rezultāti

Kaletra ietekme (kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem) uz bioloģiskiem marķieriem (HIV RNS līmeni plazmā un  $CD_4 + T$  šūnu skaitu) pētīta 48 līdz 360 nedēļu kontrolētos pētījumos ar Kaletra.

## Lietošana pieaugušajiem

Pacienti, kuriem iepriekš nav veikta pretretrovīrusu terapija

M98-863 bija randomizēts, dubultmaskēts pētījums ar 653 iepriekš pretretrovīrusu terapiju nesaņēmušiem pacientiem Kaletra (400/100 mg divas reizes dienā) pētīšanai, salīdzinot ar nelfinavīru (750 mg 3 reizes dienā) plus stavudīnu un lamivudīnu. Vidējais sākotnējais CD<sub>4</sub> + T šūnu skaits bija 259 šūnas/mm<sup>3</sup> (robežas: 2 līdz 949 šūnas/mm<sup>3</sup>) un vidējais sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā bija 4,9 log<sub>10</sub> kopijas/ml (2,6 līdz 6,8 log<sub>10</sub> kopijas/ml).

1. tabula

Galarezultāti 48. nedēļā: Pētījums M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavīrs (N=327)
HIV RNS < 400 kopijas/ml*	75%	63%
HIV RNS < 50 kopijas/ml*†	67%	52%
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaits (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	207	195

\* *intent to treat* analīze, kur pacientiem, par kuriem nav datu, virusoloģisko terapiju uzskata par neveiksmīgu.

† p < 0,001

Sākot no 24. terapijas nedēļas līdz pat 96. nedēļai 113 ar nelfinavīru ārstētiem pacientiem un 74 ar lopinavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem bija HIV RNS virs 400 kopijas/ml. No tiem, 96 ar nelfinavīru ārstētiem pacientiem un 51 ar lopinavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem varētu paplašināt rezistences testēšanu. Rezistence pret nelfinavīru nozīmē, ka pašreizējās apstākļos proteāzē notiek D30N vai L90M mutācijas, kas tika novērotas 41/96 (43%) pacientu. Rezistence pret lopinavīru, nozīmē, ka pašreizējās apstākļos proteāzē notiek jebkāda primāra vai aktīva vietas mutācija (skatīt iepriekš), kas tika novērota 0/51 (0%) pacientu. Fenotipiskā analīze pierādīja, ka pret lopinavīru nav rezistences.

M05-730 pētījums bija randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums, kurā ārstēšana ar Kaletra 800/200 mg reizi dienā kopā ar tenofovīra DF un emtricitabīnu tika salīdzināta ar Kaletra 400/100 mg divas reizes dienā kopā ar tenofovīra DF un emtricitabīnu 664 iepriekš ar pretretrovīrusu līdzekļiem neārstētiem pacientiem. Ņemot vērā farmakokinētisko mijiedarbību starp Kaletra un tenofovīru (skatīt apakšpunktu 4.5), šī pētījuma rezultātus nevar tieši ekstrapolēt, kad kopā ar Kaletra tiek lietotas citas pamata shēmas. Pacienti tika nejaušīgi iedalīti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Kaletra 800/200 mg reizi dienā (n = 333), vai Kaletra 400/100 mg divas reizes dienā (n = 331). Turpmākā stratifikācija katrā grupā bija 1:1 (tabletes pret mīkstajām kapsulām). Pacientiem deva vai nu tablešu, vai mīksto kapsulu zāļu formu 8 nedēļas, pēc tam atlikušo pētījuma laiku visiem pacientiem deva tablešu zāļu formu reizi dienā vai divas reizes dienā. Pacientiem deva emtricitabīnu 200 mg reizi dienā un tenofovīra DF 300 mg reizi dienā (atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila). Protokolā noteikto, ka lietošana reizi dienā nav mazvērtīgāka par lietošanu divas reizes dienā, pierādīja, ja apakšējā 95% ticamības intervāla robežā subjektu ar atbildes reakciju proporcijas atšķirībai (reizi dienā mīnus divas reizes dienā) izslēdza -12% 48. nedēļā. Vidējais iekļauto pacientu vecums bija 39 gadi (robežas: 19 – 71); 75% bija baltās rases pārstāvji un 78% bija vīrieši. Vidējais sākotnējais CD<sub>4</sub>+ T šūnu skaits bija 216 šūnas/mm<sup>3</sup> (robežas: 20 – 775 šūnas/mm<sup>3</sup>) un vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija 5,0 log<sub>10</sub> kopijas/ml (robežas: 1,7 – 7,0 log<sub>10</sub> kopijas/ml).

2. tabula

Virusoloģiskā pētījuma subjektu atbildes reakcija 48. nedēļā un 96. nedēļā						
	48. nedēļa			96. nedēļa		
	Reizi	Divas	Atšķirība	Reizi	Divas	Atšķirība

	<b>dienā</b>	<b>reizes dienā</b>	<b>[95% TI]</b>	<b>dienā</b>	<b>reizes dienā</b>	<b>[95% TI]</b>
NC= Neveiksme	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]
Novērotie dati	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]
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	186	198		238	254	

96 nedēļu laikā bija pieejami genotipiskās rezistences testu rezultāti no terapijas grupas, kurā 25 pacienti lietoja zāles vienu reizi dienā un terapijas grupas, kurā 26 pacienti lietoja zāles divas reizes dienā, un kuriem bija nepilna virusoloģiskās atbildes reakcija. Pacientu terapijas grupā, kurā zāles lietoja vienu reizi dienā, neviens pacients neuzrādīja rezistenci pret lopinavīru, un terapijas grupā, kurā zāles lietoja divas reizes dienā, viens pacients, kuram bija izteikta rezistence pret proteāzes inhibitoriem sākumposmā, pētījumā uzrādīja papildus rezistenci pret lopinavīru.

Ilgstoša virusoloģiskās atbildes reakcija pret Kaletra (kombinācijā ar nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem) novērota arī nelielā II fāzes pētījumā (M97-720) 360 ārstēšanas nedēļu laikā. Pētījumā sākotnēji ar Kaletra tika ārstēti simts pacienti (no tiem 51 pacients saņēma 400/100 mg devu divas reizes dienā, un 49 pacienti saņēma vai nu 200/100 mg devu divas reizes dienā, vai 400/200 mg devu divas reizes dienā). Visi pacienti starp 48. un 72. nedēļu pārgāja uz atklātu 400/100 mg Kaletra devu lietošanu divas reizes dienā. Pētījumu pārtrauca trīsdesmit deviņi pacienti (39%), no tiem 16 (16%) blakusparādību dēļ, tai skaitā viens gadījums bija saistīts ar nāvi. Pētījumu pabeidza 61 pacients (35 pacienti saņēma ieteikto 400/100 mg devu divas reizes dienā visā pētījuma laikā).

### 3. tabula

<b>Galarezultāti 360. nedēļā: Pētījums M97-720</b>	
	<b>Kaletra (N=100)</b>
HIV RNS < 400 kopijas/ml	61%
HIV RNS < 50 kopijas/ml	59%
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	501

360 ārstēšanas nedēļu laikā, 19 no 28 pacientiem ar apstiprinātu HIV RNS virs 400 kopijas/ml, sekmīgi tika veikta vīrusu izolātu genotipa analīze un netika atklāta primāra vai aktīva vietas mutācija proteāzē (aminoskābes pozīcijā 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 un 90) vai proteāzes inhibitoru fenotipiska rezistence.

Pacienti, kuriem iepriekš veikta pretretrovīrusu terapija

M06-802 bija randomizēts, atklāts pētījums, kas salīdzināja lopinavīra/ritonavīra tablešu dozēšanu reizi dienā un divas reizes dienā drošumu, panesamību un pretvīrusu aktivitāti 599 cilvēkiem ar nosakāmu virālo slodzi laikā, kad tiek saņemta viņu pašreizējā pretvīrusu terapija. Pacienti iepriekš nevarēja būt saņēmuši lopinavīra/ritonavīra terapiju. Viņi tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu 800/200 mg lopinavīra/ritonavīra reizi dienā (n = 300), vai lopinavīra/ritonavīra 400/100 mg

divas reizes dienā (n = 299). Pacienti, pēc pētnieku izvēles, tika nozīmēti vismaz divi nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori. Pētījumā iekļautajai populācijai bija vidēji izteikta PI pieredze, vairāk nekā puse pacientu nekad iepriekš nebija saņēmusi PI, un, apmēram 80% pacientu uzrādīja vīrusa īpašības ar mazāk nekā 3 PI mutācijām. Vidējais iekļauto pacientu vecums bija 41 gadi (robežās no 21 līdz 73); 51% bija baltās rases un 66% bija vīrieši. Vidējais sākumstāvokļa CD<sub>4</sub>+ T šūnu skaits bija 254 šūnas/mm<sup>3</sup> (robežās no 4 līdz 952 šūnas/mm<sup>3</sup>) un vidējā sākumstāvokļa plazmas HIV-1 RNS bija 4,3 log<sub>10</sub> kopijas/ml (robežās no 1,7 līdz 6,6 log<sub>10</sub> kopijas/ml). Apmēram 85% pacientu virālā slodze bija < 100000 kopijām/ml.

4. tabula

<b>802 pētījuma viroloģiskā pētījuma subjektu atbildes reakcija 48. nedēļā</b>			
	<b>Reizi dienā</b>	<b>Divas reizes dienā</b>	<b>Atšķirība [95% TI]</b>
NC= Neveiksme	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Novērotie dati	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	135	122	

48. nedēļas laikā bija pieejami genotipiskās rezistences testu rezultāti no 75 pacientiem vienreiz dienā grupas un 75 pacientiem divas reizes dienā grupas, kuriem bija nepilna viroloģiskās atbildes reakcija. No viereiz dienā grupas 6/75 (8%) pacientu, tāpat kā no divas reizes dienā grupas 12/77 (16%) pacientu uzrādīja jaunu primāru proteāzes inhibitoru mutāciju (kodoniem 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90).

#### *Pediātriskā populācija*

M98-940 bija atklāts pētījums, kurā Kaletra šķidrā zāļu forma pētīta 100 bērniem, kuri iepriekš nebija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (44%) un kuri iepriekš bija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (56%). Visi pacienti nebija ārstēti ar nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma vai nu 230 mg lopinavīra/57,5 mg ritonavīra uz m<sup>2</sup>, vai 300 mg lopinavīra/75 mg ritonavīra uz m<sup>2</sup>. Iepriekš neārstēti pacienti saņēma arī nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus. Iepriekš ārstēti pacienti saņēma nevirapīnu un līdz diviem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem. Abu dozēšanas shēmu drošumu, efektivitāti un farmakokinētiskās īpašības novērtēja pēc 3 ārstēšanas nedēļām katram pacientam. Pēc tam visi pētījuma dalībnieki saņēma 300/75 mg/m<sup>2</sup> devu. Pacientu vidējais vecums bija 5 gadi (diapazonā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem), 14 pacienti bija jaunāki par 2 gadiem un 6 pacienti bija 1 gadu veci vai jaunāki. Sākotnējais CD<sub>4</sub> + T šūnu skaits bija vidēji 838 šūnas/mm<sup>3</sup>, un sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā vidēji bija 4,7 log<sub>10</sub> kopijas/ml.



## 5. tabula

Galarezultāti 48. nedēļā: Pētījums M98-940		
	Iepriekš nav saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (N=44)	Iepriekš saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (N=56)
HIV RNS < 400 kopijas/ml	84%	75%
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaits (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	404	284

KONCERT/PENTA 18 ir prospektīvs, multicentru, randomizēts, atklāts pētījums, kas izvērtēja farmakokinētisko profilu, efektivitāti un drošumu lopinavīra/ritonavīra 100 mg/25 mg tablešu devai divas reizes dienā, salīdzinot ar devu vienreiz dienā, nosakot devu pēc ķermeņa masas, kā daļu no kombinētās pretretrovīrusu terapijas (cART) vīrusu novājinātiem HIV-1 inficētiem bērniem (n=173). Bērni tika iekļauti, ja viņi bija jaunāki par 18 gadiem, ar ķermeņa masu  $\geq 15$  kg, saņēma cART, kas ietvēra lopinavīru/ritonavīru, HIV-1 ribonukleīnskābi (RNS) <50 kopijas/ml, vismaz 24 nedēļas un varēja norīt tabletes. 48. nedēļā divas reizes dienā lietotas devas (n=87) efektivitāte un drošums pediatrikajai populācijai, kam tika dots lopinavīrs/ritonavīrs 100 mg/25 mg tabletēs, atbilda efektivitātes un drošuma rādītājiem iepriekšējos pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem, izmantojot lopinavīru/ritonavīru divas reizes dienā. Procentuālais pediatriko pacientu skaits ar apstiprinātu vīrusa atgriešanos >50 kopijām/ml, kas turpmāko 48. nedēļu laikā saņēma lopinavīra/ritonavīra tabletes reizi dienā, bija augstāks (12%) nekā pacientu skaits, kas saņēma devu divas reizes dienā (8%,  $p = 0,19$ ), galvenokārt tāpēc, ka atbilstība devas vienu reizi dienā grupai bija zemāka. Efektivitātes datus, kas labvēlīgāki divas reizes dienā lietotās devas režīmam, pastiprina atšķirības farmakokinētiskajās īpašībās, kas ir būtiski labvēlīgākas divas reizes dienā lietotas devas režīmam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lopinavīra farmakokinētiskās īpašības, lietojot vienlaikus ar ritonavīru, pētītas veseliem pieaugušajiem brīvprātīgiem un ar HIV inficētiem pacientiem; starp abām grupām nenovēroja būtiskas atšķirības. Lopinavīru gandrīz pilnībā metabolizē CYP3A. Ritonavīrs inhibē lopinavīra metabolizēšanos, tādējādi paaugstinot lopinavīra līmeni plazmā. Pētījumos, lietojot Kaletra 400/100 mg divas reizes dienā, ar HIV inficētiem pacientiem lopinavīra vidējā līdzsvara koncentrācija plazmā bija 15 līdz 20 reizes augstāka nekā ritonavīra koncentrācija. Ritonavīra līmenis plazmā ir mazāks nekā 7% no tā, kāds novērots pēc 600 mg ritonavīra lietošanas divas reizes dienā. *In vitro* lopinavīra EK<sub>50</sub> ir apmēram 10 reizes zemāka nekā ritonavīram. Tādēļ Kaletra pretvīrusu aktivitāti nodrošina lopinavīrs.

#### Uzsūkšanās

Atkārtoti lietojot 400/100 mg Kaletra divas reizes dienā 2 nedēļas un neierobežojot ēdiena uzņemšanu, lopinavīra maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) vidēji  $\pm$  SN bija  $12,3 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ , un tā tiek sasniegta apmēram 4 stundas pēc lietošanas. Līdzsvara koncentrācija pirms rīta devas ieņemšanas vidēji bija  $8,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$ . Lopinavīra AUC, lietojot to ik pēc 12 stundām, vidēji bija  $113,2 \pm 60,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Lopinavīra un ritonavīra kombinācijas absolūtā bioloģiskā pieejamība cilvēkam nav noteikta.

#### Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Lietojot vienu 400/100 mg Kaletra tablešu devu kopā ar uzturu (trekna maltīte, 872 kcal, 56% no taukiem), AUC un  $C_{max}$  nozīmīgi nepalielinājās, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tāpēc Kaletra tabletes drīkst lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm. Kaletra tabletēm arī novērota mazāka farmakokinētiskā mainība dažāda uztura lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar Kaletra mīkstajām kapsulām.

### Izkliede

Līdzsvara koncentrācijā apmēram 98 – 99% lopinavīra saistās ar seruma olbaltumvielām. Lopinavīrs saistās gan ar alfa 1 skābo glikoproteīnu (ASG), gan ar albumīnu, tomēr augstāka afinitāte tam ir pret ASG. Līdzsvara stāvoklī lopinavīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām paliek nemainīga koncentrācijām, kādas novērotas pēc Kaletra 400/100 mg lietošanas divas reizes dienā, un ir līdzīgas veselīgiem brīvprātīgajiem un HIV pozitīviem pacientiem.

### Biotransformācija

*In vitro* eksperimenti ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka lopinavīrs tiek metabolizēts galvenokārt oksidatīvā ceļā. Lopinavīru plaši metabolizē aknu citohroma P450 sistēma, gandrīz tikai CYP3A izoforma. Ritonavīrs ir spēcīgs CYP3A inhibitors, kas inhibē lopinavīra metabolizēšanos, un tādēļ palielina lopinavīra līmeni plazmā. Pētījumā ar <sup>14</sup>C–lopinavīru cilvēkiem konstatēja, ka 89% plazmas radioaktivitātes pēc vienreizējas 400/100 mg Kaletra lietošanas veido sākotnējā aktīvā viela. Cilvēkam konstatēti vismaz 13 lopinavīra oksidatīvie metabolīti. 4–okso un 4-hidroksi metabolītu epimēriskie pāri ir galvenie metabolīti ar pretvīrusu aktivitāti, bet tie veido tikai nelielu daudzumu no kopējās plazmas radioaktivitātes. Pierādīts, ka ritonavīrs inducē metaboliskos enzīmus, tādējādi inducējot pats savu un arī lopinavīra metabolizēšanos. Lietojot vairākas devas, lopinavīra koncentrācija pirms devas ieņemšanas ar laiku mazinās, tā stabilizējas apmēram pēc 10 dienām – 2 nedēļām.

### Eliminācija

Pēc 400/100 mg <sup>14</sup>C–lopinavīra/ritonavīra ieņemšanas attiecīgi apmēram  $10,4 \pm 2,3\%$  un  $82,6 \pm 2,5\%$  no lietotās <sup>14</sup>C–lopinavīra devas konstatējami urīnā un izkārnījumos. Lopinavīru nemainītā veidā urīnā un izkārnījumos konstatēja attiecīgi 2,2% un 19,8% lietotās devas. Pēc vairāku devu lietošanas mazāk nekā 3% lopinavīra devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Lopinavīra efektīvais pusperiods, lietojot to ik pēc 12 stundām, vidēji bija 5 – 6 stundas, un lopinavīra šķīstamais perorālais klīrenss (CL/F) ir 6 līdz 7 l/h.

Lietošana reizi dienā: reizi dienā lietota Kaletra farmakokinētika vērtēta ar HIV inficētiem subjektiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši pretretrovīrusu līdzekļus. Kaletra 800/200 mg tika lietots kombinācijā ar emtricitabīnu 200 mg un tenofovīru DF 300 mg kā daļu no vienreiz dienā lietojamās shēmas. Vairākkārtēja 800/200 mg Kaletra lietošana reizi dienā 2 nedēļas bez maltīšu ierobežojumiem (n=16) izraisīja vidējo  $\pm$  SN lopinavīra maksimālo koncentrāciju plazmā ( $C_{max}$ )  $14,8 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$ , kas tika sasniegta aptuveni 6 stundas pēc lietošanas. Vidējā līdzsvara stāvokļa mazākā koncentrācija pirms rīta devas bija  $5,5 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Lopinavīra AUC 24 stundu dozēšanas intervālā vidēji bija  $206,5 \pm 89,7$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Salīdzinot ar lietošanas shēmu divas reizes dienā, lietošana reizi dienā ir saistīta ar  $C_{min}/C_{trough}$  raksturlielumu samazināšanos par aptuveni 50%.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pediatrikā populācija*

Farmakokinētikas dati bērniem līdz 2 gadu vecumam ir ierobežoti. Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma 300/75 mg/m<sup>2</sup> devu divas reizes dienā un 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> devu divas reizes dienā farmakokinētiku pētīja kopumā 53 pacientiem – bērniem, kuru vecums bija robežās no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem. Lopinavīra līdzsvara koncentrācijas AUC,  $C_{max}$  un  $C_{min}$  vidēji bija attiecīgi  $72,6 \pm 31,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $8,2 \pm 2,9$   $\mu\text{g/ml}$  un  $3,4 \pm 2,1$   $\mu\text{g/ml}$  pēc Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> lietošanas divas reizes dienā bez nevirapīna (n = 12) un attiecīgi  $85,8 \pm 36,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3$   $\mu\text{g/ml}$  un  $3,6 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  pēc 300/75 mg/m<sup>2</sup> lietošanas divas reizes dienā ar nevirapīnu (n = 12). Lietojot 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā bez nevirapīna un 300/75 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā kopā ar nevirapīnu, lopinavīra koncentrācija plazmā bija līdzīga kā pieaugušajiem pacientiem, kuri saņem 400/100 mg divas reizes dienā bez nevirapīna.

#### *Dzimums, rase un vecums*

Kaletra farmakokinētika nav pētīta gados vecākiem cilvēkiem. Pieaugušajiem pacientiem nenovēroja farmakokinētikas atšķirības, kas būtu saistītas ar vecumu vai dzimumu. Nav konstatētas farmakokinētikas atšķirības dažādu rasu pārstāvjiem.

### Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Atklātā farmakokinētikas pētījumā 12 ar HIV inficētām sievietēm, kurām grūtniecības laiks bija mazāks nekā 20 nedēļas un, kuras saņēma kombinētu pretretrovīrusu terapiju, sākotnēji nozīmēja lopinavīru/ritonavīru 400 mg/100 mg (divas 200 mg/50 mg tabletes) divas reizes dienā līdz 30. grūtniecības nedēļai. 30. grūtniecības nedēļā deva tika palielināta līdz 500 mg/125 mg (divas 200 mg/50 mg tabletes plus viena 100 mg/25 mg tablete) divas reizes dienā, līdz pacientēm bija 2 nedēļas pēc dzemdībām. Lopinavīra koncentrācija plazmā tika mērīta četros 12-stundu periodos otrajā trimestrī (20-24 grūtniecības nedēļās), trešajā trimestrī (30 grūtniecības nedēļās) pirms devas palielināšanas, trešajā trimestrī (32 grūtniecības nedēļās) pēc devas palielināšanas un 8 nedēļas pēc dzemdībām. Devas palielināšana neizraisīja būtisku lopinavīra koncentrācijas palielināšanos plazmā.

Citā atklātā farmakokinētikas pētījumā 19 ar HIV inficētām grūtniecēm, kuras saņēma lopinavīru/ritonavīru 400 mg/100 mg divas reizes dienā kā daļu no pretretrovīrusu terapijas grūtniecības laikā un jau pirms grūtniecības iestāšanās. Farmakokinētiskām analīzēm, lai analizētu kopējo un nesaistīto lopinavīra koncentrācijas līmeni plazmā, tika paņemta virkne asins paraugu pirms devas un intervālos ar 12 stundu kursu 2. trimestrī un 3. trimestrī, dzemdību laikā un 4-6 nedēļas pēc dzemdībām (sievietēm, kuras turpināja terapiju pēc dzemdībām).

6. tabulā ir atspoguļoti farmakokinētiskie dati ar HIV-1 inficētām grūtniecēm, kuras saņēma lopinavīru/ritonavīru 400 mg/100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6. tabula

<b>Lopinavīra vidējie (SK%) farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara stāvoklī ar HIV inficētām grūtniecēm</b>			
<b>Farmakokinētiskie rādītāji</b>	<b>2 trimestris n = 17*</b>	<b>3 trimestris n = 23</b>	<b>Pēc dzemdībām n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>predose</sub> µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C <sub>max</sub>			
** n = 16 for C <sub>predose</sub>			

### Nieru mazspēja

Kaletra farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju, tomēr, tā kā lopinavīra nieru klīrenss ir neliels, pacientiem ar nieru mazspēju nav raksturīga kopējā organisma klīrensa mazināšanās.

### Aknu mazspēja

Vairākkārtēju devu pētījumā ar lopinavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā lopinavīra farmakokinētiskos raksturlielumus līdzsvara stāvoklī HIV inficētiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzināja ar raksturlielumiem HIV inficētiem pacientiem ar normālu aknu darbību. Novērota neliela kopējās lopinavīra koncentrācijas palielināšanās par aptuveni 30%, kam nevarētu būt klīniska nozīme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Veicot atkārtotu devu toksicitātes pētījumus ar grauzējiem un suņiem, konstatēja, ka galvenie mērķorgāni ir aknas, nieres, vairogdziedzeris, liesa un cirkulējošie eritrocīti. Aknās novērotās pārmaiņas bija šūnu tūska ar fokālu deģenerāciju. Iedarbība, kas izraisīja šīs pārmaiņas, bija salīdzināma ar klīnisko iedarbību cilvēkam vai vājāka, bet dzīvniekiem lietotās devas bija 6 reizes lielākas nekā ieteiktās klīniskās devas. Nelielu nieru kanāliņu deģenerāciju konstatēja pelēm, kas bija pakļautas vismaz divas reizes spēcīgākai iedarbībai nekā ieteicams cilvēkam; nieres netika bojātas žurkām un suņiem. Žurkām samazināts tiroksīna līmenis serumā izraisīja pastiprinātu TSH atbrīvošanos un vairogdziedzera folikulāro šūnu hipertrofiju. Šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas pēc aktīvās vielas lietošanas pārtraukšanas, un tās nenovēroja pelēm un suņiem. Kumbša negatīvu anizocitozi un poikilocitozi novēroja žurkām, bet pelēm un suņiem to nekonstatēja. Palielinātas liesas ar histiocitozi novēroja žurkām, bet citām sugām šādas pārmaiņas nekonstatēja. Grauzējiem bija

palielināts holesterīna līmenis serumā, bet suņiem tas nebija palielināts, triglicerīdu līmenis bija palielināts tikai pelēm.

Pētījumos *in vitro* klonēti cilvēka sirds kālija kanāli (HERG) tika inhibēti par 30% pie augstākās pārbaudītās lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas, atbilstošas lopinavīra iedarbībai, kas rada 7 reizes lielāku kopējo un 15 reizes lielāku brīvo maksimālo līmeni plazmā, nekā lietojot maksimālās rekomendētās terapeitiskās devas. Turpretim suņiem līdzīgas lopinavīra/ritonavīra devas neizraisīja sirds Purkinjē šķiedru repolarizācijas novēlošanos. Zemākas lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas neizraisīja nozīmīgu kālija (HERG) kanālu blokādi. Izklīdes audos pētījumos uz žurkām netika konstatēta ievērojama aktīvās vielas retence sirdī: 72 stundu AUC sirdī sastādīja apmēram 50% no plazmā konstatētā AUC. Tādejādi varētu domāt, ka lopinavīra līmenis sirdī ievērojami nepārsniedz līmeni plazmā.

Suņiem elektrokardiogrammā novēroja izteiktus U zobus vienlaikus ar pagarinātu PR intervālu un bradikardiju. Uzskata, ka šo iedarbību izraisa elektrolītu līdzsvara traucējumi.

Kaut gan šo preklīnisko datu klīniskā nozīme nav zināma, nevar noliegt zāļu ietekmes iespēju uz sirdi cilvēkam (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Žurkām, lietojot mātītei toksisku devu, novēroja embriofetotoksiskumu (grūtniecības pārtraukšanos, samazinātu augļa izdzīvošanu, samazinātu augļa ķermeņa masu, palielinātu skeleta anomāliju biežumu) un toksisku ietekmi uz attīstību pēc dzimšanas (samazinātu mazuļu dzīvildzi). Lopinavīra/ritonavīra sistēmiskā iedarbība, lietojot mātītei un augļa attīstībai toksiskas devas, bija vājāka nekā plānotā terapeitiskā iedarbība cilvēkam.

Ilgstošos lopinavīra/ritonavīra kancerogēnēzes pētījumos pelēm konstatēja negenotoksisku, mitogēnu aknu audzēju indukciju. Parasti uzskata, ka tam ir neliela saistība ar risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām tumorogēnu iedarbību nekonstatēja. Vairākos *in vitro* un *in vivo* testos, tostarp Eimsa baktēriju atgriezenisko mutāciju testā, peļu limfomas testā, peļu mikrokodoliņu testā un hromosomu aberāciju testos ar cilvēka limfocītiem, lopinavīram/ritonavīram nekonstatēja mutagēnas vai klastogēnas īpašības.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols:

Kopovidons  
Sorbitāna laurāts  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds  
Nātrija stearilfumarāts

#### Tabletes apvalks:

Hipromeloze  
Titāna dioksīds  
Makrogols, tips 400 (polietilēnglikols 400)  
Hidroksipropilceluloze  
Talks  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds  
Makrogols, tips 3350 (polietilēnglikols 3350)  
Sarkanais dzelzs oksīds E172  
Polisorbāts 80

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Pudeles iepakojumi: 4 gadi.

Blisteriepakojumi: 3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles slēgtas ar propilēna vāciņiem. Katra pudele satur 120 tabletes. Pieejami divi iepakojuma veidi:

- 1 pudele ar 120 tabletēm;
- multipaka ar 360 (3 pudeles ar 120) apvalkotām tabletēm.

Blisteriepakojums - polivinilhlorīda (PVH) blisteri ar fluorpolimēra folijas plāksnītēm.

Pieejami divi iepakojuma lielumi:

- kārbīņa ar 120 apvalkotām tabletēm;
- multipaka ar 120 (3 kārbīņas ar 40) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/01/172/004

EU/1/01/172/005

EU/1/01/172/007

EU/1/01/172/008

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2001. gada 20. martā

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 20. martā

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaletra 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lopinavīra (*lopinavirum*) kopā ar 25 mg ritonavīra (*ritonavirum*) (farmakokinētikas pastiprinātājs).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Gaiši sārtas tabletes ar iespaidumu [Abbott logo] un "AC".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kaletra kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ir indicēta cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai bērniem pēc 2 gadu vecuma, pusaudžiem un pieaugušajiem.

Kaletra ar proteāzes inhibitoru ārstētu HIV-1 inficētu pacientu terapijai jāizvēlas, ņemot vērā pacientu individuālo vīrusu rezistences pārbaudi un ārstēšanas anamnēzi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Kaletra drīkst parakstīt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Kaletra tabletes jānorij veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt.

#### Devas

##### *Pieaugušie un pusaudži*

Ieteicamā Kaletra tablešu standarta deva ir 400/100 mg (divas 200/50 mg tabletes) divas reizes dienā, lietojot kopā ar uzturu vai atsevišķi. Pieaugušiem pacientiem, gadījumos, kad pacienta ārstēšanai par nepieciešamu uzskata lietošanu reizi dienā, Kaletra tabletes var lietot pa 800/200 mg (pa četrām 200/50 mg tabletēm) reizi dienā, lietojot kopā ar uzturu vai atsevišķi. Reizi dienā lietošana būtu jāpiemēro tikai tiem pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir ļoti maz ar proteāzes inhibitoru (PI) saistītu mutāciju (t.i., ņemot vērā klīniskā pētījuma rezultātus, mazāk nekā 3 PI mutācijas, pilnu populācijas aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā) un būtu jāņem vērā mazāk pastāvīgs virusoloģiskā nomākuma risks (skatīt 5.1. apakšpunktu) un lielāks caurejas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu), salīdzinot ar ieteikto standarta lietošanas shēmu – divas reizes dienā. Pacientiem, kuriem ir grūti norīt tabletes, ir pieejams šķīdums iekšķīgai lietošanai. Norādījumus par Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma devām lasiet zāļu aprakstā.

##### *Pediātriskā populācija (2 gadus veciem un vecākiem)*

Kaletra tablešu devu pieaugušajiem (400/100 mg divas reizes dienā) var lietot bērniem, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai lielāka vai kuru ķermeņa virsmas laukums (KVL\*) ir lielāks nekā 1,4 m<sup>2</sup>. Par devu bērniem, kuri sver mazāk nekā 40 kg un kuriem KVL ir no 0,5 līdz 1,4 m<sup>2</sup>, un kuri spēj norīt tabletes, skatiet devu ieteikumu tabulās tālāk. Par lietošanu bērniem, kuri nespēj norīt tabletes, lūdzu, skatiet

Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma zāļu aprakstu. Pamatojoties uz šobrīd pieejamās informācijas daudzumu, Kaletra nevajadzētu lietot reizi dienā bērnu vecuma pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pirms Kaletra 100/25 mg tablešu parakstīšanas jānovērtē, vai zīdains vai mazgadīgais bērns spēj norīt veselu tableti. Ja bērns nespēj droši norīt Kaletra tableti, jāparaksta Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Tabulā sniegti ieteikumi par Kaletra 100/25 mg tablešu lietošanu, ņemot vērā ķermeņa masu un KVL.

<b>Norādījumi par devām bērniem, nelietojot vienlaikus kopā ar nevirapīnu vai efavirenzu*</b>		
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Ķermeņa virsmas laukums (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Ieteicamais 100/25 mg tablešu skaits, lietojot divas reizes dienā</b>
15 līdz 25	≥ 0,5 līdz < 0,9	2 tabletes (200/50 mg)
> 25 līdz 35	≥ 0,9 līdz < 1,4	3 tabletes (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletes (400/100 mg)

\* ieteikumi par devām atbilstoši ķermeņa masai ir balstīti uz ierobežotiem datiem.

Kaletra 200/50 mg tabletes var lietot vienas pašas, vai kombinēt ar Kaletra 100/25 mg tableti, lai sasniegtu ieteikto devu, ja pacientam tas ir ērtāk.

\* Ķermeņa virsmas laukumu var aprēķināt pēc šādas formulas:

$$\text{KVL (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{Augums (cm)} \times \text{Svars (kg)}) / 3600}$$

#### *Bērni līdz 2 gadu vecumam*

Kaletra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### *Vienlaicīga terapija: efavirenz vai nevirapīns*

Tabulā sniegti ieteikumi par Kaletra 100/25 mg tablešu lietošanu bērniem, ņemot vērā KVL, ja Kaletra tiek lietots kombinācijā ar efavirenz vai nevirapīnu.

<b>Norādījumi par devām bērniem, vienlaicīgi lietojot efavirenz vai nevirapīnu</b>	
<b>Ķermeņa virsmas laukums (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Ieteicamais 100/25 mg tablešu skaits, lietojot divas reizes dienā</b>
≥ 0,5 līdz < 0,8	2 tabletes (200/50 mg)
≥ 0,8 līdz < 1,2	3 tabletes (300/75 mg)
≥ 1,2 līdz < 1,4	4 tabletes (400/100 mg)
≥ 1,4	5 tabletes (500/125 mg)

Kaletra 200/50 mg tabletes var lietot vienas pašas, vai kombinēt ar Kaletra 100/25 mg tableti, lai sasniegtu ieteikto devu, ja pacientam tas ir ērtāk.

#### *Aknu darbības traucējumi*

HIV inficētiem pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērota lopinavīra kopējās iedarbības pastiprināšanās par aptuveni 30%, taču nav paredzams, ka tam varētu būt klīniska nozīme (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Kaletra nedrīkst dot šiem pacientiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).



### Nieru darbības traucējumi

Tā kā lopinavīra un ritonavīra nieru klīrenss ir niecīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem koncentrācijas paaugstināšanās plazmā nav gaidāma. Lopinavīra un ritonavīra izteiktās saistības dēļ ar olbaltumvielām, nav paredzams, ka tos nozīmīgā daudzumā varētu izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

### Grūtniecība un pēcdzemdību periods

- Grūtniecības laikā un pēcdzemdību periodā lopinavīra/ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Sakarā ar to, ka trūkst farmakokinētisko un klīnisko datu, grūtniecēm lopinavīra/ritonavīra vienreiz dienā lietošana nav ieteicama.

### Lietošanas veids

Kaletra tabletes lieto iekšķīgi un tās jānorij veselas, nesakošļājot, nesalaužot vai nesasmalcinot. Kaletra tabletes var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smaga aknu mazspēja.

Kaletra satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Kaletra nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kuru klīrenss ir būtiski atkarīgs no CYP3A un kuru koncentrācijas palielināšanās plazmā saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem traucējumiem. Šo zāļu starpā ir:

Zāļu grupa	Zāļu nosaukums grupā	Pamatojums
<b>Vienlaicīgi lietoto zāļu līmenis paaugstinās</b>		
$\alpha_1$ adrenoreceptoru antagonisti	Alfuzosīns	Paaugstināta alfuzosīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt smagu hipotensiju. Vienlaicīga lietošana ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretstenokardijas līdzekļi	Ranolazīns	Paaugstināta ranolazīna koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antiaritmiski līdzekļi	Amiodarons, dronedarons	Paaugstināta amiodarona un dronedarona koncentrācija plazmā. Tādēļ palielinās aritmiju vai citu nopietnu blakusparādību risks (skatīt 4.5 apakšpunktu).
Antibiotikas	Fuzidīnskābe	Paaugstināta fuzidīnskābes koncentrācija plazmā. Dermatoloģisku infekciju gadījumā, vienlaicīga lietošana ar fuzidīnskābi ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pretvēža līdzekļi	Neratinibs	Paaugstināta neratinība koncentrācija plazmā. Tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Venetoklakss	Paaugstināta venetoklaksa koncentrācija plazmā. Palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzes laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretpodagras līdzekļi	Kolhicīns	Paaugstināta kolhicīna koncentrācija plazmā. Pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Antihistamīna līdzekļi	Astemizols, terfenadīns	Paaugstināta astemizola un terfenadīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antipsihotiski līdzekļi/Neiroleptiski līdzekļi	Lurazidons	Paaugstināta lurazidona koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Pimozīds	Paaugstināta pimozīda koncentrācija plazmā. Tādējādi, palielinot šī līdzekļa izraisītu smagu hematoloģisku patoloģiju vai citas nopietnas nevēlamas ietekmes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Kvetiapīns	Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt komu. Vienlaicīga lietošana ar kvetiapīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Melnā rudzu grauda alkaloīdi	Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Paaugstināta melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrācija plazmā, kas izraisa akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tostarp asinsvadu spazmas un išēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi	Cisapīrīds	Paaugstināta cisapīrīda koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi pret C hepatītu	Elbasvīrs/grazoprevīrs	Palielināts alanīna transamināzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

	Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar dasabuvīru vai bez tā	Paaugstināta paritaprevīra koncentrācija plazmā, kas savukārt palielina alanīna transamināzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori	Lovastatīns, simvastatīns	Paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās miopātijas, tostarp rabdomiolīzes risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Mikrosomālās triglicerīdu pārneses proteīna (MTTP) inhibitori	Lomitapīds	Paaugstināta lomitapīda koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori	Avanafīls	Paaugstināta avanafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
	Sildenafilīls	Kontrindicēts, kad lietots tikai pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ārstēšanai. Paaugstināta sildenafilīla koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās ar sildenafilīlu saistīto blakusparādību rašanās iespējamība (tai skaitā hipotensija un ģībonis). Par vienlaikus sildenafilīla lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.
	Vardenafīls	Paaugstināta vardenafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Sedatīvie/ miega līdzekļi	Midazolāms iekšķīgi, triazolāms	Paaugstināta iekšķīgi lietojama midazolāma un triazolāma koncentrācija plazmā. Tādējādi pieaug ar šiem līdzekļiem saistīto ekstrēmas sedācijas un elpošanas nomākuma risks. Par piesardzību lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu.
<b>Lopinavīra/ritonavīra zāļu līmenis pazeminās</b>		
Ārstniecības augu preparāti	Divšķautņu asinszāle	Divšķautņu asinszāle ( <i>Hypericum perforatum</i> ) saturoši ārstniecības augu preparāti samazinātas plazmas koncentrācijas un pavājinātas lopinavīra un ritonavīra klīniskās iedarbības riska dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

*Pacienti, kuriem ir blakus slimības*

##### Aknu darbības traucējumi

Nav pētīts Kaletra lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar ievērojamiem aknu darbības traucējumiem, kas saistīti ar pamatslimību. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Kaletra ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts, saņemot kombinētu pretretrovīrusu terapiju ir palielināts smagu un pat letālu aknu blakusparādību risks. Vienlaicīgi lietojot arī pretvīrusu terapiju B un C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, skatīt attiecīgo zāļu aprakstus.

Lietojo kombinēto pretretrovīrusu terapiju pacientiem ar jau esošiem aknu funkciju traucējumiem, t.sk. hronisku hepatītu, biežāk novēro aknu funkciju izmaiņas, un pacienti jānovēro saskaņā ar standarta klīniskajām rekomendācijām. Ja šiem pacientiem aknu slimība pasliktinās, jāapsver iespēja terapiju pārtraukt vai atcelt.

Tika ziņots par paaugstinātu transamināžu līmeni ar vai bez paaugstināta bilirubīna līmeņa HIV-1 mono-inficētiem pacientiem un indivīdiem, kuri tika ārstēti pēcekspozīcijas profilaksei, jau pēc 7 dienām kopš lopinavīra/ritonavīra lietošanas uzsākšanas kombinācijā ar citiem antiretrovirālajiem (pretretrovīrusu) līdzekļiem. Dažos gadījumos aknu disfunkcija bija smaga.

Jāveic atbilstoši laboratoriskie izmeklējumi pirms lopinavīra/ritonavīra terapijas uzsākšanas un rūpīga medicīniskā uzraudzība jānodrošina terapijas laikā.

##### Nieru darbības traucējumi

Tā kā lopinavīra un ritonavīra nieru klīrenss ir nenozīmīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav raksturīga palielināta to koncentrācija plazmā. Tā kā lopinavīrs un ritonavīrs plaši saistās ar olbaltumvielām, maz ticams, ka to var nozīmīgā daudzumā izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

##### Hemofīlija

Ir ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, to vidū par spontāniem asinsizplūdumiem ādā un hemartrozēm A un B tipa hemofīlijas pacientiem, kuri ārstēti ar proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem papildus tika dots VIII faktors. Vairāk nekā pusē ziņoto gadījumu ārstēšanu ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka, ja ārstēšana bija pārtraukta. Tika apstiprināta cēloniska sakarība, kaut gan darbības mehānisms netika izskaidrots. Tādēļ hemofīlijas pacienti jābrīdina par iespējamu asiņošanas pastiprināšanos.

##### Pankreatīts

Pacientiem, kuri saņem Kaletra, tostarp tiem, kuriem radās hipertrigliceridēmija, ziņots par pankreatīta gadījumiem. Vairumā gadījumu pacientiem anamnēzē bija pankreatīts un/vai vienlaikus tika veikta ārstēšana ar citām pankreatītu izraisošām zālēm. Stipri palielināts triglicerīdu līmenis ir pankreatīta riska faktors. Pacientiem ar progresējošu HIV slimību var būt palielināta triglicerīdu līmeņa un pankreatīta risks.

Par pankreatītu jādomā, ja rodas raksturīgi klīniski simptomi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā) vai patoloģiskas laboratorisko raksturlielumu pārmaiņas (piemēram, palielināts lipāzes vai amilāzes līmenis serumā). Pacienti, kuriem rodas šīs pazīmes vai simptomi, jāizmeklē, un, ja tiek noteikta pankreatīta diagnoze, Kaletra terapija ir jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

##### Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc *CART* uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju

piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāparaksta ārstēšana.

Imunitātes atjaunošanās laikā ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas.

#### Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

#### PR intervāla pagarināšanās

Konstatēts, ka lopinavīrs/ritonavīrs dažiem veselīgiem pieaugušajiem izraisa nelielu, asimptomātisku PR intervāla pagarināšanos. Pacientiem, kuri saņem lopinavīru/ritonavīru un kuriem ir strukturāla sirds blakusslimība vai vadīšanas sistēmas patoloģijas, vai kuri saņem zāles, kas, kā zināms, pagarina PR intervālu (piemēram, verapamilu vai atazanavīru), retos gadījumos ziņots par 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulāru blokādi. Šādiem pacientiem Kaletra jālieto uzmanīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsaucē uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

#### Zāļu mijiedarbība

Kaletra satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Kaletra var palielināt zāļu, kuras primāri metabolizē CYP3A, koncentrāciju plazmā. Šī vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanās plazmā var pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori, piemēram, proteāzes inhibitori, var pastiprināt bedahilīna kopējo iedarbību, kas var palielināt ar bedahilīnu saistīto blakusparādību risku. Tāpēc jāizvairās no bedahilīna lietošanas kopā ar lopinavīru/ritonavīru. Tomēr, ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar lopinavīru/ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.5. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).

Delamanīda lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, lopinavīru vai ritonavīru) var palielināt delamanīda metabolīta iedarbības intensitāti, un šāda palielināšanās ir bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Tādēļ tad, ja tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar ritonavīru vai lopinavīru, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.5. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).

Ziņots, ka pacientiem, kas vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, ritonavīru, ir bijušas dzīvībai bīstamas un letālas ar zāļu mijiedarbību saistītas reakcijas. Pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem lietošana vienlaikus ar kolhicīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Kaletra kombinācijā ar:

- tadalafile, indicēts plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- riociguatu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- vorapaksaru nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- fuzidīnskābi, kaulu un locītavu infekciju gadījumā, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu)
- salmeterolu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- rivaroksabānu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kaletra lietošana kombinācijā ar atorvastatīnu nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par noteikti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva rūpīgā medicīniskā uzraudzībā. Lietojot Kaletra vienlaikus ar rosuvastatīnu jāievēro piesardzība un jāapsver mazākas devas lietošana. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *PDE5 inhibitori*

Pacientiem, kuri saņem Kaletra, erektilās disfunkcijas ārstēšanai īpaši uzmanīgi jāparaksta sildenafilis vai tadalafile. Kaletra un šo zāļu vienlaicīga lietošana var būtiski palielināt to koncentrāciju un izraisīt blakusparādības, tādas kā hipotensiju, ģīboni, redzes pārmaiņas un ilgstošu erekciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga avanafila vai vardenafila un lopinavīra/ ritonavīra lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga Kaletra lietošana ar sildenafilu, kas parakstīts plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Īpaši uzmanīgi Kaletra jāparaksta vienlaikus ar zālēm, kas inducē QT intervāla pagarināšanos, piemēram, ar hlorfeniramīnu, hinidīnu, eritromicīnu, klaritromicīnu. Kaletra var palielināt vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrāciju un to izraisīto sirds blakusparādību biežumu. Preklīniskos pētījumos, lietojot Kaletra, ziņots par kardiāliem traucējumiem, tādēļ pašlaik nevar noliegt Kaletra iespējamo kardiālo ietekmi (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Kaletra nav ieteicams lietot vienlaikus ar rifampicīnu. Rifampicīns kombinācijā ar Kaletra izraisa ievērojamu lopinavīra koncentrācijas pazemināšanos, kas, savukārt, var būtiski samazināt lopinavīra terapeitisko iedarbību. Atbilstošu kopējo lopinavīra/ritonavīra iedarbību var sasniegt, ja lieto lielāku Kaletra devu, taču tas ir saistīts ar paaugstinātu aknu un gastrointestinālās toksicitātes risku. Tāpēc no šādas vienlaicīgas lietošanas būtu jāizvairās, ja vien to neuzskata par absolūti nepieciešamu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot Kaletra un flutikazonu vai citus glikokortikoidus, ko metabolizē CYP3A4, piemēram, budezonīdu un triamcinolonu, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais ieguvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Citi faktori

Ar Kaletra nevar izārstēt HIV infekciju vai AIDS. Cilvēkiem, kuri lieto Kaletra, vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV un AIDS saistītas slimības.

#### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kaletra satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi *in vitro* ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Lietojot vienlaikus Kaletra un zāles, kuras primāri metabolizē CYP3A, var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā un pastiprināties vai paildzināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības. Kaletra klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 vai CYP1A2 (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pierādīts, ka Kaletra *in vivo* inducē savu metabolismu un pastiprina dažu zāļu, kuras metabolizē citohroma P450 enzīmi (tai skaitā CYP2C9 un CYP2C19) un kas tiek metabolizētas glikuronizācijas ceļā, bioloģisko transformāciju. Tas var izraisīt koncentrācijas pazemināšanos plazmā un mazināt vienlaicīgi lietoto zāļu efektivitāti.

Zāles, kuru lietošana kontraindicēta īpaši paredzamās izteiktās mijiedarbības un iespējamo nopietno blakusparādību dēļ, uzskaitītas 4.3. apakšpunktā.

Visi pētījumi par mijiedarbību, ja vien nav norādīts citādi, tika veikti izmantojot Kaletra kapsulas, kuru lietošanas gadījumā lopinavīra kopējā iedarbība ir par aptuveni 20% mazāka nekā 200/50 mg tablešu lietošanas gadījumā.

Zināmā un teorētiskā mijiedarbība ar atsevišķiem pretretrovīrusu un ne-pretretrovīrusu līdzekļiem norādīta tabulā tālāk. Šis saraksts nav uzskatāms par visaptverošu un pilnīgu. Jāskata atsevišķie zāļu apraksti.

#### Mijiedarbību tabula

Mijiedarbība starp Kaletra un vienlaicīgi lietotām zālēm norādīta tabulā tālāk (palielināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, nekādas pārmaiņas ar “↔”, reizi dienā ar “QD”, divas reizes dienā ar “BID” un trīsreizi dienā ar “TID”).

Ja vien nav norādīts citādi, pētījumi, kas raksturoti tālāk, veikti ar ieteikto lopinavīra/ritonavīra devu (t. i. 400/100 mg divas reizes dienā).

<b>Vienlaicīgi lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām</b>	<b>Ietekme uz zāļu līmeni</b> <b>Ģeometriskā vidējā AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> pārmaiņa (%)</b> <b>Mijiedarbības mehānisms</b>	<b>Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Kaletra</b>
<b><i>Preretrovīrusu līdzekļi</i></b>		
<b><i>Nukleozīdu/Nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i></b>		
Stavudīns, lamivudīns	Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Abakavīrs, zidovudīns	Abakavīrs, zidovudīns: Koncentrācija var pazemināties pastiprinātās lopinavīra/ritonavīra glikuronidācijas dēļ.	Pazeminātās abakavīra un zidovudīna koncentrācijas klīniskā nozīme nav zināma.
Tenofovīra disoproksila fumarāts (DF), 300 mg QD  (atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila)	Tenofovīrs: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo. Augstāka tenofovīra koncentrācija var pastiprināt ar tenofovīra lietošanu saistītās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.
<b><i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i></b>		
Efavirens, 600 mg QD	Lopinavīrs: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Kaletra tablešu deva jāpalielina līdz 500/125 mg divas reizes dienā, lietojot kopā ar efavirensu. Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar efavirensu.

Efavirens, 600 mg QD (Lopinavīrs/ritonavīrs 500/125 mg BID)	Lopinavīrs: ↔ (salīdzinot ar 400/100 mg BID, lietojot vienu pašu)	
Nevirapīns, 200 mg BID	Lopinavīrs: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Kaletra tablešu deva jāpalielina līdz 500/125 mg divas reizes dienā, lietojot kopā ar nevirapīnu. Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar nevirapīnu.
Etravirīns (Lopinavīrs/ritonavīrs tabletes 400/100 mg BID)	Etravirīns : AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavīrs : AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rilpivirīns (Lopinavīrs/ritonavīrs kapsulas 400/100 mg BID)	Rilpivirīns: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavīrs: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A enzīmu inhibīcija)	Vienlaikus Kaletra lietošana ar rilpivirīnu izraisa rilpivirīna koncentrācijas pieaugumu plazmā, taču devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>HIV CCR5 antagonists</i>		
Maraviroks	Maraviroks: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% CYP3A inhibīcijas dēļ lopinavīra/ritonavīra ietekmē.	Lietojojot vienlaikus ar Kaletra 400/100 mg divas reizes dienā, maraviroka deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā.
<i>Integrāzes inhibitori</i>		
Raltegravīrs	Raltegravīrs: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo
<i>Vienlaicīga lietošana ar citiem proteāzes inhibitoriem (PI)</i> Saskaņā ar pašreizējām ārstēšanas vadlīnijām, dubultā terapija ar proteāzes inhibitoriem vispār nav ieteicama.		
Fosamprenavīrs/ ritonavīrs (700/100 mg BID)  (Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID)  vai  Fosamprenavīrs (1400 mg BID)	Fosamprenavīrs: Amprenavīra koncentrācija samazinās nozīmīgi.	Palielinātu fosamprenavīra devu (1400 mg BID) lietošana kopā ar Kaletra (533/133 mg BID) pacientiem, lietojot kombinēto shēmu, kuri iepriekš lietojuši proteāzes inhibitorus, izraisīja lielāku gastrointestinālu blakusparādību un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos sastopamību, nepaaugstinot viroloģisko efektivitāti, salīdzinot ar standarta



(Lopinavīrs/ritonavīrs 533/133 mg BID)		fosamprenavīra/ritonavīra devām. Vienlaicīga šo zāļu lietošana nav ieteicama. Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar amprenavīru.
Indinavīrs, 600 mg BID	Indinavīrs: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5 reizes C <sub>max</sub> : ↓ (salīdzinot ar indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Lopinavīrs: ↔ (attiecībā uz vēsturisko salīdzinājumu)	Šīs kombinācijas pareizās devas, ņemot vērā efektivitāti un lietošanas drošumu, nav noskaidrotas.
Sahinavīrs 1000 mg BID	Sahinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Tipranavīrs/ritonavīrs (500/100 mg BID)	Lopinavīrs: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Vienlaicīga šo zāļu lietošana nav ieteicama.
<i>Kuņģa skābes izdali mazinoši līdzekļi</i>		
Omeprazols (40 mg QD)	Omeprazols: ↔  Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Ranitidīns (150 mg viena deva)	Ranitidīns: ↔	Deva nav jāpielāgo.
<i>Alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptoru antagonisti</i>		
Alfuzosīns	Alfuzosīns: Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, tiek paredzēts, ka paaugstināsies alfuzosīna koncentrācija.	Kaletra vienlaicīga lietošana ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo var paaugstināties ar alfuzosīnu saistītā toksicitāte, tai skaitā hipotensija.
<i>Pretsāpju līdzekļi</i>		
Fentanils	Fentanils: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ paaugstināta koncentrācija plazmā, palielina blakusparādību riskus (elpošanas nomākums, sedācija).	Lietojot fentanilu vienlaikus ar Kaletra, ieteicams rūpīgi kontrolēt blakusparādības (sevišķi elpošanas nomākumu, kā arī sedāciju).
<i>Pretstenokardijas līdzekļi</i>		
Ranolazīns	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama ranolazīna koncentrācijas palielināšanās.	Lietošana vienlaikus ar ranolazīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Antiaritmiskie līdzekļi</i>		
Amiodarons, dronedarons	Amiodarons un dronedarons: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināties šo zāļu koncentrācija.	Kaletra lietošana vienlaikus ar amiodaronu vai dronedaronu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo var palielināties aritmijas un citu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks.

Digoksīns	Digoksīns: Koncentrācija plazmā var paaugstināties, jo lopinavīrs/ritonavīrs inhibē P-glikoproteīnu. Ar laiku paaugstinātais digoksīna līmenis var pazemināties līdz ar P-gp indukciju.	Vienlaicīgas Kaletra un digoksīna lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība un jāveic terapeitiska zāļu monitorēšana digoksīna koncentrācijas kontrolei, ja tas ir iespējams. Īpaša uzmanība jāpievērš gadījumos, kad Kaletra tiek parakstīta pacientiem, kuri lieto digoksīnu, jo paredzams, ka akūtā inhibējošā ritonavīra ietekme uz P-gp nozīmīgi paaugstinās digoksīna līmeni. Paredzams, ka digoksīna lietošanas sākšana pacientiem, kuri jau lieto Kaletra, izraisīs mazāku digoksīna koncentrācijas palielināšanos nekā gaidīts.
Bepriidils, sistēmiski ievadīts lidokaīns un hinidīns	Bepriidils, sistēmiski ievadīts lidokaīns, hinidīns: lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, koncentrācija var palielināties.	Jāievēro piesardzība un ieteicama terapeitiska zāļu koncentrācijas uzraudzība, ja iespējams.
<i>Antibiotikas</i>		
Klaritromicīns	Klaritromicīns: Paredzama vidēji izteikta klaritromicīna AUC palielināšanās lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (KrKL < 30 ml/min) jāapsver klaritromicīna devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar traucētu aknu vai nieru darbību, jāievēro piesardzība, lietojot klaritromicīnu kopā ar Kaletra.
<i>Prevēža līdzekļi un kināzes inhibitori</i>		
Abemaciklīns	Ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	No abemaciklīna un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja to vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama, ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt abemaciklīna ZA. Uzraudzīt BP, kas saistītas ar abemaciklīna lietošanu.
Apalutamīds	Apalutamīds ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A4 induktors, un tas var izraisīt lopinavīra/ritonavīra iedarbības pavājināšanos.  Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties apalutamīda koncentrācija serumā.	Kaletra pavājināta iedarbība var izraisīt iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Apalutamīda un Kaletra vienlaicīga lietošana augstākas apalutamīda koncentrācijas dēļ var radīt arī nopietnas blakusparādības, ieskaitot krampjus. Kaletra lietošana vienlaikus ar apalutamīdu nav ieteicama.
Afatinībs  (Ritonavīrs 200 mg divas reizes dienā)	Afatinībs: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Palielināšanās pakāpe ir atkarīga	Vienlaicīgi lietojot afatinību un Kaletra, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt afatinība ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz afatinība

	<p>no tā, kad tiek lietots ritonavīrs.</p> <p>Lopinavīra/ritonavīra izraisītas BCRP (krūts vēža rezistences proteīna/ABCG2) un akūtas P-gp inhibīcijas dēļ</p>	izraisītām BP.
Ceritinibs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vienlaicīgi lietojot ceritinibu un Kaletra, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt ceritiniba ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz ceritiniba izraisītām BP.
Lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori tādi kā dasatinibs un nilotinibs, vinkristīns, vinblastīns	Lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori tādi kā dasatinibs un nilotinibs, arī vinkristīns, vinblastīns: Paaugstināts blakusparādību risks paaugstinātās koncentrācijas serumā, lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Rūpīgi kontrolēt šo pretvēža līdzekļu panesību.
Enkorafenibs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Enkorafeniba un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt enkorafeniba iedarbību, kas var palielināt toksicitātes risku, ieskaitot nopietnu blakusparādību, piemēram, QT intervāla pagarināšanās, risku. No enkorafeniba un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un Kaletra ir nepieciešams lietot, rūpīgi jāuzrauga pacientu drošība.
Fostamatinibs	Fostamatiniba metabolīta R406 iedarbības pastiprināšanās.	Fostamatiniba un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt fostamatiniba metabolīta R406 iedarbību, izraisot ar devu saistītas blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāti, neitropēniju, hipertensiju vai caureju. Ja šādas blakusparādības rodas, ieteikumus par devas samazināšanu skatīt fostamatiniba zāļu aprakstā.
Ibrutinibs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Ibrutiniba un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt ibrutiniba iedarbību, kas var palielināt toksicitātes risku, tajā skaitā arī audzēja līzes sindroma risku. No ibrutiniba un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un Kaletra ir nepieciešams lietot, ibrutiniba deva jāsamazina līdz 140 mg un pacients rūpīgi

		jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes.
Neratinibs	Ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vienlaicīga neratiniba un Kaletra lietošana ir kontraindicēta nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu iespējamu reakciju dēļ, tajā skaitā hepatotoksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Venetoklakss	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ	Koncentrācija serumā var paaugstināties ritonavīra/lopinavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ, kā rezultātā ir palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzes laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu un venetoklaksa zāļu aprakstu).  Pacientiem, kuri ir pabeiguši devas straujas palielināšanas fāzi, un saņem venetoklaksu uzturošā dienas devā, samaziniet venetoklaksa devu par vismaz 75%, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (norādījumus par devām skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā). Pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu pazīmes, kas ir saistītas ar venetoklaksa toksicitāti.
<i>Antikoagulanti</i>		
Varfarīns	Varfarīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP2C9 indukcijas dēļ var tikt izmainīta koncentrācija.	Ieteicams kontrolēt <i>INR</i> ( <i>international normalised ratio</i> - starptautisko normalizēto attiecību).
Rivaroksabāns (Ritonavīrs 600 mg divas reizes dienā)	Rivaroksabāns: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ lopinavīra/ritonavīra ietekmē.	Rivaroksabāna un Kaletra vienlaicīga lietošana var pastiprināt rivaroksabāna iedarbību, kas var palielināt asiņošanas risku. Rivaroksabānu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaikus tiek ārstēti ar Kaletra (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Vorapaksars	Lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vorapaksara lietošana vienlaikus ar Kaletra nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un vorapaksara ZA).
<i>Pretkrampju līdzekļi</i>		
Fenitoīns	Fenitoīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītas CYP2C9 un CYP2C19 indukcijas dēļ mēreni pazeminājās koncentrācija līdzsvara stāvoklī.	Jāievēro piesardzība, Kaletra lietojot vienlaikus ar fenitoīnu.  Lietojot kopā ar Kaletra, jākontrolē fenitoīna līmenis.

	Lopinavīrs: fenitoīna izraisītās CYP3A indukcijas dēļ pazeminās koncentrācija.	Kaletra devas palielināšana varbūt jāparedz, lietojot kopā ar fenitoīnu. Devas koriģēšana klīniskajā praksē nav pētīta. Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar fenitoīnu.
Karbamazepīns un fenobarbitāls	Karbamazepīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā  Lopinavīrs: karbamazepīna un fenobarbitāla izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Jāievēro piesardzība, Kaletra lietojot vienlaikus ar karbamazepīnu vai fenobarbitālu.  Lieto kopā ar Kaletra, jākontrolē karbamazepīna un fenobarbitāla līmenis.  Kaletra devas palielināšana varbūt jāparedz, lietojot kopā ar karbamazepīnu un fenobarbitālu. Devas koriģēšana klīniskajā praksē nav pētīta. Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar karbamazepīnu un fenobarbitālu.
Lamotrigīns un valproāts	Lamotrigīns: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 46% C <sub>min</sub> : ↓ 56%  Lamotrigīna glikuronizācijas inducēšanas dēļ  Valproāts: ↓	Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nav pavājināta VPS iedarbība gadījumā, kad vienlaikus tiek lietots Kaletra un valproiskābe.  <u>Pacientiem, kam lamotrigīna balstdevas lietošanas laikā tiek uzsākta vai pārtraukta Kaletra lietošana:</u> lamotrigīna deva var būt jāpalielina, ja tiek pievienots Kaletra, vai jāsamazina, ja tiek pārtraukta Kaletra lietošana; tādēļ jākontrolē lamotrigīna koncentrācija plazmā, jo īpaši pirms ārstēšanas ar Kaletra, kā arī 2 nedēļu laikā pēc tās uzsākšanas un pēc pārtraukšanas, lai noskaidrotu, vai nav jāpielāgo lamotrigīna deva. <u>Pacientiem, kas jau lieto Kaletra un kam tiek uzsākta lamotrigīna lietošana:</u> nav jāpielāgo devas ieteiktās lamotrigīna devas kāpināšanas laikā.
<i>Antidepresanti un anksiolītiskie līdzekļi</i>		
Trazodons vienā devā  (Ritonavīrs, 200 mg BID)	Trazodons: AUC: ↑ 2,4 reizes  Pēc vienlaicīgas trazodona un ritonavīra lietošanas novērotas šādas blakusparādības: slikta dūša, reibonis, hipotensija un	Nav zināms, vai Kaletra kombinācija izraisa līdzīgu trazodona kopējās iedarbības pastiprināšanos. Kombinācija lietojama piesardzīgi un jāapsver mazākas trazodona devas lietošana.

	ģībonis.	
<i>Pretsēnīšu līdzekļi</i>		
Ketokonazols un itrakonazols	Ketokonazols, itrakonazols: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā.	Lielas ketokonazola un itrakonazola devas (> 200 mg/dienā) nav ieteicamas.
Vorikonazols	Vorikonazols: Var pazemināties koncentrācija.	Jāizvairās no vienlaicīgas vorikonazola un mazas devas ritonavīra (100 mg BID), kādu satur Kaletra, lietošanas, ja vien ieguvuma un riska attiecības novērtējums pacientam neattaisno vorikonazola lietošanu.
<i>Pretpodagras terapija</i>		
Kolhicīns viena deva  (Ritonavīrs 200 mg BID)	Kolhicīns: AUC: ↑ 3 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 1.8 reizes P-gp dēļ un/vai ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Kaletra un kolhicīna vienlaicīga lietošana pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta, jo var pastiprināties ar kolhicīnu saistītās nopietnās un dzīvībai bīstamās reakcijas, piemēram, neiromuskulāra toksicitāte, arī rabdomiolīze (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Ja pacienti ar normālu nieru vai aknu darbību jāārstē ar Kaletra, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt ārstēšanu ar kolhicīnu. Skatīt informāciju par kolhicīna lietošanu.
<i>Antihistamīna līdzekļi</i>		
Astemizols Terfenadīns	Var būt paaugstināta koncentrācija serumā lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra vienlaicīga lietošana ar astemizolu un terfenadīnu ir kontrindicēta, jo tādējādi var palielināties šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Pretinfekcijas līdzekļi</i>		
Fuzidīnskābe	Fuzidīnskābe: Var būt paaugstināta koncentrācija lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Dermatoloģisku indikāciju gadījumā, Kaletra vienlaicīgi lietošana ar fuzidīnskābi ir kontrindicēta, sakarā ar palielinātu ar fuzidīnskābi saistīto blakusparādību risku, īpaši rabdomiolīzes (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja lieto kaulu un locītavu infekciju gadījumā, kad no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ļoti ieteicama ir rūpīga klīniska muskulāru blakusparādību novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Pretmikobaktēriju līdzekļi</i>		
Bedahilīns	Bedahilīns:	Ar bedahilīnu saistītu

<p>(vienreizēja deva)</p> <p>(Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID, vairākas devas)</p>	<p>AUC: ↑ 22%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Ilgstoši lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, var novērot izteiktāku ietekmi uz bedahilīna koncentrāciju plazmā.</p> <p>Iespējama CYP3A4 inhibīcija lopinavīra/ritonavīra dēļ.</p>	<p>blakusparādību riska dēļ no bedahilīna un Kaletra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar Kaletra jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).</p>
<p>Delamanīds (100 mg BID)</p> <p>(lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanīds</p> <p>AUC: ↑ 22%</p> <p>DM6705 (delamanīda aktīvais metabolīts):</p> <p>AUC: ↑ 30%</p> <p>Ilgstoši lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, var novērot izteiktāku ietekmi uz DM-6705 koncentrāciju plazmā.</p>	<p>Tā kā DM-6705 iedarbība ir saistīta ar QTc intervāla pagarināšanās risku, gadījumos, kad tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar Kaletra, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).</p>
<p>Rifabutīns, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutīns (sākotnējās zāles un aktīvais 25-O-dezacetilmetabolīts):</p> <p>AUC: ↑ 5,7 reizes</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 3,5 reizes</p>	<p>Lietoju vienlaicīgi ar Kaletru, ieteicamā rifabutīna deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-trešdien-piektdien). Jānodrošina pastiprināta ar rifabutīnu saistīto blakusparādību, ieskaitot neitropēniju un uveītu, novērošana, jo paredzams ekspozīcijas pret rifabutīnu pieaugums. Pacienti, kuri nepanes 150 mg devu 3 reizes nedēļā, ieteicams rifabutīna devu samazināt līdz 150 mg divas reizes nedēļā noteiktās dienās. Jāatcerās, ka 150 mg deva divas reizes nedēļā var nesniegt optimālo ekspozīciju pret rifabutīnu, tādējādi var būt rifampicīna rezistences risks un neveiksmīga terapija. Nav nepieciešama Kaletras devas pielāgošana.</p>
<p>Rifampicīns</p>	<p>Lopinavīrs: rifampicīna izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var novērot stipru lopinavīra koncentrācijas pazemināšanos.</p>	<p>Kaletra nav ieteicams lietot vienlaikus ar rifampicīnu, jo lopinavīra koncentrācijas samazināšanās var savukārt nozīmīgi mazināt lopinavīra terapeitisko iedarbību. Kaletra 400 mg/400 mg devas pielāgošana (t. i., Kaletra 400/100 mg + ritonavīrs 300 mg) divas reizes dienā nodrošina rifampicīna CYP 3A4 inducējošās ietekmes kompensāciju. Tomēr</p>

		<p>šāda devas pielāgošana var būt saistīta ar ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos un gastrointestinālu traucējumu pastiprināšanos. Tāpēc no šādas vienlaicīgas lietošanas būtu jāizvairās, ja vien to neuzskata par noteikti nepieciešamu. Ja šādu vienlaicīgu lietošanu uzskata par absolūti nepieciešamu, palielināto Kaletra devu 400 mg/400 mg divas reizes dienā kopā ar rifampicīnu var lietot stingrā zāļu drošuma un terapeitiskā kontrolē. Kaletra deva pakāpeniski jāpalielina tikai pēc rifampicīna lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>
<i>Antipsihotiski līdzekļi</i>		
Lurazidons	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama lurazidona koncentrācijas paaugstināšanās.	Lietošana vienlaikus ar lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pimozīds	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama pimozīda koncentrācijas paaugstināšanās.	Vienlaicīga Kaletra un pimozīda lietošana ir kontrindicēta, jo tas var palielināt smagu hematoloģisku patoloģiju vai citu šī līdzekļa izraisītu smagu nevēlamu blakusparādību risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Kvetiapīns	Sakarā ar lopinavīra/ritonavīra izraisīto CYP3A inhibīciju, ir paredzams, ka kvetiapīna koncentrācija paaugstināsies.	Vienlaikus Kaletra un kvetiapīna lietošana ir kontrindicēta, jo tas var paaugstināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti.
<i>Benzodiazepīni</i>		
Midazolāms	Midazolāms iekšķīgi: AUC: ↑ 13 reizes Midazolāms parenterāli: AUC: ↑ 4 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ	Kaletra nedrīkst lietot vienlaikus ar iekšķīgi lietotu midazolāmu (skatīt 4.3. apakšpunktu), un jāievēro piesardzība, Kaletra lietojot vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu. Ja Kaletra tiek lietota vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, tas jādara intensīvās aprūpes nodaļā vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina rūpīgu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai paildzinātas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši gadījumos, kad tiek lietots vairāk par vienu midazolāma devu.
<i>Beta<sub>2</sub>-adrenoreceptoru agonists (ilgstošas darbības)</i>		
Salmeterols	Salmeterols: Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, ir	Kombinācijas rezultātā, saistībā ar salmeterolu, paaugstinās kardiovaskulāro blakusparādību



	sagaidāma koncentrācijas paaugstināšanās.	risks, tai skaitā QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauves un sīnusa tahikardija. Līdz ar to, Kaletra vienlaicīga lietošana ar salmeterolu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Felodipīns, nifedipīns un nikardipīns	Felodipīns, nifedipīns, nikardipīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ koncentrācija var paaugstināties.	Kad šīs zāles lieto vienlaikus ar Kaletra, ieteicama klīniska terapeitiskās iedarbības un blakusparādību uzraudzība.
<i>Kortikosteroīdi</i>		
Deksametazons	Lopinavīrs: Deksametazona izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Kad šīs zāles lieto vienlaikus ar Kaletra, ieteicama pretvīrusu iedarbības klīniska uzraudzība.
Inhalējams, injicējams vai intranazāli ievadāms flutikazona propionāts, budezonīds vai triamcinolons	Flutikazona propionāts 50 µg intranazāli 4 reizes dienā: Koncentrācija plazmā ↑ Kortizola līmenis ↓ 86%	Lielāku ietekmi var sagaidīt, ja flutikazona propionātu inhalē. Ziņots par sistēmiskiem kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas saņēma ritonavīru un inhalēja vai intranazāli lietoja flutikazona propionātu; to var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu un triamcinolonu. Tādējādi, vienlaicīgi lietot Kaletra un šos glikokortikoīdus nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais ieguvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jādomā par glikokortikoīda devas mazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikoīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazonu). Turklāt, pārtraucot glikokortikoīdu lietošanu, devas samazināšana būtu jāveic progresējoši ilgākā periodā.
<i>Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori</i>		
Avanafils (ritonavīrs 600 mg BID)	Avanafils: AUC: ↑ 13 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Avanafila lietošana kopā ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tadalafils	Tadalafils : AUC: ↑ 2 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	<u>Plaušu arteriālas hipertensijas ārstēšanai:</u> Kaletra vienlaicīga lietošana ar sildenafilu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Kaletra vienlaicīga lietošana ar tadalafilu nav ieteicama. <u>Erektīlas disfunkcijas ārstēšanai:</u> Īpaša uzmanība jāpievērš gadījumos, kad pacientiem, kuri lieto Kaletra, tiek parakstīts sildenafilu vai tadalafils – pastiprināti jākontrolē, vai nerodas blakusparādības, tai skaitā hipotensijas, ģīboņa, redzes pārmaiņu un paildzinātas erekcijas, pastiprināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot kopā ar Kaletra, sildenafilu devas nekādā gadījumā nedrīkst pārsniegt 25 mg 48 stundās un tadalafila samazinātās devās, kas nepārsniedz 10 mg tadalafila ik pēc 72 stundām.
Sildenafilis	Sildenafilis: AUC: ↑ 11 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	
Vardenafils	Vardenafils: AUC: ↑ 49 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Vardenafila lietošana kopā ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Melnā rudzu grauda alkaloīdi</i>		
Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra un melnā rudzu grauda alkaloīdu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tai skaitā asinsvadu spazmas un išēmiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi</i>		
Cisaprīds	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra un cisaprīda vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tā var palielināt šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>HCV tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi</i>		
Elbasvīrs/grazoprevīrs (50/200 mg QD)	Elbasvīrs: AUC: ↑ 2,71 reize C <sub>max</sub> : ↑ 1,87 reizes C <sub>24</sub> : ↑ 3,58 reizes  Grazoprevīrs: AUC: ↑ 11,86 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 6,31 reize C <sub>24</sub> : ↑ 20,70 reizes  (mehānismu kombinācija, ieskaitot CYP3A inhibīciju)  Lopinavīrs: ↔	Elbasvīra/grazoprevīra vienlaicīga lietošana ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Glekaprevīrs/ pibrentasvīrs	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B inhibīcijas dēļ.	Glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana ar Kaletra nav ieteicama palielināta ALAT līmeņa paaugstināšanās riska dēļ, kas saistīts ar paaugstinātu glekaprevīra iedarbību.
Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ ritonavīrs+ dasabuvīrs  (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)  Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID	Ombitasvīrs: ↔  Paritaprevīrs: AUC: ↑ 2,17 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 2,04 reizes C <sub>trough</sub> : ↑ 2,36 reizes  (CYP3A/izplūdes transportvielu inhibīcija)  Dasabuvīrs: ↔  Lopinavīrs: ↔	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.  Lopinavīrs/ritonavīrs 800/200 mg QD tika lietots kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar dasabuvīru vai bez tā. Ietekme uz DAA un lopinavīru bija līdzīga tai, ko novēroja, kad tika lietots lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ ritonavīrs  (25/150/100 mg QD)  Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID	Ombitasvīrs: ↔  Paritaprevīrs: AUC: ↑ 6,10 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 4,76 reizes C <sub>trough</sub> : ↑ 12,33 reizes  (CYP3A/izplūdes transportvielu inhibīcija)  Lopinavīrs: ↔	
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs	Sofosbuvīra, velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B 1/3 inhibīcijas dēļ. Tomēr tikai voksilaprevīra iedarbības palielināšanās ir klīniski nozīmīga.	Kaletra un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<i>HCV proteāzes inhibitori</i>		
Simeprevīrs 200 mg vienreiz dienā (ritonavīrs 100 mg BID)	Simeprevīrs: AUC: ↑ 7.2-reizes C <sub>max</sub> : ↑ 4.7- reizes C <sub>min</sub> : ↑ 14.4- reizes	Kaletra un simeprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama
<i>Ārstniecības augu preparāti</i>		
Divšķautņu asinszāle ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavīrs: Ārstniecības auga divšķautņu asinszāles preparāta izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Divšķautņu asinszāli saturošus ārstniecības augu preparātus nedrīkst kombinēt ar lopinavīru un ritonavīru. Ja pacients jau lieto divšķautņu asinszāles preparātus, to lietošana jāpārtrauc un, ja iespējams, jāpārbauda vīrusu līmenis. Pārtraucot divšķautņu asinszāles preparātu lietošanu, lopinavīra un ritonavīra līmenis var palielināties. Var būt jāpielāgo Kaletra deva.

		Inducējošā iedarbība var saglabāties vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar divšķautņu asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tāpēc Kaletra droši var sākt lietot divas nedēļas pēc asinszāles lietošanas pārtraukšanas.
<i>Imūnsupresanti</i>		
Ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns) un takrolīms	Ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns), takrolīms: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var palielināties koncentrācija.	Ieteicama biežāka terapeitiskās koncentrācijas kontrole, līdz šo zāļu līmenis plazmā nav stabilizējies.
<i>Lipīdu līmeni pazeminošie līdzekļi</i>		
Lovastatīns un simvastatīns	Lovastatīns, simvastatīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ ir stipri paaugstināta koncentrācija plazmā.	Tā kā palielināta HMG-CoA reductāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, tostarp rābdomiolīzi, šo līdzekļu lietošana kombinācijā ar Kaletra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi</i>		
Lomitapīds	CYP3A4 inhibitori pastiprina lomitapīda darbību, turklāt spēcīgi inhibitori darbību pastiprina apmēram 27 reizes. Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, tiek paredzēts, ka paaugstināsies lomitapīda koncentrācija.	Kaletra vienlaicīga lietošana ar lomitapīdu ir kontrindicēta (skatīt informāciju par lomitapīda ordinēšanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Atorvastatīns	Atorvastatīns: AUC: ↑ 5,9 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Kaletra kombinācijā ar atorvastatīnu nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par noteikti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva rūpīgā medicīniskā uzraudzībā (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Rosuvastatīns, 20 mg QD	Rosuvastatīns: AUC: ↑ 2 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 5 reizes Kaut arī rosuvastatīnu niecīgi metabolizē CYP3A4, tā koncentrācija plazmā paaugstinājās. Šīs mijiedarbības mehānisms varētu būt transporta proteīnu inhibīcijas sekas.	Kaletra lietojot vienlaikus ar rosuvastatīnu, jāievēro piesardzība un jāapsver devu samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fluvastatīns vai pravastatīns	Fluvastatīns, pravastatīns: Klīniski būtiska mijiedarbība nav paredzama. Pravastatīns netiek metabolizēts ar CYP450. Fluvastatīns daļēji tiek metabolizēts ar CYP2C9.	Ja ārstēšana ar HMG-CoA reductāzes inhibitoru ir indicēta, iesaka lietot fluvastatīnu vai pravastatīnu.
<i>Opioidi</i>		

Buprenorfīns, 16 mg QD	Buprenorfīns: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Metadons	Metadons: ↓	Ieteicams kontrolēt metadona koncentrāciju plazmā.
<i>Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi</i>		
Etinilestradiols	Etinilestradiols: ↓	Vienlaicīgas Kaletra un etinilestradiolu saturošu pretapaugļošanās līdzekļu (neatkarīgi no pretapaugļošanās līdzekļa zāļu formas, piemēram, perorālas vai plākstera) lietošanas gadījumā jāizmanto papildu kontracepcijas metode.
<i>Palīglikzēkļi smēķēšanas atmešanai</i>		
Bupropions	Bupropions un tā aktīvais metabolīts hidroksibupropions: AUC un C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Šo ietekmi varētu izraisīt bupropiona metabolisma indukcija.	Ja Kaletra un bupropiona vienlaicīga lietošana ir absolūti nepieciešama, tas jāveic stingrā bupropiona klīniskās efektivitātes uzraudzībā, nepārsniedzot ieteikto devu, neņemot vērā novēroto indukciju.
<i>Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija</i>		
Levotiroksīns	Ir ziņots par pēcreģistrācijas gadījumiem, kas liecina par potenciālu mijiedarbību starp ritonavīru saturošiem līdzekļiem un levotiroksīnu.	Pacientiem, kas ārstēti ar levotiroksīnu, vismaz pirmo mēnesi pēc lopinavīra/ritonavīra terapijas uzsākšanas un/vai beigšanas jākontrolē tiroīdstimulējošais hormons (TSH).
<i>Vazodilatējoši līdzekļi:</i>		
Bosentāns	Lopinavīrs - ritonavīrs: Var samazināties lopinavīra/ritonavīra koncentrācija plazmā, bosentāna izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.  Bosentāns: AUC: ↑ 5 reizes C <sub>max</sub> : ↑ 6 reizes Sākotnējais bosentāna C <sub>min</sub> : ↑ apmēram 48 reizes. Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 indukcijas dēļ.	Lietojot Kaletra kopā ar bosentānu, jāievēro piesardzība. Ja Kaletra lieto vienlaikus ar bosentānu, jākontrolē HIV terapijas efektivitāte un pacientiem rūpīgi jānovēro bosentāna toksicitāte, īpaši vienlaicīgas lietošanas pirmajā nedēļā.
Riociguats	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Riociguata lietošana vienlaikus ar Kaletra nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un riociguata ZA).
<i>Citas zāles</i>		
Ņemot vērā zināmo metabolisma raksturojumu, klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama starp Kaletra un dapsonu, trimetoprimu/sulfametoksazolu, azitromicīnu vai flukonazolu.		

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Parasti, pieņemot lēmumu lietot pretretrovīrusu līdzekļus HIV infekcijas ārstēšanai grūtniecēm un tādējādi mazināt HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajiem, uzskata, ka būtu jāņem vērā dzīvnieku dati, kā arī klīniskā pieredze grūtniecēm, lai raksturotu drošumu auglim.

Vairāk nekā 3000 sievietēm tika izvērtēta lopinavīra/ritonavīra darbība grūtniecības laikā, tai skaitā vairāk nekā 1000 pirmā trimestra laikā.

Pēcreģistrācijas uzraudzībā, izmantojot pretretrovīrusu grūtniecības reģistru, kas izveidots kopš 1989. gada janvāra, vairāk nekā 1000 sievietēm, kuras tika pakļautas iedarbībai pirmā trimestra laikā, netika ziņots par ar Kaletra saistītās iedarbības palielinātu iedzimto defektu risku. Iedzimto defektu izplatība, pēc pakļaušanas iedarbībai ar lopinavīru jebkurā trimestrī, ir salīdzināma ar izplatību, kāda ir novērota vispārējā populācijā. Nav novēroti iedzimto defektu veidi, kas norādītu uz kopīgu etioloģiju. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reprodūktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz iepriekš minētajiem datiem, maz ticams, ka cilvēkiem ir iespējams malformāciju risks. Lopinavīru, ja nepieciešams, drīkst lietot grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Pētījumos ar žurkām konstatēja, ka lopinavīrs izdalās pienā. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā cilvēkam. Parasti uzskata, lai izvairītos no HIV transmisijas, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot savus bērnus ar krūti.

##### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda ietekmi uz fertilitāti. Dati par lopinavīra/ritonavīra ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Kaletra ir bijuši ziņojumi par sliktu dūšu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### a. Drošuma profila kopsavilkums

Kaletra drošums ir pētīts II-IV fāzes klīniskos pētījumos vairāk nekā 2600 pacientiem, no kuriem vairāk nekā 700 pacienti saņēma 800/200 mg devu (pa 6 kapsulām vai pa 4 tabletēm) reizi dienā. Dažos pētījumos, kopā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI), Kaletra lietoja kombinācijā ar efavirenzu vai nevirapīnu.

Klīniskajos pētījumos visbiežāk ar Kaletra terapiju saistītās blakusparādības bija caureja, slikta dūša, vemšana, hipertrigliceridēmija un hiperholesterinēmija. Lietojot Kaletra reizi dienā, caurejas risks var būt lielāks. Terapijas sākumā var attīstīties caureja, slikta dūša un vemšana, bet vēlāk hipertrigliceridēmija un hiperholesterinēmija. II-IV fāzes pētījumos, ārstēšanas izraisīto blakusparādību dēļ, priekšlaicīgi no pētījuma izstājās 7 % pacientu.

Svarīgi atzīmēt, ka pacientiem, kuri saņem Kaletra, ziņots par pankreatīta gadījumiem, tostarp pacientiem, kuriem radās hipertrigliceridēmija. Turklāt retos gadījumos Kaletra terapijas laikā ziņots par PR intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### b. Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

*Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem un bērniem klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā:*

Sekojoši notikumi tika atzīti par blakusparādībām. Biežuma kategorija ietver visas ziņotās vidēji smagās un smagās blakusparādības, neņemot vērā individuālo cēloņsakarību novērtējumu. Blakusparādības ir norādītas pa orgānu sistēmu grupām. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<b>Nevēlamās blakusparādības pieaugušiem pacientiem klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā</b>		
<b>Orgānu sistēmas grupa</b>	<b>Sastopamības biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas
	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcijas, ādas infekcijas, ieskaitot celulītu, folikulītu un furunkulus
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, leukopēnija, neitropēnija, limfadenopātija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība, tai skaitā nātrene un angioneirotiskā tūska
	Retāk	Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Hipogonādisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Glikozes traucējumi asinīs, tai skaitā cukura diabēts, hipertrigliceridēmija, hiperholesterinēmija, samazināts svars, samazināta apetīte
	Retāk	Palielināts svars, palielināta apetīte
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme
	Retāk	Patoloģiski sapņi, samazināts libido
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes (tai skaitā migrēna), neiropātija (tai skaitā perifēra neiropātija), reibonis, bezmiegs
	Retāk	Cerebrovaskulāri notikumi, krampji, disgeizija, ageizija, trīce
Acu bojājumi	Retāk	Redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Ateroskleroze, piemēram, miokarda infarkts, atrioventrikulāra blokāde, trikuspidālās vārstules nepietiekamība,
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
	Retāk	Dziļo vēnu tromboze

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša
	Bieži	Pankreatīts <sup>1</sup> , vemšana, gastroezofageālā refluksa slimība, gastroenterīts un kolīts, sāpes vēderā (augšdaļā un lejasdaļā), vēdera uzpūšanās, dispepsija, hemoroīdi, meteorisms
	Retāk	Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta, tai skaitā kuņģa-zarnu trakta čūla, duodenīts, gastrīts un rektāla asiņošana, stomatīts un čūlas mutē, izkārnījumu nesaturēšana, aizcietējumi, sausa mute
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatīts, tai skaitā ASAT, ALAT un GGT palielinājums
	Retāk	Dzelte, aknu steatoze, hepatomegālija, holangīts, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, tai skaitā makulopapulāri izsitumi, dermatīts/izsitumi, tai skaitā ekzēma un seborejisks dermatīts, nakts svīšana, nieze
	Retāk	Alopēcija, kapilarīts, vaskulīts
	Reti	Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija, sāpes skeleta muskulatūrā, tai skaitā artralģija un muguras sāpes, muskuļu traucējumi, piemēram, vājums un spazmas
	Retāk	Rabdomiolīze, osteonekroze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Kreatinīna klīrensa pazemināšanās, nefrīts, hematūrija
	Nav zināmi	Nefrolitiāze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Erektīlā disfunkcija, menstruālie traucējumi, amenoreja, menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums, ieskaitot astēniju

<sup>1</sup>Skatīt 4.4. apakšpunktu: Pankreatīts un lipīdi

### c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pacientiem, kuri saņēma ritonavīru un inhalācijas vai intranazālā veidā flutikazona propionātu, tika ziņots par Kušinga sindromu; tas var atgadīties arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A starpniecību, t.i., budesonīds (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Saistībā ar proteāzes inhibitoriem, īpaši kombinācijā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem, tika ziņots par paaugstinātu kreatinīnfosfokināzi (KFK), mialģiju, miozītu un, retos gadījumos rabdomiolīzi.

### Vielmaiņas parametri

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).



HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu laikā, kad tiek uzsākta kombinēta pretretrovīrusu terapija (*CART*), var palielināties iekaisuma reakcijas līdz asimptomātiskām vai reziduālām oportunistiskām infekcijām. Imūnsistēmai reaktivējoties, ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispār zināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai ilgtermiņa iedarbības kombinētu pretretrovīrusu terapiju (*CART*) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tās rašanās biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### d. Pediātriskā populācija

2 gadus veciem un vecākiem bērniem drošuma profila raksturojums ir līdzīgs kā pieaugušajiem (skatīt tabulu b apakšpunktā).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju\*.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pašlaik pieredze par akūtu Kaletra pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota.

Suņiem novēroja šādas klīniski nelabvēlīgas pazīmes: siekalošanās, vemšana un caureja/patoloģiskas izkārnījumu pārmaiņas. Pelēm, žurkām vai suņiem novērotās toksiskuma pazīmes ir samazināta aktivitāte, ataksija, novājēšana, dehidratācija un trīce.

Kaletra pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Kaletra pārdozēšanas ārstēšanai jāizmanto vispārējie uzturošie pasākumi, to vidū dzīvībai svarīgo funkciju kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Ja nepieciešams, neuzsūkušos aktīvo vielu var izvadīt ar vemšanu vai kuņģa skalošanu. Lai izvadītu neuzsūkušos aktīvo vielu, var izmantot arī aktivēto ogli. Tā kā Kaletra plaši saistās ar olbaltumvielām, ar dialīzi nevar izvadīt nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinēti līdzekļi, ATĶ kods: J05AR10.

#### Darbības mehānisms

Lopinavīrs nodrošina Kaletra pretvīrusu iedarbību. Lopinavīrs ir HIV-1 un HIV-2 proteāzes inhibitors. HIV proteāzes inhibēšana novērš *gag-pol* poliproteīnu šķelšanu, tādējādi veidojas nenobrieduši, neinfekciozi vīrusi.

#### Ietekme uz elektrokardiogrammu

QTcF intervāls tika vērtēts randomizētā, placebo un aktīvas vielas (moksifloksacīns 400 mg reizi dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 39 veseliem pieaugušajiem, 12 stundu laikā 3. dienā veicot 10 mērījumus. Maksimālā vidējā (95% augšējā ticamības robeža) QTcF atšķirība no placebo bija 3,6 (6,3) un 13,1 (15,8), LPV/r lietojot attiecīgi 400/100 mg divas reizes dienā un supratherapeitisku devu – 800/200 mg divas reizes dienā. Lielas lopinavīra/ritonavīra devas (attiecīgi 800/200 mg divas reizes dienā) izraisīta QRS intervāla pagarināšanās no 6 ms līdz 9,5 ms veicina QT pagarināšanos. Abu ārstēšanas shēmu lietošana 3. dienā izraisīja kopējo iedarbību, kas bija aptuveni 1,5 un 3 reizes lielāka nekā tā, kas novērota līdzsvara koncentrācijā, lietojot ieteikto LPV/r devu reizi vai divas reizes dienā.

Nevienam no subjektiem QTcF nepalielinājās  $\geq 60$  ms, salīdzinot ar sākumstāvokli, un QTcF intervāls nepārsniedza potenciāli klīniski nozīmīgo 500 ms sliekšni.

Šajā pašā pētījumā subjektiem, kuri saņēma lopinavīru/ritonavīru, 3. dienā novēroja arī mērenu PR intervāla pagarināšanos. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējās izmaiņas PR intervālā svārstījās no 11,6 ms līdz 24,4 ms 12 stundu intervālā pēc devas ieņemšanas. Maksimālais PR intervāls bija 286 ms, un 2. vai 3. pakāpes sirds blokāde netika novērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

*In vitro* lopinavīra pretvīrusu aktivitāti pret laboratoriskiem un klīniskiem HIV celmiem pētīja attiecīgi akūti inficētās limfoblastisku šūnu līnijās un perifērisko asiņu limfocītos. Ārpus cilvēka seruma lopinavīra vidējā  $IK_{50}$  pret pieciem dažādiem HIV-1 laboratoriskiem celmiem bija 19 nM. Bez cilvēka seruma un ar 50% cilvēka seruma lopinavīra vidējā  $IK_{50}$  pret HIV-1<sub>IIIB</sub> MT4 šūnās bija attiecīgi 17 nM un 102 nM. Bez cilvēka seruma lopinavīra vidējā  $IK_{50}$  bija 6,5 nM pret vairākiem klīniski izolētiem HIV-1.

#### Rezistence

##### *In vitro* izlases rezistence

*In vitro* tika radīti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret lopinavīru. *In vitro* HIV-1 apstrādāja ar lopinavīru un ar lopinavīru + ritonavīru koncentrācijā, kas atbilst koncentrācijai plazmā, lietojot Kaletra. Šādi apstrādātu vīrusu genotipiska un fenotipiska analīze liecina, ka ritonavīra klātbūtne šādās koncentrācijās būtiski neietekmē pret lopinavīru rezistentu vīrusu veidošanos.

Kopumā *in vitro* veiktā lopinavīra un citu proteāzes inhibitoru krustotās rezistences fenotipiskā raksturošana liecina, ka samazināta jutība pret lopinavīru stingri korelē ar samazinātu jutību pret ritonavīru un indinavīru, bet stingri nekorelē ar samazinātu jutību pret amprenavīru, sahinavīru un nelfinavīru.

##### *Rezistences analīze ar ARV līdzekļiem iepriekš neārstētiem pacientiem*

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu skaitu analizētu izolātu iepriekš neārstētiem pacientiem, bez būtiskas proteāžu inhibitoru rezistences sākumposmā, rezistence pret lopinavīra selekciju netika novērota. Detalizētāku klīnisko pētījumu aprakstu skatīt tālāk.

##### *Rezistences analīze ar PI iepriekš ārstētiem pacientiem*

Rezistences pret lopinavīru selekcija pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga iepriekšējā ārstēšana ar proteāzes inhibitoru, tika raksturota, analizējot gareniskos izolātus no 19 ar proteāzes inhibitoru iepriekš ārstētiem subjektiem divos II fāzes un vienā III fāzes pētījumā. Šiem pacientiem bija konstatēta vai nu nepilnīga vīrusu supresija, vai vīrusu recidīvs pēc sākotnējas atbildreakcijas uz Kaletra terapiju un bija uzskatāma *in vitro* rezistences palielināšanās starp sākotnējo stāvokli un vīrusu recidīvu (noteikta kā jaunu mutāciju parādīšanās vai divkārtīga fenotipiskās jutības pret lopinavīru izmaiņa). Rezistences palielināšanās biežāk tika novērota subjektiem, no kuriem iegūtie sākotnējie izolāti saturēja vairākas proteāzes inhibitoru izraisītas mutācijas, bet vienlaikus bija < 40 reižu mazāk jutīgi pret lopinavīru. Biežāk radušās mutācijas bija V82A, I54V un M46I. Tika novērotas arī mutācijas L33F, I50V un V32I apvienojumā ar I47V/A. Šajos 19 izolātos tika novērots  $IK_{50}$  pieaugums 4,3 reizes salīdzinājumā ar sākotnējiem izolātiem (no 6,2 līdz 43 reizēm salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu).

Fenotipiski samazinātas jutības pret lopinavīru genotipiska korelācija bija vīrusiem, kas bijuši pakļauti citu proteāzes inhibitoru iedarbībai. *In vitro* novērtēja lopinavīra pretvīrusu aktivitāti pret 112 klīniskiem izolātiem, kas ņemti no pacientiem, kuriem ārstēšana ar vienu vai vairākiem proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga. Šai pārbaudē tālāk minētās HIV proteāzes mutācijas tika saistītas ar samazinātu *in vitro* jutību pret lopinavīru: L10F/I/R/V, K20M/R, L241, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V un L90M. Lopinavīra  $EK_{50}$  mediāna pret izolātiem ar 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 un 8 – 10 mutācijām iepriekš minētās aminoskābju pozīcijās bija attiecīgi 0,8; 2,7; 13,5 un 44,0 reizes augstāka nekā  $EK_{50}$  pret dabiska tipa HIV. 16 vīrusiem, kam jutība mainījās > 20 reizes, visiem bija mutācijas 10., 54., 63. plus 82. un/vai 84. pozīcijā. Turklāt tiem bija trīs (mediāna) mutācijas 20., 24., 46., 53., 71. un 90. aminoskābju pozīcijā. Papildus iepriekš aprakstītajām

mutācijām, recidivējošo vīrusu izolātos ar proteāzes inhibitoriem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņēma Kaletra terapiju, tika novērotas V32I un I47A mutācijas ar samazinātu jutību pret lopinavīru un recidivējošo vīrusu izolātos ar samazinātu lopinavīra jutību, kas iegūti no Kaletra terapiju saņemošiem pacientiem, tika novērotas I47A un L76V mutācijas.

Secinājumi par noteiktu mutāciju vai mutāciju formu nozīmi var mainīties, iegūstot papildu datus, un ieteicams vienmēr pārbaudīt spēkā esošās interpretēšanas sistēmas, analizējot rezistences testa rezultātus.

*Kaletra pretvīrusu aktivitāte pacientiem, kuriem ārstēšana ar proteāzes inhibitoru bijusi neveiksmīga*  
Samazinātas *in vitro* jutības pret lopinavīru klīnisko nozīmi pētīja, nosakot virusoloģisko atbildreakciju pret Kaletra terapiju, ņemot vērā vīrusa sākotnējo genotipu un fenotipu, 56 pacientiem, kuriem iepriekš ārstēšana ar vairākiem proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga. Lopinavīra  $EK_{50}$  pret 56 sākotnējiem vīrusu izolātiem bija 0,6 – 96 reizes augstāka nekā  $EK_{50}$  pret dabiska tipa HIV. Pēc 48 ārstēšanas nedēļām ar Kaletra, efavirenzu un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem HIV RNS līmeni plazmā  $\leq 400$  kopijas/ml novēroja 93% (25/27), 73% (11/15) un 25% (2/8) pacientu, kuriem sākotnēji bija attiecīgi  $< 10$  reizes, 10 līdz 40 reizes un  $> 40$  reizes samazināta jutība pret lopinavīru. Turklāt virusoloģisku atbildreakciju novēroja 91% (21/23), 71% (15/21) un 33% (2/6) pacientu ar 0 - 5, 6 - 7 un 8 - 10 HIV proteāzes mutācijām, kas saistītas ar samazinātu *in vitro* jutību pret lopinavīru. Tā kā šie pacienti iepriekš nebija lietojuši ne Kaletra, ne efavirenzu, atbildreakcija daļēji var būt saistīta ar efavirenza pretvīrusu iedarbību, īpaši pacientiem, kuriem ir pret lopinavīru izteikti rezistenti vīrusi. Pētījumā nav iekļauta pacientu kontrolgrupa, kuri nesaņēma Kaletra.

#### Krustotā rezistence

Citu proteāzes inhibitoru aktivitāte pret izolātiem ar pastiprinātu rezistenci pret lopinavīru, kas radusies pēc Kaletra terapijas ar proteāzes inhibitoriem jau iepriekš ārstētiem pacientiem: krustotās rezistences esamība pret citiem proteāzes inhibitoriem tika analizēta trijos II fāzes un vienā III fāzes pētījumā par Kaletra lietošanu ar proteāzes inhibitoriem iepriekš ārstētu pacientu 18 recidivējošu vīrusu izolātos, kam bija uzskatāma rezistences izveidošanās pret lopinavīru. Lopinavīra  $IK_{50}$  mediānā palielināšanās pret šiem 18 izolātiem sākotnēji un pēc vīrusu recidīva bija attiecīgi 6,9 un 63 reizes salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu. Kopumā recidivējošo vīrusu izolāti vai nu saglabāja (ja sākotnēji piemita krustotā rezistence), vai izstrādāja nozīmīgu krustoto rezistenci pret indinavīru, sahinavīru un atazanavīru. Tika konstatēta neliela amprenavīra aktivitātes samazināšanās pret sākotnējiem un recidivējošiem vīrusu izolātiem ar mediāno tā  $IK_{50}$  palielināšanos attiecīgi no 3,7 līdz 8 reizēm. Izolāti saglabāja jutību pret tipranavīru ar mediāno tā  $IK_{50}$  palielināšanos pret sākotnējiem un recidivējošiem vīrusu izolātiem attiecīgi 1,9 un 1,8 reizes salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu. Papildu informāciju par tipranavīra lietošanu, tostarp par genotipiskajiem atbildreakcijas priekšvēstnešiem pret lopinavīru rezistentas HIV-1 infekcijas ārstēšanā, lūdzu, skatīt Aptivus zāļu aprakstu.

#### Klīniskie rezultāti

Kaletra ietekme (kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem) uz bioloģiskiem marķieriem (HIV RNS līmeni plazmā un  $CD_4 + T$  šūnu skaitu) pētīta 48 līdz 360 nedēļu kontrolētos pētījumos ar Kaletra.

#### *Lietošana pieaugušajiem*

Pacienti, kuriem iepriekš nav veikta pretretrovīrusu terapija

M98-863 bija randomizēts, dubultmaskēts pētījums ar 653 iepriekš pretretrovīrusu terapiju nesaņēmušiem pacientiem Kaletra (400/100 mg divas reizes dienā) pētīšanai, salīdzinot ar nelfinavīru (750 mg 3 reizes dienā) plus stavudīnu un lamivudīnu. Vidējais sākotnējais  $CD_4 + T$  šūnu skaits bija 259 šūnas/mm<sup>3</sup> (robežās: 2 līdz 949 šūnas/mm<sup>3</sup>) un vidējais sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā bija 4,9 log<sub>10</sub> kopijas/ml (2,6 līdz 6,8 log<sub>10</sub> kopijas/ml).

1. tabula

Galarezultāti 48. nedēļā: Pētījums M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavīrs (N=327)
HIV RNS < 400 kopijas/ml*	75%	63%
HIV RNS < 50 kopijas/ml*†	67%	52%
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaits (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	207	195

\* *intent to treat* analīze, kur pacientiem, par kuriem nav datu, viroloģisko terapiju uzskata par neveiksmīgu.

†  $p < 0,001$

Sākot no 24. terapijas nedēļas līdz pat 96. nedēļai 113 ar nelfinavīru ārstētiem pacientiem un 74 ar lopinavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem bija HIV RNS virs 400 kopijas/ml. No tiem, 96 ar nelfinavīru ārstētiem pacientiem un 51 ar lopinavīru/ritonavīru ārstētam pacientam varētu paplašināt rezistences testēšanu. Rezistence pret nelfinavīru nozīmē, ka pašreizējais apstākļos proteāzē notiek D30N vai L90M mutācijas, kas tika novērotas 41/96 (43%) pacientu. Rezistence pret lopinavīru, nozīmē, ka pašreizējais apstākļos proteāzē notiek jebkāda primāra vai aktīva vietas mutācija (skatīt iepriekš), kas tika novērota 0/51 (0%) pacientu. Fenotipiskā analīze pierādīja, ka pret lopinavīru nav rezistences.

M05-730 pētījums bija randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums, kurā ārstēšana ar Kaletra 800/200 mg reizi dienā kopā ar tenofovīra DF un emtricitabīnu tika salīdzināta ar Kaletra 400/100 mg divas reizes dienā kopā ar tenofovīra DF un emtricitabīnu 664 iepriekš ar pretretrovīrusu līdzekļiem neārstētiem pacientiem. Ņemot vērā farmakokinētisko mijiedarbību starp Kaletra un tenofovīru (skatīt apakšpunktu 4.5), šī pētījuma rezultātus nevar tieši ekstrapolēt, kad kopā ar Kaletra tiek lietotas citas pamata shēmas. Pacienti tika nejaušināti iedalīti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Kaletra 800/200 mg reizi dienā ( $n = 333$ ), vai Kaletra 400/100 mg divas reizes dienā ( $n = 331$ ). Turpmākā stratifikācija katrā grupā bija 1:1 (tabletes pret mīkstajām kapsulām). Pacienti deva vai nu tablešu, vai mīksto kapsulu zāļu formu 8 nedēļas, pēc tam atlikušo pētījuma laiku visiem pacientiem deva tablešu zāļu formu reizi dienā vai divas reizes dienā. Pacienti deva emtricitabīnu 200 mg reizi dienā un tenofovīra DF 300 mg reizi dienā (atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila). Protokolā noteikto, ka lietošana reizi dienā nav mazvērtīgāka par lietošanu divas reizes dienā, pierādīja, ja apakšējā 95% ticamības intervāla robežā subjektu ar atbildes reakciju proporcijas atšķirībai (reizi dienā mīnus divas reizes dienā) izslēdza -12% 48. nedēļā. Vidējais iekļauto pacientu vecums bija 39 gadi (robežas: 19 – 71); 75% bija baltās rases pārstāvji un 78% bija vīrieši. Vidējais sākotnējais CD<sub>4</sub>+ T šūnu skaits bija 216 šūnas/mm<sup>3</sup> (robežas: 20 – 775 šūnas/mm<sup>3</sup>) un vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija 5,0 log<sub>10</sub> kopijas/ml (robežas: 1,7 – 7,0 log<sub>10</sub> kopijas/ml).

2. tabula

Virusoloģiskā pētījuma subjektu atbildes reakcija 48. nedēļā un 96. nedēļā						
	48. nedēļa			96. nedēļa		
	<b>Reizi dienā</b>	<b>Divas reizes dienā</b>	<b>Atšķirība [95% TI]</b>	<b>Reizi dienā</b>	<b>Divas reizes dienā</b>	<b>Atšķirība [95% TI]</b>
NC= Neveiksme	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]
Novērotie dati	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]
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	186	198		238	254	

96 nedēļu laikā bija pieejami genotipiskās rezistences testu rezultāti no terapijas grupas, kurā 25 pacienti lietoja zāles vienu reizi dienā un terapijas grupas, kurā 26 pacienti lietoja zāles divas reizes dienā, un kuriem bija nepilna virusoloģiskās atbildes reakcija. Pacientu terapijas grupā, kurā zāles lietoja vienu reizi dienā, neviens pacients neuzrādīja rezistenci pret lopinavīru, un terapijas grupā, kurā zāles lietoja divas reizes dienā, viens pacients, kuram bija izteikta rezistence pret proteāzes inhibitoriem sākumposmā, pētījumā uzrādīja papildus rezistenci pret lopinavīru.

Ilgstoša virusoloģiskas atbildes reakcija pret Kaletra (kombinācijā ar nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem) novērota arī nelielā II fāzes pētījumā (M97-720) 360 ārstēšanas nedēļu laikā. Pētījumā sākotnēji ar Kaletra tika ārstēti simts pacientu (no tiem 51 pacients saņēma 400/100 mg devu divas reizes dienā, un 49 pacienti saņēma vai nu 200/100 mg devu divas reizes dienā, vai 400/200 mg devu divas reizes dienā). Visi pacienti starp 48. un 72. nedēļu pārgāja uz atklātu 400/100 mg Kaletra devu lietošanu divas reizes dienā. Pētījumu pārtrauca trīsdesmit deviņi pacienti (39%), no tiem 16 (16%) blakusparādību dēļ, tai skaitā viens gadījums bija saistīts ar nāvi. Pētījumu pabeidza 61 pacients (35 pacienti saņēma ieteikto 400/100 mg devu divas reizes dienā visā pētījuma laikā).

3. tabula

Galarezultāti 360. nedēļā: Pētījums M97-720	
	<b>Kaletra (N=100)</b>
HIV RNS < 400 kopijas/ml	61%
HIV RNS < 50 kopijas/ml	59%
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	501

360 ārstēšanas nedēļu laikā, 19 no 28 pacientiem ar apstiprinātu HIV RNS virs 400 kopijas/ml, sekmīgi tika veikta vīrusu izolātu genotipa analīze un netika atklāta primāra vai aktīva vietas mutācija proteāzē (aminoskābes pozīcijā 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 un 90) vai proteāzes inhibitoru fenotipiska rezistence.

Pacienti, kuriem iepriekš veikta pretretrovīrusu terapija

M06-802 bija randomizēts, atklāts pētījums, kas salīdzināja lopinavīra/ritonavīra tablešu dozēšanu reizi dienā un divas reizes dienā drošumu, panesamību un pretvīrusu aktivitāti 599 cilvēkiem ar nosakāmu virālo slodzi laikā, kad tiek saņemta viņu pašreizējā pretvīrusu terapija. Pacienti iepriekš nevarēja būt saņēmuši lopinavīra/ritonavīra terapiju. Viņi tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu 800/200 mg lopinavīra/ritonavīra reizi dienā (n = 300), vai lopinavīra/ritonavīra 400/100 mg divas reizes dienā (n = 299). Pacientiem, pēc pētnieku izvēles, tika nozīmēti vismaz divi nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori. Pētījumā iekļautajai populācijai bija vidēji izteikta PI pieredze, vairāk nekā puse pacientu nekad iepriekš nebija saņēmusi PI, un, apmēram 80% pacientu uzrādīja vīrusa īpašības ar mazāk nekā 3 PI mutācijām. Vidējais iekļauto pacientu vecums bija 41 gadi (robežās no 21 līdz 73); 51% bija baltās rases un 66% bija vīrieši. Vidējais sākumstāvokļa CD<sub>4</sub>+ T šūnu skaits bija 254 šūnas/mm<sup>3</sup> (robežās no 4 līdz 952 šūnas/mm<sup>3</sup>) un vidējā sākumsāvoķļa plazmas HIV-1 RNS bija 4,3 log<sub>10</sub> kopijas/ml (robežās no 1,7 līdz 6,6 log<sub>10</sub> kopijas/ml). Apmēram 85% pacientu virālā slodze bija < 100000 kopijām/ml.

4. tabula

<b>802 pētījuma viroloģiskā pētījuma subjektu atbildes reakcija 48. nedēļā</b>			
	<b>Reizi dienā</b>	<b>Divas reizes dienā</b>	<b>Atšķirība [95% TI]</b>
NC= Neveiksme	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Novērotie dati	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaita (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	135	122	

48. nedēļas laikā bija pieejami genotipiskās rezistences testu rezultāti no 75 pacientiem vienreiz dienā grupas un 75 pacientiem divas reizes dienā grupas, kuriem bija nepilna virusoloģiskās atbildes reakcija. No viereiz dienā grupas 6/75 (8%) pacientu, tāpat kā no divas reizes dienā grupas 12/77 (16%) pacientu uzrādīja jaunu primāru proteāzes inhibitoru mutāciju (kodoniem 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90).

#### *Pediatriskā populācija*

M98-940 bija atklāts pētījums, kurā Kaletra šķidrā zāļu forma pētīta 100 bērniem, kuri iepriekš nebija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (44%) un kuri iepriekš bija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (56%). Visi pacienti nebija ārstēti ar nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma vai nu 230 mg lopinavīra/57,5 mg ritonavīra uz m<sup>2</sup>, vai 300 mg lopinavīra/75 mg ritonavīra uz m<sup>2</sup>. Iepriekš neārstēti pacienti saņēma arī nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus. Iepriekš ārstēti pacienti saņēma nevirapīnu un līdz diviem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem. Abu dozēšanas shēmu drošumu, efektivitāti un farmakokinētiskās īpašības katram pacientam novērtēja pēc 3 ārstēšanas nedēļām. Pēc tam visi pētījuma dalībnieki saņēma 300/75 mg/m<sup>2</sup> devu. Pacientu vidējais vecums bija 5 gadi (diapazonā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem), 14 pacienti bija jaunāki par 2 gadiem un 6 pacienti bija 1 gadu veci vai jaunāki. Sākotnējais CD<sub>4</sub> + T šūnu skaits bija vidēji 838 šūnas/mm<sup>3</sup>, un sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā vidēji bija 4,7 log<sub>10</sub> kopijas/ml.

## 5. tabula

Galarezultāti 48. nedēļā: Pētījums M98-940		
	Iepriekš nav saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (N=44)	Iepriekš saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (N=56)
HIV RNS < 400 kopijas/ml	84%	75%
Vidējais CD <sub>4</sub> + T šūnu skaits (šūnas/mm <sup>3</sup> ) pieaugums no sākotnējā līmeņa	404	284

KONCERT/PENTA 18 ir prospektīvs, multicentru, randomizēts, atklāts pētījums, kas izvērtēja farmakokinētisko profilu, efektivitāti un drošumu lopinavīra/ritonavīra 100 mg/25 mg tablešu devai divas reizes dienā, salīdzinot ar devu vienreiz dienā, nosakot devu pēc ķermeņa masas, kā daļu no kombinētās pretretrovīrusu terapijas (cART) vīrusu novājinātiem HIV-1 inficētiem bērniem (n=173). Bērni tika iekļauti, ja viņi bija jaunāki par 18 gadiem, ar ķermeņa masu  $\geq 15$  kg, saņēma cART, kas ietvēra lopinavīru/ritonavīru, HIV-1 ribonukleīnskābi (RNS) <50 kopijas/ml, vismaz 24 nedēļas un varēja norīt tabletes. 48. nedēļā divas reizes dienā lietotas devas (n=87) efektivitāte un drošums pediatrikajai populācijai, kam tika dots lopinavīrs/ritonavīrs 100 mg/25 mg tabletēs, atbilda efektivitātes un drošuma rādītājiem iepriekšējos pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem, izmantojot lopinavīru/ritonavīru divas reizes dienā. Procentuālais pediatriko pacientu skaits ar apstiprinātu vīrusa atgriešanos <50 kopijām/ml, kas turpmāko 48. nedēļu laikā saņēma lopinavīra/ritonavīra tabletes reizi dienā, bija augstāks (12%) nekā pacientu skaits, kas saņēma devu divas reizes dienā (8%,  $p = 0,19$ ), galvenokārt tāpēc, ka atbilstība devas vienu reizi dienā grupai bija zemāka. Efektivitātes datus, kas labvēlīgāki divas reizes dienā lietotās devas režīmam, pastiprina atšķirības farmakokinētiskajās īpašībās, kas ir būtiski labvēlīgākas divas reizes dienā lietotas devas režīmam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lopinavīra farmakokinētiskās īpašības, lietojot vienlaikus ar ritonavīru, pētītas veseliem pieaugušajiem brīvprātīgiem un ar HIV inficētiem pacientiem; starp abām grupām nenovēroja būtiskas atšķirības. Lopinavīru gandrīz pilnībā metabolizē CYP3A. Ritonavīrs inhibē lopinavīra metabolizēšanos, tādējādi paaugstinot lopinavīra līmeni plazmā. Pētījumos, lietojot Kaletra 400/100 mg divas reizes dienā, ar HIV inficētiem pacientiem lopinavīra vidējā līdzsvara koncentrācija plazmā bija 15 līdz 20 reizes augstāka nekā ritonavīra koncentrācija. Ritonavīra līmenis plazmā ir mazāks nekā 7% no tā, kāds novērots pēc 600 mg ritonavīra lietošanas divas reizes dienā. *In vitro* lopinavīra EK<sub>50</sub> ir apmēram 10 reizes zemāka nekā ritonavīram. Tādēļ Kaletra pretvīrusu aktivitāti nodrošina lopinavīrs.

#### Uzsūkšanās

Atkārtoti lietojot 400/100 mg Kaletra divas reizes dienā 2 nedēļas un neierobežojot ēdiena uzņemšanu, lopinavīra maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) vidēji  $\pm$  SN bija  $12,3 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ , un tā tiek sasniegta apmēram 4 stundas pēc lietošanas. Līdzsvara koncentrācija pirms rīta devas ieņemšanas vidēji bija  $8,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$ . Lopinavīra AUC, lietojot to ik pēc 12 stundām, vidēji bija  $113,2 \pm 60,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Lopinavīra un ritonavīra kombinācijas absolūtā bioloģiskā pieejamība cilvēkam nav noteikta.

#### Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Lietojuot vienu 400/100 mg Kaletra tablešu devu kopā ar uzturu (trekna maltīte, 872 kcal, 56% no taukiem), AUC un  $C_{max}$  nozīmīgi nepalielinājās, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tāpēc Kaletra tabletes drīkst lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm. Kaletra tabletēm arī novērota mazāka farmakokinētiskā mainība dažāda uztura lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar Kaletra mīkstajām kapsulām.

### Izkliede

Līdzsvara koncentrācijā apmēram 98 – 99% lopinavīra saistās ar seruma olbaltumvielām. Lopinavīrs saistās gan ar alfa 1 skābo glikoproteīnu (ASG), gan ar albumīnu, tomēr augstāka afinitāte tam ir pret ASG. Līdzsvara stāvoklī lopinavīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām paliek nemainīga koncentrācijām, kādas novērotas pēc Kaletra 400/100 mg lietošanas divas reizes dienā, un ir līdzīgas veseliem brīvprātīgajiem un HIV pozitīviem pacientiem.

### Biotransformācija

*In vitro* eksperimenti ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka lopinavīrs tiek metabolizēts galvenokārt oksidatīvā ceļā. Lopinavīru plaši metabolizē aknu citohroma P450 sistēma, gandrīz tikai CYP3A izoforma. Ritonavīrs ir spēcīgs CYP3A inhibitors, kas inhibē lopinavīra metabolizēšanos, un tādēļ palielina lopinavīra līmeni plazmā. Pētījumā ar <sup>14</sup>C–lopinavīru cilvēkiem konstatēja, ka 89% plazmas radioaktivitātes pēc vienreizējas 400/100 mg Kaletra lietošanas veido sākotnējā aktīvā viela. Cilvēkam konstatēti vismaz 13 lopinavīra oksidatīvie metabolīti. 4–okso un 4-hidroksi metabolītu epimēriskie pāri ir galvenie metabolīti ar pretvīrusu aktivitāti, bet tie veido tikai nelielu daudzumu no kopējās plazmas radioaktivitātes. Pierādīts, ka ritonavīrs inducē metaboliskos enzīmus, tādējādi inducējot pats savu un arī lopinavīra metabolizēšanos. Lietojot vairākas devas, lopinavīra koncentrācija pirms devas ieņemšanas ar laiku mazinās, tā stabilizējas apmēram pēc 10 dienām – 2 nedēļām.

### Eliminācija

Pēc 400/100 mg <sup>14</sup>C–lopinavīra/ritonavīra ieņemšanas attiecīgi apmēram  $10,4 \pm 2,3\%$  un  $82,6 \pm 2,5\%$  no lietotās <sup>14</sup>C–lopinavīra devas konstatējami urīnā un izkārnījumos. Lopinavīru nemainītā veidā urīnā un izkārnījumos konstatēja attiecīgi 2,2% un 19,8% lietotās devas. Pēc vairāku devu lietošanas mazāk nekā 3% lopinavīra devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Lopinavīra efektīvais pusperiods, lietojot to ik pēc 12 stundām, vidēji bija 5 – 6 stundas, un lopinavīra šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) ir 6 līdz 7 l/h.

Lietošana reizi dienā: reizi dienā lietota Kaletra farmakokinētika vērtēta ar HIV inficētiem subjektiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši pretretrovīrusu līdzekļus. Kaletra 800/200 mg tika lietots kombinācijā ar emtricitabīnu 200 mg un tenofovīru DF 300 mg kā daļu no vienreiz dienā lietojamās shēmas. Vairākkārtēja 800/200 mg Kaletra lietošana reizi dienā 2 nedēļas bez maltīšu ierobežojumiem (n=16) izraisīja vidējo  $\pm$  SN lopinavīra maksimālo koncentrāciju plazmā ( $C_{max}$ )  $14,8 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$ , kas tika sasniegta aptuveni 6 stundas pēc lietošanas. Vidējā līdzsvara stāvokļa mazākā koncentrācija pirms rīta devas bija  $5,5 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Lopinavīra AUC 24 stundu dozēšanas intervālā vidēji bija  $206,5 \pm 89,7$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Salīdzinot ar lietošanas shēmu divas reizes dienā, lietošana reizi dienā ir saistīta ar  $C_{min}/C_{trough}$  raksturlielumu samazināšanos par aptuveni 50%.

### *Īpašas pacientu grupas*

#### *Pediatriskā populācija*

Farmakokinētikas dati bērniem līdz 2 gadu vecumam ir ierobežoti. Kaletra 100/2,5 mg tabletes divas reizes dienā farmakokinētiku, atkarībā no ķermeņa masas grupas, nelietojot nevirapīnu, kopumā tika pētīta 53 pediatriskiem pacientiem. Lopinavīra līdzsvara koncentrācijas AUC,  $C_{max}$  un  $C_{12}$  vidējā  $\pm$  standarta novirze attiecīgi bija  $112,5 \pm 37,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $12,4 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  un  $5,71 \pm 2,99$   $\mu\text{g/ml}$ . Lietojot divas reizes dienā, atkarībā no ķermeņa masas grupas, bez nevirapīna, lopinavīra koncentrācija plazmā bija līdzīga kā pieaugušajiem pacientiem, kuri saņem 400/100 mg divas reizes dienā bez nevirapīna.

#### *Dzimums, rase un vecums*

Kaletra farmakokinētika nav pētīta gados vecākiem cilvēkiem. Pieaugušajiem pacientiem nenovēroja farmakokinētikas atšķirības, kas būtu saistītas ar vecumu vai dzimumu. Nav konstatētas farmakokinētikas atšķirības dažādu rasu pārstāvjiem.



### Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Atklātā farmakokinētikas pētījumā 12 ar HIV inficētām sievietēm, kurām grūtniecības laiks bija mazāks nekā 20 nedēļas un, kuras saņēma kombinētu pretretrovīrusu terapiju, sākotnēji nozīmēja lopinavīru/ritonavīru 400 mg/100 mg (divas 200 mg/50 mg tabletes) divas reizes dienā līdz 30. grūtniecības nedēļai. 30. grūtniecības nedēļā deva tika palielināta līdz 500 mg/125 mg (divas 200 mg/50 mg tabletes plus viena 100 mg/25 mg tablete) divas reizes dienā, līdz pacientēm bija 2 nedēļas pēc dzemdībām. Lopinavīra koncentrācija plazmā tika mērīta četros 12-stundu periodos otrajā trimestrī (20-24 grūtniecības nedēļās), trešajā trimestrī (30 grūtniecības nedēļās) pirms devas palielināšanas, trešajā trimestrī (32 grūtniecības nedēļās) pēc devas palielināšanas un 8 nedēļas pēc dzemdībām. Devas palielināšana neizraisīja būtisku lopinavīra koncentrācijas palielināšanos plazmā.

Citā atklātā farmakokinētikas pētījumā 19 ar HIV inficētām grūtniecēm, kuras saņēma lopinavīru/ritonavīru 400 mg/100 mg divas reizes dienā kā daļu no pretretrovīrusu terapijas grūtniecības laikā un jau pirms grūtniecības iestāšanās. Farmakokinētiskām analīzēm, lai analizētu kopējo un nesaistīto lopinavīra koncentrācijas līmeni plazmā, tika paņemta virkne asins paraugu pirms devas un intervālos ar 12 stundu kursu 2. trimestrī un 3. trimestrī, dzemdību laikā un 4-6 nedēļas pēc dzemdībām (sievietēm, kuras turpināja terapiju pēc dzemdībām).

6. tabulā ir atspoguļoti farmakokinētiskie dati ar HIV-1 inficētām grūtniecēm, kuras saņēma lopinavīru/ritonavīru 400 mg/100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6. tabula

<b>Lopinavīra vidējie (SK%) farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara stāvoklī ar HIV inficētām grūtniecēm</b>			
<b>Farmakokinētiskie rādītāji</b>	<b>2 trimestris n = 17*</b>	<b>3 trimestris n = 23</b>	<b>Pēc dzemdībām n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>predose</sub> µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C <sub>max</sub>			
** n = 16 for C <sub>predose</sub>			

### Nieru mazspēja

Kaletra farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju, tomēr, tā kā lopinavīra nieru klīrenss ir neliels, pacientiem ar nieru mazspēju nav raksturīga kopējā organisma klīrensa mazināšanās.

### Aknu mazspēja

Vairākkārtēju devu pētījumā ar lopinavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā lopinavīra farmakokinētiskos raksturlielumus līdzsvara stāvoklī HIV inficētiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzināja ar raksturlielumiem HIV inficētiem pacientiem ar normālu aknu darbību. Novērota neliela kopējās lopinavīra koncentrācijas palielināšanās par aptuveni 30%, kam nevarētu būt klīniska nozīme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Veicot atkārtotu devu toksicitātes pētījumus ar grauzējiem un suņiem, konstatēja, ka galvenie mērķorgāni ir aknas, nieres, vairogdziedzeris, liesa un cirkulējošie eritrocīti. Aknās novērotās pārmaiņas bija šūnu tūska ar fokālu deģenerāciju. Iedarbība, kas izraisīja šīs pārmaiņas, bija salīdzināma ar klīnisko iedarbību cilvēkam vai vājāka, bet dzīvniekiem lietotās devas bija 6 reizes lielākas nekā ieteiktās klīniskās devas. Nelielu nieru kanāliņu deģenerāciju konstatēja pelēm, kas bija pakļautas vismaz divas reizes spēcīgākai iedarbībai nekā ieteicams cilvēkam; nieres netika bojātas žurkām un suņiem. Žurkām samazināts tiroksīna līmenis serumā izraisīja pastiprinātu TSH atbrīvošanos un vairogdziedzera folikulāro šūnu hipertrofiju. Šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas pēc aktīvās vielas lietošanas pārtraukšanas, un tās nenovēroja pelēm un suņiem. Kumsa negatīvu anizocitozi un poikilocitozi novēroja žurkām, bet pelēm un suņiem to nekonstatēja. Palielinātas liesas ar histiocitozi novēroja žurkām, bet citām sugām šādas pārmaiņas nekonstatēja. Grauzējiem bija

palielināts holesterīna līmenis serumā, bet suņiem tas nebija palielināts, triglicerīdu līmenis bija palielināts tikai pelēm.

Pētījumos *in vitro* klonēti cilvēka sirds kālija kanāli (HERG) tika inhibēti par 30% pie augstākās pārbaudītās lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas, atbilstošas lopinavīra iedarbībai, kas rada 7 reizes lielāku kopējo un 15 reizes lielāku brīvo maksimālo līmeni plazmā, nekā lietojot maksimālās rekomendētās terapeitiskās devas. Turpretim suņiem līdzīgas lopinavīra/ritonavīra devas neizraisīja sirds Purkinjē šķiedru repolarizācijas novēlošanos. Zemākas lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas neizraisīja nozīmīgu kālija (HERG) kanālu blokādi. Izkludies audos pētījumos uz žurkām netika konstatēta ievērojama aktīvās vielas retence sirdī: 72 stundu AUC sirdī sastādīja apmēram 50% no plazmā konstatētā AUC. Tādejādi varētu domāt, ka lopinavīra līmenis sirdī ievērojami nepārsniedz līmeni plazmā.

Suņiem elektrokardiogrammā novēroja izteiktus U zobus vienlaikus ar pagarinātu PR intervālu un bradikardiju. Uzskata, ka šo iedarbību izraisa elektrolītu līdzsvara traucējumi.

Kaut gan šo preklīnisko datu klīniskā nozīme nav zināma, nevar noliegt zāļu ietekmes iespēju uz sirdi cilvēkam (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Žurkām, lietojot māītei toksisku devu, novēroja embriofetotoksiskumu (grūtniecības pārtraukšanos, samazinātu augļa izdzīvošanu, samazinātu augļa ķermeņa masu, palielinātu skeleta anomāliju biežumu) un toksisku ietekmi uz attīstību pēc dzimšanas (samazinātu mazuļu dzīvildzi). Lopinavīra/ritonavīra sistēmiskā iedarbība, lietojot māītei un augļa attīstībai toksiskas devas, bija vājāka nekā plānotā terapeitiskā iedarbība cilvēkam.

Ilgstošos lopinavīra/ritonavīra kancerogēneses pētījumos pelēm konstatēja negenotoksisku, mitogēnu aknu audzēju indukciju. Parasti uzskata, ka tam ir neliela saistība ar risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām tumorogēnu iedarbību nekonstatēja. Vairākos *in vitro* un *in vivo* testos, tostarp Eimsa baktēriju atgriezenisko mutāciju testā, peļu limfomas testā, peļu mikrokodoliņu testā un hromosomu aberāciju testos ar cilvēka limfocītiem, lopinavīram/ritonavīram nekonstatēja mutagēnas vai klastogēnas īpašības.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

Kopovidons

Sorbitāna laurāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Nātrijs stearilfumarāts

Tabletes apvalks:

Polivinilspirts

Titāna dioksīds

Talks

Makrogols, tips 3350 (polietilēnglikols 3350)

Sarkanais dzelzs oksīds E172

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles, slēgtas ar polipropilēna vāciņiem. Pudele satur 60 apvalkotās tabletes.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/01/172/006

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2001. gada 20. martā  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 20. martā

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PIELIKUMS II**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai:

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

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

Kaletra 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes un Kaletra 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes:

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

Kaletra 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes:

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Turklāt papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **PIELIKUMS III**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai – kartona kastīte, kurā ir 300 ml (5 pudeles ar 60 ml) šķīduma iekšķīgai lietošanai

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
(*lopinavirum* + *ritonavirum*)  
Pieaugušajiem un bērniem, kuru svars pārsniedz 15 kg.

### 2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs ml satur: 80 mg lopinavīra un 20 mg ritonavīra.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: etanolu, kukurūzas sīrupu ar augstu fruktozes koncentrāciju, propilēnglikolu, glicerīnu, polioksil-40-hidrogenētu rīcineļļu, kāliju (acesulfāma kālija sāls veidā).

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

300 ml (5 pudeles pa 60 ml) šķīduma iekšķīgai lietošanai ar piecām 5 ml perorālas dozēšanas šļircēm.

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
Tilpumiem, kas pārsniedz 2 ml.  
**Devas sagatavošanai izmantot 5 ml perorālas dozēšanas šļirci.**

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/01/172/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai - kartona kastīte, kurā ir 120 ml (2 pudeles pa 60 ml) šķīduma iekšķīgai lietošanai

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
(*lopinavirum* + *ritonavirum*)  
2 nedēļas un vecākiem bērniem, kuri sver līdz 15 kg.

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur: 80 mg lopinavīra un 20 mg ritonavīra.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: etanolu, kukurūzas sīrupu ar augstu fruktozes koncentrāciju, propilēnglikolu, glicerīnu, polioksil-40-hidrogenētu rīcineļļu, kāliju (acesulfāma kālija sāls veidā).

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 ml (2 pudeles pa 60 ml) šķīduma iekšķīgai lietošanai ar divām 2 ml perorālas dozēšanas šļircēm.

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
Tilpumiem līdz 2 ml.  
Devas sagatavošanai izmantot 2 ml perorālas dozēšanas šļirci.

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/01/172/009

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai — pudeles etiķete

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
(*lopinavirum* + *ritonavirum*)

### 2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs ml satur: 80 mg lopinavīra un 20 mg ritonavīra.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: etanolu (42 tilp.% skatīt lietošanas instrukciju), kukurūzas sīrupu ar augstu fruktozes koncentrāciju, propilēnglikolu, glicerīnu, polioksil-40-hidrogenētu rīcineļļu, kāliju (acesulfāma kālija sāls veidā).

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
Svarīgi atvērt.  
Pārliecinieties, ka jums ir devai atbilstoša šļirce.

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**Uzglabāt ledusskapī.**

Uzglabāšana lietošanas laikā: turot ārpus ledusskapja, zāles uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, neizlietotās zāles jāiznīcina pēc 42 dienām (6 nedēļām). Ieteicams uz iepakojuma uzrakstīt datumu, kurā iepakojums izņemts no ledusskapja.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie (logotips)

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**200 mg/50 mg tabletes - kārbīņa ar 1 pudeli**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kaletra 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes  
*lopinavirum/ritonavirum*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra kopā ar 50 mg ritonavīra (farmakokinētikas pastiprinātājs).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

120 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/01/172/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**200 mg/50 mg tabletes - multipakas kārbīņa ar 360 (3 pudeles ar 120) apvalkotām tabletēm– ar blue box.**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kaletra 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes  
*lopinavirum/ritonavirum*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra kopā ar 50 mg ritonavīra (farmakokinētikas pastiprinātājs).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Multipaka: ar 360 (3 pudeles ar 120) apvalkotām tabletēm  
3 mēnešu iepakojums

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪMZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**



**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/01/172/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****200 mg/50 mg tabletes - pudeles etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kaleta 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes  
*lopinavirum/ritonavirum*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra kopā ar 50 mg ritonavīra (farmakokinētikas pastiprinātājs).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

120 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais kartona iepakojums multipakām ar 120 (3 kārbīņas ar 40 200 mg/50 mg apvalkotām tabletēm) – ar *blue box*  
Blisteru kartona iepakojums satur 120 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaletra 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes  
*lopinavirum/ritonavirum*

### 2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra kopā ar 50 mg ritonavīra (farmakokinētikas pastiprinātājs).

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Multipaka: ar 120 (3 kārbīņas ar 40) apvalkotām tabletēm.  
120 apvalkotās tabletes

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

### 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/01/172/005 – multipaka: ar 120 (3 kārbīņas ar 40) apvalkotām tabletēm.  
EU/1/01/172/008 – kārbīņa ar 120 apvalkotām tabletēm.

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ VIDĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Iekšējais kartona iepakojums multipakai ar 120 (3 kārbīņas ar 40) 200 mg/50 mg apvalkotām tabletēm -bez *blue box***

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kaletra 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes  
*lopinavīrum/ritonavīrum*

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra kopā ar 50 mg ritonavīra (farmakokinētikas pastiprinātājs).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

40 apvalkotās tabletes. Multipakas sastāvdaļas nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/01/172/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**200 mg/50 mg tabletes - blisters ar 8 apvalkotajām tabletēm vai blisters ar 12 apvalkotajām tabletēm**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kaletra 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes  
*lopinavirum/ritonavirum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AbbVie (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**100 mg/25 mg tabletes - kārbīņa ar 1 pudeli**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kaletra 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*lopinavirum/ritonavirum*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lopinavīra un 25 mg ritonavīra (farmakokinētikas pastiprinātājs).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/01/172/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kaletra 100 mg/25 mg tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****100 mg/25 mg tabletes – pudeles etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kaleta 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*lopinavīrum/ritonavīrum*

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lopinavīra un 25 mg ritonavīra (farmakokinētikas pastiprinātājs).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/01/172/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml šķīdums iekšķīgai lietošanai (lopinavīrum + ritonavīrum)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Kaletra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Kaletra lietošanas
3. Kā lietot Kaletra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kaletra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Kaletra un kādam nolūkam to lieto**

- Ārsts Jums parakstījis Kaletra, lai palīdzētu kontrolēt cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju. Kaletra to veic, palēninot infekcijas izplatīšanos Jūsu organismā.
- Kaletra neizārstē HIV infekciju vai AIDS.
- Kaletra lieto bērniem, kuri ir 14 dienas veci un vecāki, pusaudžiem un pieaugušajiem, kuri ir inficēti ar HIV – vīrusu, kas izraisa AIDS.
- Kaletra satur aktīvās vielas – lopinavīru un ritonavīru. Kaletra ir pretretrovīrusu zāles. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par proteāzes inhibitoriem.
- Kaletra tiek nozīmēta lietošanai kombinācijā ar citām pretvīrusu zālēm. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums un noteiks, kādas zāles Jums ir piemērotākas.

#### **2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Kaletra lietošanas**

**Nelietojiet Kaletra šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret lopinavīru, ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.

**Nelietojiet Kaletra kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm:**

- astemizolu vai terfenadīnu (parasti lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus - šīs zāles var iegādāties arī bez receptes);
- perorāli (iekšķīgi) lietotu midazolāmu, triazolāmu (lieto trauksmes un/vai miega traucējumu mazināšanai);
- pimozīdu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
- kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai);
- lurazidonu (lieto depresijas ārstēšanai);
- ranolazīnu (lieto hronisku sāpju krūfīs (stenokardija) ārstēšanai);
- cisaprīdu (lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus);
- ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, metilergonovīnu (lieto galvassāpju ārstēšanai);
- amiodaronu vai dronedaronu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- lovastatīnu, simvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- lomitapīdu (lieto holesterīna līmeņa asinīs pazemināšanai);

- alfuzosīnu (lieto vīriešiem, lai ārstētu palielinātas prostatas simptomus (labdabīgu prostatas hiperplāziju (LPH)));
- fuzidīnskābi (lieto, lai ārstētu ādas infekcijas, ko izraisa Staphylococcus baktērijas, piemēram, impetigo un inficētu dermatītu). Fuzidīnskābes lietošanu, lai ārstētu ilgstošas kaulu un locītavu infekcijas, jāveic ārsta uzraudzībā (skatīt punktā “**Citas zāles un Kaletra**”);
- kolhiicīnu (tiek lietots pret podagru), ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu “**Citas zāles un Kaletra**”);
- elbasvīru/grazoprevīru (lieto hroniskas C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai);
- ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar dasabuvīru vai bez tā (lieto hroniskas C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai);
- neratinību (lieto krūts vēža ārstēšanai);
- avanafilu vai vardenafilu (lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai);
- sildenafilu lieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai (augsts asinsspiediens plaušu artērijā). Sildenafilu lietošana pacientiem erektilās disfunkcijas ārstēšanai var būt ārsta uzraudzībā (skatīt apakšpunktu “**Citas zāles un Kaletra**”);
- zāles, kuru sastāvā ir divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

Informāciju par dažām citām zālēm, kuru lietošanas gadījumā jāievēro īpaša piesardzība, **lasiet zāļu sarakstā tālāk tekstā aiz “Citas zāles un Kaletra”**.

Ja pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm, jautājiet ārstam par nepieciešamību veikt izmaiņas vai nu kāda Jūsu stāvokļa ārstēšanā, vai pretvīrusu terapijā.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Kaletra lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Svarīga informācija**

- Cilvēkiem lietojot Kaletra joprojām var attīstīties infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV infekciju un AIDS. Tādēļ ir svarīgi atrasties ārsta uzraudzībā, kamēr lietojat Kaletra.

### **Izstāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir vai agrāk ir bijusi**

- A un B tipa **hemofilija**. Kaletra var palielināt asiņošanas risku;
- **cukura diabēts**, jo pacientiem, kuri lietojuši Kaletra, ziņots par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs;
- **aknu slimības**, jo pacientiem ar pārciestām aknu slimībām, tai skaitā, hronisku B vai C hepatītu, ir palielināts smagu un pat letālu aknu blakusparādību risks.

### **Informējiet savu ārstu, ja Jums vai Jūsu bērnam ir**

- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, apgrūtināta elpošana un izteikts muskuļu vājums kājās un rokās, jo šie simptomi var liecināt par paaugstinātu pienskābes līmeni;
- slāpes, bieža urinēšana, redzes miglošanās vai ķermeņa masas samazināšanās, jo tas var liecināt par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs;
- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, jo stipra triglicerīdu (taukvielu asinīs) līmeņa paaugstināšanās tiek uzskatīta par pankreatīta (aizkuņģa dziedzera iekaisuma) riska faktoru, un šie simptomi var liecināt par šo traucējumu;
- dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportunistisku infekciju anamnēzē iepriekšējās infekcijas iekaisuma pazīmes un simptomi var parādīties neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas. Uzsakta, ka šos simptomus izraisa organisma imūnsistēmas darbības uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas var pastāvēt pat bez jebkādiem redzamiem simptomiem.
- papildus oportunistiskām infekcijām, autoimūni traucējumi (stāvoklis, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīgiem ķermeņa audiem) var parādīties arī pēc zāļu, kas paredzētas HIV infekcijas

ārstēšanai, lietošanas uzsākšanas. Autoimūni traucējumi var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja Jūs ievērojat jebkādu infekcijas simptomus vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājums, nespēks, kas sākoties rokās un kājās, pārvietojas uz augšu pa visu ķermeni, sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte, lūdzu, nekavējoties par to informējiet savu ārstu, lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu;

- **locītavu stīvums, smeldze un sāpes** (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības, jo dažiem pacientiem, kuri lieto šīs zāles, var sākties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asiņu apgādes zudums kaulos). Daži no šīs slimības riska faktoriem ir kombinētas pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija (imūnās sistēmas aktivitātes samazināšanās), palielināts ķermeņa masas indekss;
- **muskuļu sāpes**, jutīgums vai vājums, īpaši apvienojumā ar šīm zālēm. Retos gadījumos šīs muskuļu slimības ir bijušas nopietnas;
- reiboņa, apskurbuma simptomi, ģībšana vai patoloģiska sirdsdarbības sajūta. Kaletra var izraisīt Jūsu sirds ritma un Jūsu sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas. Šīs izmaiņas var būt redzamas EKG (elektrokardiogrammā).

### Citas zāles un Kaletra

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:**

- antibiotikas (piemēram, rifabutīns, rifampicīns, klaritromicīns);
- pretvēža zāles (piemēram, abemaciclibis, afatinībs, apalutamīds, ceritinībs, enkorafenībs, ibrutinībs, venetoklakss, lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitoru, tādi kā dasatinībs un nilotinībs, arī vinkristīns un vinblastīns);
- antikoagulanti (piemēram, varfarīns, rivaroksabāns, vorapaksars);
- antidepresanti (piemēram, trazodons, bupropions);
- pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, lamotrigīns un valproāts);
- pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols);
- zāles pret podagru (piemēram, kolhicīns). Ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi, nelietojiet Kaletra vienlaikus ar kolhicīnu (skatīt arī iepriekš, **“Nelietojiet Kaletra šādos gadījumos”**);
- zāles pret tuberkulozi (bedahilīns, delamanīds);
- pretvīrusu līdzekļi, ko lieto hroniska C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem (piemēram, glekaprevīrs/pibrentasvīrs, simeprevīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs);
- zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (piemēram, sildenafilis un tadalafils);
- fuzidīnskābi lieto, lai ārstētu ilgstošas kaulu un locītavu infekcijas (piemēram, osteomielīts);
- sirds zāles, tai skaitā:
  - digoksīns;
  - kalcija kanālu antagonisti (piemēram, felodipīns, nifedipīns, nikardipīns);
  - zāles sirdsdarbības ritma koriģēšanai (piemēram, bepridils, sistēmiski ievadīts lidokaīns, hinidīns);
- HIV CCR5 antagonisti (piemēram, maraviroks);
- HIV-1 integrāzes inhibitori (piemēram, raltegravīrs);
- zāles maza trombocītu skaita asinīs ārstēšanai (piemēram, fostamatinībs);
- levotiroksīns (lieto, lai ārstētu vairogdziedzera darbības traucējumus);
- zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs (piemēram, atorvastatīns, lovastatīns, rosuvastatīns vai simvastatīns);
- zāles astmas un citu ar plaušām saistītu traucējumu ārstēšanai, piemēram, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) (piemēram, salmeterols);
- zāles plaušu arteriālās hipertensijas (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) ārstēšanai (piemēram, bosentāns, riociguats, sildenafilis, tadalafils);
- imūnsistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns), takrolīms);
- zāles smēķēšanas atmešanas atvieglošanai (piemēram, bupropions);



- pretsāpju līdzekļi (piemēram, fentanils);
- morfinam līdzīgas zāles (piemēram, metadons);
- iekšķīgi lietojami pretapaugļošanās līdzekļi vai kontracetīva plākstera lietošana, lai izsargātos no grūtniecības (skatīt punktu tālāk „**Pretapaugļošanās līdzekļi**”);
- proteāžu inhibitori (piemēram, fosamprenavīrs, indinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, tipranavīrs);
- sedatīvi līdzekļi (piemēram, injekcijas veidā ievadīts midazolāms);
- steroīdi (piemēram, budezonīds, deksametazons, flutikazona propionāts, etinilestradiols, triamcinolons);
- zāles, kas var mijiedarboties ar etilspirtu (piemēram, disulfirāms).

Informāciju par zālēm, kuras nedrīkst lietot kopā ar Kaletra, lasiet punktā „**Nelietojiet Kaletra kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm**” iepriekš tekstā.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns **lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot**, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

### **Zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (avanafils, vardenafils, sildenafilis, tadafils)**

- **Nelietojiet Kaletra**, ja pašlaik lietojat avanafilu vai vardenafilu.
- Jūs nedrīkstat lietot Kaletra vienlaicīgi ar sildenafilu, lai ārstētu plaušu arteriālo hipertensiju (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) (skatīt arī punktu **Nelietojiet Kaletra šādos gadījumos** iepriekš tekstā).
- Ja lietojat sildenafilu vai tadafilu kopā ar Kaletra, Jums var rasties tādas blakusparādības kā pazemināts asinsspiediens, ģībonis, redzes pārmaiņas un par 4 stundām ilgāka dzimumlocekļa erekcija. Ja erekcija ilgst vairāk par 4 stundām, Jums **nekavējoties** jāmeklē medicīniska palīdzība, lai izvairītos no paliekoša dzimumlocekļa bojājuma. Ārsts var Jums izskaidrot šos simptomus.

### **Pretapaugļošanās līdzekļi**

- Ja lietojat perorālos pretapaugļošanās līdzekļus vai kontracepcijas plāksteri, lai izsargātos no grūtniecības, Jums jāizmanto papildus vai cita veida pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvs), jo Kaletra var mazināt perorālo un plākstera veida pretapaugļošanās līdzekļu efektivitāti.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, **nekavējoties** konsultējieties ar ārstu.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, jo šīs zāles satur propilēnglikolu un etilspirtu.
- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Kaletra iespējamā ietekme uz spēju vadīt autotransportu vai apkalpot mehānismus nav īpaši pārbaudīta. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja izjūtat kādas blakusparādības (piemēram, sliktu dūšu), kas var ietekmēt Jūsu spēju droši veikt šādas darbības. Tā vietā, sazinieties ar ārstu.

Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 42 tilp.% etilspirta. Etilspirta daudzums šajās zālēs var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un tas var ietekmēt Jūsu spriestspēju un reakcijas laiku.

## Svarīga informācija par kādu no Kaletra sastāvdaļām

Kaletra satur 42 tilp.% etilspirta un 15 masas % propilēnglikola. Katrs 1 ml Kaletra šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 356,3 mg etilspirta un 152,7 mg propilēnglikola. Iespējams, ka etilspirts un propilēnglikols var kaitēt pacientiem, kuri slimo ar aknu slimībām, nieru slimībām, alkoholismu, epilepsiju, kam ir smadzeņu bojājumi vai saslimšanas, kā arī grūtniecēm un bērniem. Tie var izmainīt vai pastiprināt citu zāļu iedarbību.

Lietojot pieaugušajiem ieteicamo šo zāļu devu (-as), prognozējamā etilspirta koncentrācija organismā ir aptuveni 0,002–0,01 g/dl. Tas atbilst situācijai, kad pieaugušais ir izdzēris 4–22 ml alus vai 1–4 ml vīna.

Etilspirts var būt arī citu zāļu sastāvā, un to var uzņemt arī ar pārtiku un dzērieniem. Kopējās iedarbības rezultātā etilspirta līmenis asinīs var būt lielāks, un var pastiprināties etilspirta blakusparādības.

Lietojot saskaņā ar rekomendācijām, katra Kaletra deva satur līdz pat 0,8 g fruktozes. Nedrīkst lietot iedzimas fruktozes nepanesības gadījumā. Tā kā iespējami nediagnostiekti fruktozes nepanesības gadījumi, bērniem šīs zāles drīkst dot tikai pēc ārsta konsultācijas.

Kaletra satur glicerīnu, kas lielās devās ir kaitīgs. Var izraisīt galvassāpes, kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Kaletra satur polioksil-40-hidrogenētu rīcineļļu, kas lielās devās var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu, kolikas, smagu caureju. Nedrīkst lietot zarnu obstrukcijas gadījumā.

Kaletra satur kāliju acesulfāma kālija sāls veidā, kas var būt kaitīgs cilvēkiem, kuri ievēro diētu ar pazeminātu kālija saturu. Augsts kālija līmenis asinīs var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Kaletra satur nātriju saharīna nātrija sāls, nātrija hlorīda un nātrija citrāta veidā, kas var būt kaitīgs cilvēkiem, kuri ievēro diētu ar pazeminātu nātrija saturu.

### Kaletra satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 1 ml, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### 3. Kā lietot Kaletra

Kaletra ieteicams lietošanai pieaugušajiem un bērniem no 14 dienu vecuma, kuri ir inficēti ar HIV.  
Uzmanieties, sagatavojot devu bērniem. Bērniem, kuri sver mazāk nekā 40 kg, deva nedrīkst pārsniegt 5 ml divas reizes dienā.

Ja Jūs spējat vai Jūsu bērns spēj norīt tabletes, Kaletra ir pieejams arī apvalkoto tablešu veidā, kas satur 200 mg lopinavīra un 50 mg ritonavīra, un apvalkoto tablešu veidā, kas satur 100 mg lopinavīra un 25 mg ritonavīra.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

### Cik daudz Kaletra jālieto un kad?

#### Bērniem no 14 dienu vecuma, kuri sver līdz 15 kg

- Ārsts noteiks nepieciešamo devu, ņemot vērā bērna auguma garumu un ķermeņa masu.
- Ir svarīgi, ka visas Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma devas tiek lietotas kopā ar uzturu.

- Devas nomērīšanai izmantojiet pievienoto **2 ml** perorālo šļirci.

### **Bērniem, kuri sver vairāk kā 15 kg**

- Ārsts noteiks nepieciešamo devu, ņemot vērā bērna auguma garumu un ķermeņa masu.
- Ir svarīgi, ka visas Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma devas tiek lietotas kopā ar uzturu.
- Devas nomērīšanai izmantojiet pievienoto **5 ml** perorālo šļirci.

### **Lietošana pieaugušajiem**

- Parastā deva pieaugušajiem ir 5 ml iekšķīgi lietojamā šķīduma divas reizes dienā, t. i., ik pēc 12 stundām, kombinācijā ar citiem pret-HIV līdzekļiem. Ārsts pateiks, cik daudz Kaletra jālieto.
- Ir svarīgi, ka visas Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma devas tiek lietotas kopā ar uzturu.
- Devas nomērīšanai izmantojiet pievienoto perorālo **5 ml** šļirci.

### **Kā nomērīt precīzu devu**

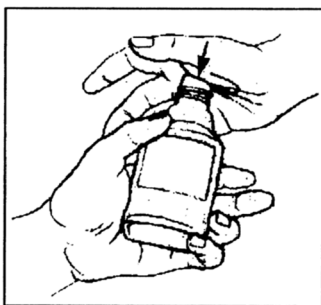
- Ja deva nepārsniedz 2 ml – devas sagatavošanai izmantojiet **2 ml** perorālas dozēšanas šļirci.
- Ja deva ir no 2 ml līdz 5 ml — devas sagatavošanai izmantojiet **5 ml** perorālas dozēšanas šļirci.

Kopā ar farmaceitu pārliecinieties, ka Jums ir pareizā izmēra šļirce. Ja neesat pārliecināts, kā lietot perorālas dozēšanas šļirci, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Viņi Jums izstāstīs, kā pareizi lietot šļirci.

Izmazgājiet virzuli un šļirci ar siltu ūdeni un trauku mazgājamo šķidrumu pirms pirmās dozēšanas šļirci lietošanas reizes. Noskalojiet ar tīru ūdeni un ļaujiet izžūt.

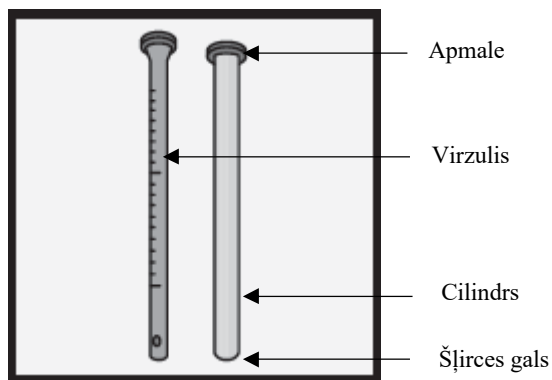
Nekratiet pudeli – to nedrīkst darīt, jo var izveidoties gaisa pūslīši, kas var traucēt nomērīt devu.

Atveriet bērniem neatveramo vāciņu, uzspiežot ar plaukstu un pagriežot to pulksteņa rādītāja kustībai pretējā virzienā vai uz vāciņa esošās bultas virzienā. Konsultējieties ar farmaceitu, ja Jums ir grūtības atvērt pudeli.

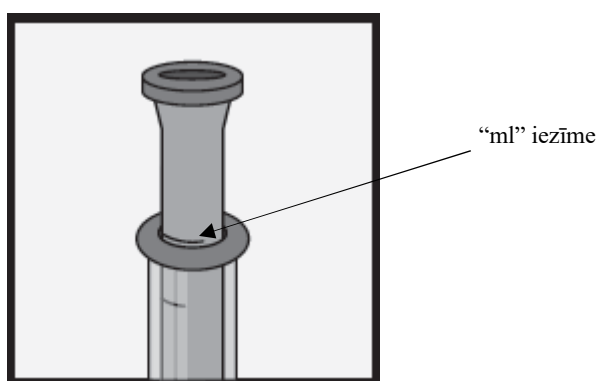


## 2 ml perorālas dozēšanas šļirces lietošana devām līdz 2 ml

Šļircei ir divas galvenās daļas, “virzulis” un “cilindrs”. Šajā attēlā mēs esam izvilkuši virzuli, tā, lai Jūs skaidri varētu redzēt katru daļu.



1. Iestumiet virzuli līdz galam cilindrā.
2. Šļirces galu ievietojiet šķidrumā.
3. Velciet virzuli uz augšu, līdz uz virzuļa kļūst redzams pareizās devas daudzums. Iezīmei “ml” ir jābūt savietotai ar cilindra apmales virspusi.
4. Pagrieziet šļirci tā, lai gals būtu vērsts uz augšu, saudzīgi piesitiet un stumiet virzuli, lai atbrīvotos no visiem gaisa pūslīšiem.

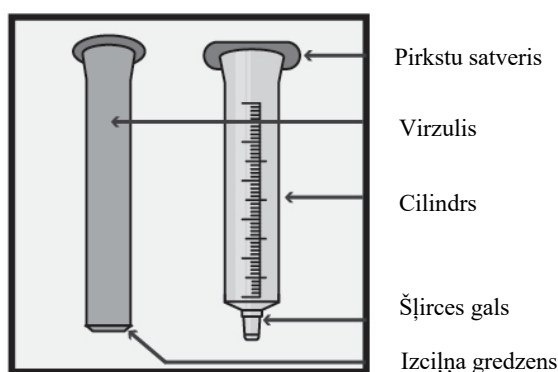


5. Pēc atbrīvošanās no gaisa pūslīšiem, aplūkojiet devas iezīmi.
  - Ja “ml” iezīme pie apmales ir lielāka par parakstīto devu, stumiet virzuli līdz parakstītajai devai.
  - Ja “ml” iezīme pie apmales ir mazāka par parakstīto devu, iesūciet papildu šķidrumu līdz parakstītajai devai.
6. Dozēšanas šļirci ievietojiet bērna mutē pret vaigu un saudzīgi stumiet virzuli uz leju, lai izvadītu zāles.

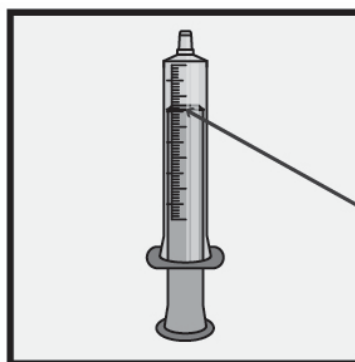
Pēc katras devas uzlieciet atpakaļ pudeles vāciņu.

## 5 ml perorālas dozēšanas šļirces lietošana devām lielākām par 2 ml

Šļircei ir divas galvenās daļas, “virzulis” un “cilindrs”. Šajā attēlā mēs esam izvilkuši virzuli, tā, lai Jūs skaidri varētu redzēt katru daļu.



1. Iestumiet virzuli līdz galam cilindrā.
2. Šļirces galu ievietojiet šķidrumā.
3. Velciet virzuli uz augšu, līdz izciļņa gredzens atrodas uz pareizās devas "ml" iezīmes uz cilindra.
4. Pagrieziet šļirci tā, lai gals būtu vērsts uz augšu, saudzīgi piesitiet un stumiet virzuli, lai atbrīvotos no visiem gaisa pūslīšiem.
5. Pēc atbrīvošanās no gaisa pūslīšiem aplūkojiet devas iezīmi.



"ml" iezīme

- Ja "ml" iezīme pie izciļņa gredzena ir lielāka par parakstīto devu, stumiet virzuli līdz parakstītajai devai.
  - Ja "ml" iezīme pie izciļņa gredzena ir mazāka par parakstīto devu, iesūciet papildu šķidrumu līdz parakstītajai devai.
6. Dozēšanas šļirci ievietojiet bērna mutē pret vaigu un saudzīgi stumiet virzuli uz leju, lai izvadītu zāles.

Pēc katras devas uzlieciet atpakaļ pudeles vāciņu.

Pēc katras Kaletra devas lietošanas izņemiet virzuli no šļirces. Izmazgājiet virzuli un šļirci ar trauku mazgājamo šķidrumu un siltu ūdeni pēc iespējas ātrāk; Jūs varat mērcēt tos ziepjūdenī līdz pat 15 minūtēm. Noskalojiet šļirci un virzuli ar tīru ūdeni. Saliieciet šļirci un izskalojiet to vairākas reizes ievēlot un izspiežot ūdeni. Ļaujiet šļircei pilnīgi izžūt, pirms lietojiet to devas nomērīšanai.

Nelietojiet Kaletra iekšķīgi lietojamajam šķīdumam pievienotās dozēšanas šļirces, lai ievadītu citas zāles, ko, iespējams, lietojat Jūs vai Jūsu bērns.

### **Ja Jūs esat lietojis vai Jūsu bērns ir lietojis Kaletra vairāk nekā noteikts**

- Ja Jūs saprotat, ka esat lietojis Kaletra vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- Ja Jūs nevarat sazināties ar savu ārstu, dodieties uz slimnīcu.

### **Ja Jūs esat aizmirsis vai Jūsu bērns ir aizmirsis lietot Kaletra**

- Ja Jūs konstatējat, ka esat izlaidis devu sešu stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika, pēc iespējas ātrāk ieņemiet izlaisto, un tad turpiniet regulāri lietot parasto devu, kā norādījis Jūsu ārsts.
- Ja Jūs konstatējat, ka pēc ierastās devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā sešas stundas, nelietojiet aizmirsto devu, bet nākamo devu lietojiet ierastajā lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja Jūs vai Jūsu bērns pārtraucat lietot Kaletra**

- Nemainiet dienas devu un nepārtrauciet Kaletra lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu.
- Kaletra jālieto divas reizes dienā katru dienu, lai palīdzētu kontrolēt HIV infekciju, neatkarīgi no tā, cik labi Jūs jūtaties.
- Lietojot Kaletra saskaņā ar ieteikumiem, Jums būs labākas izredzes aizkavēt rezistences veidošanos pret šīm zālēm.
- Ja kāda blakusparādība traucē lietot Kaletra kā norādīts, nekavējoties informējiet ārstu.
- Lai zāles negaidīti nebeigtos, vienmēr pārlicinieties, ka Jums ir pietiekami daudz Kaletra. Pirms ceļojuma vai pirms uzturēšanās slimnīcā pārlicinieties, vai Jums pietiks Kaletra līdz brīdim, kad varēsiet saņemt jaunu iepakojumu.
- Turpiniet lietot šīs zāles, līdz ārsts Jums dos citus norādījumus.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Kaletra var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Var būt grūti atšķirt blakusparādības, ko izraisījusi Kaletra, un blakusparādības, ko var izraisīt citas vienlaicīgi lietotas zāles un HIV infekcijas komplikācijas.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

**Pacienti, kuri lietoja šīs zāles, ziņoja par tālāk minētām blakusparādībām.** Ir svarīgi, lai Jūs informētu ārstu par šiem vai jebkādiem citiem simptomiem. Ja blakusparādības neizzūd vai pat pastiprinās, meklējiet medicīnisku palīdzību.

**Ļoti bieži:** var skart vairāk nekā 1 no katriem 10 pacientiem:

- caureja;
- slikta dūša;
- augšējo elpceļu infekcijas.

**Bieži:** var skart 1 no katriem 10 pacientiem:

- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- vemšana, palielināts vēders, sāpes vēdera augšdaļā un lejasdaļā, meteorisms, gremošanas traucējumi, samazināta apetīte, kuņģa satura atvilkšana barības vadā, kas var izraisīt sāpes;
  - **Izstāstiet savam ārstam**, ja Jums ir slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā, jo tas var liecināt par pankreatītu (aizkuņģa dziedzera iekaisumu).
- kuņģa, tievo zarnu vai resnās zarnas tūskainība vai iekaisums;
- paaugstināts holesterīna līmenis Jūsu asinīs, paaugstināts triglicerīdu (taukvielu paveids) līmenis Jūsu asinīs, augsts asinsspiediens;
- samazināta organisma spēja pārstrādāt cukuru, tai skaitā cukura diabēts, svara zudums;
- zems sarkano asins ķermenīšu skaits, zems balto asins ķermenīšu skaits, kas parasti piedalās cīņā pret infekciju;
- izsitumi, ekzēma, zvīņu uzkrāšanās taukainā ādā;
- reibonis, trauksme, grūtības gulēt;
- noguruma sajūta, enerģijas un spēka iztrūkums, galvassāpes, ieskaitot migrēnu;
- hemoroīdi;
- aknu iekaisums, tai skaitā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās;
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā nātrene un mutes iekaisums;
- apakšējo elpceļu infekcijas;
- limfmezglu palielināšanās;
- impotence, patoloģiski stipra vai ilgstoša menstruālā asiņošana vai menstruāciju iztrūkums;
- muskuļu traucējumi, piemēram, vājums un spazmas, sāpes locītavās, muskuļos un mugurā;
- perifērās nervu sistēmas nervu bojājumi;
- nakts svīšana, nieze, izsitumi, tai skaitā, puni uz ādas, ādas iekaisums, ādas un matu poru iekaisums, šķidrums uzkrāšanās šūnās vai audos.

**Retāk:** var skart 1 no katriem 100 pacientiem:

- patoloģiski sapņi;
- garšas izmaiņas vai zudums;
- matu izkrišana;
- patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), ko sauc par atrioventrikulāru blokādi;
- pangu veidošanās Jūsu artēriju iekšpusē, kas var izraisīt sirdslēkmi vai insultu;
- asinsvadu un kapilāru iekaisums;
- žultsceļu iekaisums;
- nekontrolēta ķermeņa kratīšanās;
- aizcietējumi;

- dziļo vēnu iekaisums sakarā ar asins trombu;
- sausa mute;
- nespēja kontrolēt zarnu darbību;
- tievo zarnu sākumdaļas, kas atrodas uzreiz aiz kuņģa, iekaisums, ievainojums vai čūla gremošanas traktā, asiņošana no zarnu trakta vai no taisnās zarnas;
- sarkanie asins ķermeņi urīnā;
- dzeltena āda vai acs baltumi (dzelte);
- tauku nogulsņēšanās aknās, palielinātas aknas;
- sēklinieku nefunkcionēšana;
- simptomu uzliesmojums, kas saistīti ar neaktīvu Jūsu ķermeņa infekciju (imunitātes atjaunošanās);
- palielināta apetīte;
- patoloģiski augsts bilirubīna (pigments, kas rodas sabrukot sarkanajiem asins ķermeņiem) līmenis asinīs;
- samazināta dzimumtieksme;
- nieru iekaisums;
- kaulu atmiršana, ko izraisa slikta asins apgāde šim rajonam;
- jēlums vai čūlas mutē, kuņģa un zarnu iekaisums;
- nieru mazspēja;
- muskuļšķiedru sabrukšana, kā rezultātā notiek muskuļšķiedru satura (mioglobīna) izdalīšanās asinsritē;
- troksnis vienā vai abās ausīs, piemēram, zumēšana, zvanīšana vai svilpšana;
- trīce;
- patoloģiska vienas vārstules slēgšanās (Jūsu sirds trikuspidālā vārstule);
- vertigo (griešanās sajūta);
- redzes traucējumi, patoloģiska redze;
- svāra pieaugums.

**Reti:** var skart 1 no katriem 1000 pacientiem:

- smagi vai dzīvībai bīstami izsitumi uz ādas vai čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms un *erythema multiforme*).

**Nav zināmi:** biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- nierakmeņi.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju\*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Kaletra**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot Kaletra pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīduma krāsa ir mainījusies vai tajā ir daļiņas.

### **Kā un cik ilgi drīkst uzglabāt Kaletra?**

- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

- Uzglabāšana lietošanas laikā: turot ārpus ledusskapja, uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, neizlietotās zāles jāiznīcina pēc 42 dienām (6 nedēļām). Ieteicams uz iepakojuma uzrakstīt datumu, kurā iepakojums izņemts no ledusskapja.
- Ļoti svarīgi ir uzglabāt Kaletra oriģinālajā pudelē un uzlikt pudeles vāciņu atpakaļ pēc katras devas. Nepārlejiet to citā iepakojumā.

### Kā ir jāatbrīvojas no neizlietotās Kaletra?

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Kaletra satur

Aktīvās vielas ir lopinavīrs un ritonavīrs.

Katrs Kaletra šķīduma iekšķīgai lietošanai mililitrs satur 80 mg lopinavīra un 20 mg ritonavīra.

Citas sastāvdaļas ir:

etilspirts, kukurūzas sīrups ar augstu fruktozes koncentrāciju, propilēnglikols, attīrīts ūdens, glicerīns, povidons, *magnasweet-110* aromātviena (monoamonija glicirizināta un glicerīna maisījums), vaniļas aromātviena (satur p-hidroksibenzoskābi, p-hidroksibenzaldehīdu, vanilīnskābi, vanilīnu, heliotropīnu, etilvanilīnu), polioksil-40-hidrogenēta rīcineļļa, karameļu aromātviena (satur etilmaltolu, etilvanilīnu, acetoīnu, dihidrokumarīnu, propilēnglikolu), acesulfāma kālija sāls, saharīna nātrija sāls, nātrija hlorīds, piparmētru eļļa, nātrija citrāts, citronskābe, levomentols.

### Kaletra ārējais izskats un iepakojums

Kaletra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir pildīts daudzdevu dzintara krāsas pudelēs ar 60 ml katrā. Katrs Kaletra ml satur 80 mg lopinavīra un 20 mg ritonavīra.

Ir pieejami divu izmēru iepakojumi:

- 120 ml (divas pudeles x 60 ml), divu pudeļu iepakojums satur arī divas 2 ml šļircēs ar 0,1 ml iedaļām.  
Tilpumiem līdz 2 ml. Lielākiem tilpumiem ir pieejams cits iepakojums.
- 300 ml (piecas pudeles x 60 ml), piecu pudeļu iepakojums satur arī piecas 5 ml šļircēs ar 0,1 ml iedaļām.  
Tilpumiem, kas pārsniedz 2 ml. Mazākiem tilpumiem ir pieejams cits iepakojums.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

### Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

#### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### Lietuva

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### България

АБВи ЕООД

#### Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA



Tel.: +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

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**

Lifepharma (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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

### Kaletra 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes *lopinavirum/ritonavirum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Kaletra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Kaletra lietošanas
3. Kā lietot Kaletra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kaletra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Kaletra un kādam nolūkam to lieto**

- Ārsts Jums parakstījis Kaletra, lai palīdzētu kontrolēt cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju. Kaletra to veic, palēninot infekcijas izplatīšanos Jūsu organismā.
- Kaletra neizārstē HIV infekciju vai AIDS.
- Kaletra lieto bērniem, kuri ir 2 gadus veci vai vecāki, pusaudžiem un pieaugušajiem, kuri ir inficēti ar HIV – vīrusu, kas izraisa AIDS.
- Kaletra satur aktīvās vielas – lopinavīru un ritonavīru. Kaletra ir pretretrovīrusu zāles. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par proteāzes inhibitoriem.
- Kaletra tiek nozīmēta lietošanai kombinācijā ar citām pretvīrusu zālēm. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums un noteiks, kādas zāles Jums ir piemērotākas.

#### **2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Kaletra lietošanas**

**Nelietojiet Kaletra šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret lopinavīru, ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.

**Nelietojiet Kaletra kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm:**

- astemizolu vai terfenadīnu (parasti lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus - šīs zāles var iegādāties arī bez receptes);
- perorāli (iekšķīgi) lietotu midazolāmu, triazolāmu (lieto trauksmes un/vai miega traucējumu mazināšanai);
- pimozīdu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
- kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai);
- lurazidonu (lieto depresijas ārstēšanai);
- ranolazīnu (lieto hronisku sāpju krūfīs (stenokardija) ārstēšanai);
- cisaprīdu (lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus);
- ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, metilergonovīnu (lieto galvassāpju ārstēšanai);
- amiodaronu vai dronedaronu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- lovastatīnu, simvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- lomitapīdu (lieto holesterīna līmeņa asinīs pazemināšanai);

- alfuzosīnu (lieto vīriešiem, lai ārstētu palielinātas prostatas simptomus (labdabīgu prostatas hiperplāziju (LPH)));
- fuzidīnskābi (lieto, lai ārstētu ādas infekcijas, ko izraisa *Staphylococcus* baktērijas, piemēram, impetigo un inficētu dermatītu). Fuzidīnskābes lietošanu, lai ārstētu ilgstošas kaulu un locītavu infekcijas, jāveic ārsta uzraudzībā (skatīt punktā “**Citas zāles un Kaletra**”);
- kolhicīnu (tiek lietots pret podagru), ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu “**Citas zāles un Kaletra**”);
- elbasvīru/grazoprevīru (lieto hroniskas C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai);
- ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar dasabuvīru vai bez tā (lieto hroniskas C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai);
- neratinību (lieto krūts vēža ārstēšanai);
- avanafilu vai vardenafilu (lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai);
- sildenafilu lieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai (augsts asinsspiediens plaušu artērijā). Sildenafilu lietošana pacientiem erektilās disfunkcijas ārstēšanai var būt ārsta uzraudzībā (skatīt “**Citas zāles un Kaletra**”);
- zāles, kuru sastāvā ir divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

Informāciju par dažām citām zālēm, kuru lietošanas gadījumā jāievēro īpaša piesardzība, **lasiet zāļu sarakstā tālāk tekstā aiz „Citas zāles un Kaletra”**.

Ja pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm, jautājiet ārstam par nepieciešamību veikt izmaiņas vai nu kāda Jūsu stāvokļa ārstēšanā, vai pretvīrusu terapijā.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Kaletra lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Svarīga informācija**

- Cilvēkiem lietojot Kaletra joprojām var attīstīties infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV infekciju un AIDS. Tādēļ ir svarīgi atrasties ārsta uzraudzībā, kamēr lietojat Kaletra.

### **Izstāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir vai agrāk ir bijusi**

- A un B tipa **hemofilija**. Kaletra var palielināt asiņošanas risku;
- **cukura diabēts**, jo pacientiem, kuri lietojuši Kaletra, ziņots par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs;
- **aknu slimības**, jo pacientiem ar pārciestām aknu slimībām, tai skaitā, hronisku B vai C hepatītu, ir palielināts smagu un pat letālu aknu blakusparādību risks.

### **Informējiet savu ārstu, ja Jums vai Jūsu bērnam ir**

- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, apgrūtināta elpošana un izteikts muskuļu vājums kājās un rokās, jo šie simptomi var liecināt par paaugstinātu pienskābes līmeni;
- slāpes, bieža urinēšana, redzes miglošanās vai ķermeņa masas samazināšanās, jo tas var liecināt par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs;
- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, jo stipra triglicerīdu (taukvielu asinīs) līmeņa paaugstināšanās tiek uzskatīta par pankreatīta (aizkuņģa dziedzera iekaisuma) riska faktoru, un šie simptomi var liecināt par šo traucējumu;
- dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju anamnēzē iepriekšējās infekcijas iekaisuma pazīmes un simptomi var parādīties neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnsistēmas darbības uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas var pastāvēt pat bez jebkādiem redzamiem simptomiem;
- papildus oportūnistiskām infekcijām, autoimūni traucējumi (stāvoklis, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīgiem ķermeņa audiem) var parādīties arī pēc zāļu, kas paredzētas HIV infekcijas

ārstēšanai, lietošanas uzsākšanas. Autoimūni traucējumi var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja Jūs ievērojat jebkādu infekcijas simptomus vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājums, nespēks, kas sākoties rokās un kājās, pārvietojas uz augšu pa visu ķermeni, sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte, lūdzu, nekavējoties par to informējiet savu ārstu, lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu;

- **locītavu stīvums, smeldze un sāpes** (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības, jo dažiem pacientiem, kuri lieto šīs zāles, var sākties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asiņu apgādes zudums kaulos). Daži no šīs slimības riska faktoriem ir kombinētas pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija (imūnās sistēmas aktivitātes samazināšanās), palielināts ķermeņa masas indekss;
- **muskuļu sāpes**, jutīgums vai vājums, īpaši apvienojumā ar šīm zālēm. Retos gadījumos šīs muskuļu slimības ir bijušas nopietnas;
- reiboņa, apskurbuma simptomi, ģībšana vai patoloģiska sirdsdarbības sajūta. Kaletra var izraisīt Jūsu sirds ritma un Jūsu sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas. Šīs izmaiņas var būt redzamas EKG (elektrokardiogrammā).

### Citas zāles un Kaletra

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot:**

- antibiotikas (piemēram, rifabutīns, rifampicīns, klaritromicīns);
- pretvēža zāles (piemēram, abemaciclibis, afatinībs, apalutamīds, ceritinībs, enkorafenībs, ibrutinībs, venetoklakss, lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori, tādi kā dasatinībs un nilotinībs, arī vinkristīns un vinblastīns);
- antikoagulantus (piemēram, varfarīns, rivaroksabāns, vorapaksars);
- antidepresanti (piemēram, trazodons, bupropions);
- pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, lamotrigīns un valproāts);
- pretēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols);
- zāles pret podagru (piemēram, kolhicīns). Ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi, nelietojiet Kaletra vienlaikus ar kolhicīnu (skatīt arī iepriekš, **“Nelietojiet Kaletra šādos gadījumos”**);
- zāles pret tuberkulozi (bedahilīns, delamanīds);
- pretvīrusu līdzekļi, ko lieto hroniska C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem (piemēram, glekaprevīrs/pibrentasvīrs, simeprevīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs);
- zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (piemēram, sildenafilis un tadalafils);
- fuzidīnskābi lieto, lai ārstētu ilgstošas kaulu un locītavu infekcijas (piemēram, osteomielīts);
- sirds zāles, to skaitā:
  - digoksīns;
  - kalcija kanālu antagonisti (piemēram, felodipīns, nifedipīns, nikardipīns);
  - zāles sirdsdarbības ritma koriģēšanai (piemēram, bepridils, sistēmiski ievadīts lidokaīns, hinidīns);
- HIV CCR5 antagonisti (piemēram, maraviroks);
- HIV-1 integrāzes inhibitori (piemēram, raltegravīrs);
- zāles maza trombocītu skaita asinīs ārstēšanai (piemēram, fostamatinībs);
- levotiroksīns (lieto, lai ārstētu vairogdziedzera darbības traucējumus);
- zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs (piemēram, atorvastatīns, lovastatīns, rosuvastatīns vai simvastatīns);
- zāles astmas un citu ar plaušām saistītu traucējumu ārstēšanai, piemēram, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) (piemēram, salmeterols);
- zāles plaušu arteriālās hipertensijas (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) ārstēšanai (piemēram, bosentāns, riociguats, sildenafilis, tadalafils);
- imūnsistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns), takrolīms);
- zāles smēķēšanas atmešanas atvieglošanai (piemēram, bupropions);

- pretsāpju līdzekļi (piemēram, fentanils);
- morfinam līdzīgas zāles (piemēram, metadons);
- nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) (piemēram, efavirenzs, nevirapīns);
- iekšķīgi lietojami pretapaugļošanās līdzekļi vai kontracetīva plākstera lietošana, lai izsargātos no grūtniecības (skatīt punktu tālāk „**Pretapaugļošanās līdzekļi**”);
- proteāžu inhibitori (piemēram, fosamprenavīrs, indinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, tipranavīrs);
- sedatīvi līdzekļi (piemēram, injekcijas veidā ievadīts midazolāms);
- steroīdi (piemēram, budezonīds, deksametazons, flutikazona propionāts, etinilestradiols, triamcinolons).

Informāciju par zālēm, kuras nedrīkst lietot kopā ar Kaletra, lasiet punktā „**Nelietojiet Kaletra kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm**” iepriekš tekstā.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

### **Zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (avanafils, vardenafils, sildenafilis, tadalafilis)**

- **Nelietojiet Kaletra**, ja pašlaik lietojat avanafilu vai vardenafilu.
- Jūs nedrīkstat lietot Kaletra vienlaicīgi ar sildenafilu, lai ārstētu plaušu arteriālo hipertensiju (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) (skatīt arī punktu **Nelietojiet Kaletra šādos gadījumos** iepriekš tekstā).
- Ja lietojat sildenafilu vai tadalafilu kopā ar Kaletra, Jums var rasties tādas blakusparādības kā pazemināts asinsspiediens, ģībonis, redzes pārmaiņas un par 4 stundām ilgāka dzimumlocekļa erekcija. Ja erekcija ilgst vairāk par 4 stundām, Jums **nekavējoties** jāmeklē medicīniska palīdzība, lai izvairītos no paliekoša dzimumlocekļa bojājuma. Ārsts var Jums izskaidrot šos simptomus.

### **Pretapaugļošanās līdzekļi**

- Ja lietojat perorālos pretapaugļošanās līdzekļus vai kontracepcijas plāksteri, lai izsargātos no grūtniecības, Jums jāizmanto papildus vai cita veida pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvs), jo Kaletra var mazināt perorālo un plākstera veida pretapaugļošanās līdzekļu efektivitāti.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, **nekavējoties** konsultējieties ar ārstu.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspiež ar ārstu.
- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Kaletra iespējamā ietekme uz spēju vadīt autotransportu vai apkalpot mehānismus nav īpaši pārbaudīta. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja izjūtat kādas blakusparādības (piemēram, sliktu dūšu), kas var ietekmēt Jūsu spēju droši veikt šādas darbības. Tā vietā sazinieties ar ārstu.

### **Kaletra satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### 3. Kā lietot Kaletra

Svarīgi ir Kaletra tabletes norīt veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

#### Cik daudz Kaletra jālieto un kad?

##### Lietošana pieaugušajiem

- Parastā deva pieaugušajiem ir pa 400 mg/100 mg divas reizes dienā, t. i., ik pēc 12 stundām, kombinācijā ar citiem pret-HIV līdzekļiem. Pieauguši pacienti, kuri agrāk nav lietojuši citas pretvīrusu zāles, var lietot Kaletra tabletes arī reizi dienā 800 mg/200 mg devas veidā. Ārsts pateiks, cik tablešu jālieto. Pieaugušie pacienti, kuri iepriekš ir saņēmuši citas pretvīrusu zāles, var lietot Kaletra tabletes reizi dienā 800 mg/200 mg devas veidā, ja viņu ārsts tā ir nolēmis.
- Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kopā ar efavirenzu, nevirapīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu.
- Kaletra tabletes var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

##### Lietošana bērniem

- Ārsts noteiks bērnam nepieciešamo devu (tablešu skaitu), ņemot vērā bērna auguma garumu un ķermeņa masu.
- Kaletra tabletes var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Kaletra ir pieejama arī 100 mg/25 mg apvalkoto tablešu veidā. Kaletra iekšķīgi lietojamais šķīdums pieejams pacientiem, kuri nespēj lietot tabletes.

#### Ja Jūs vai Jūsu bērns ir lietojis Kaletra vairāk nekā noteikts

- Ja Jūs saprotat, ka esat lietojis Kaletra vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- Ja Jūs nevarat sazināties ar savu ārstu, dodieties uz slimnīcu.

#### Ja Jūs vai Jūsu bērns ir aizmirsis lietot Kaletra

##### Ja Jūs lietojat Kaletra divas reizes dienā

- Ja Jūs konstatējat, ka esat izlaidis devu sešu stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika, pēc iespējas ātrāk ieņemiet izlaisto, un tad turpiniet regulāri lietot parasto devu, kā norādījis Jūsu ārsts.
- Ja Jūs konstatējat, ka pēc ierastās devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā sešas stundas, nelietojiet aizmirsto devu, bet nākamo devu lietojiet ierastajā lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

##### Ja Jūs lietojat Kaletra vienreiz dienā

- Ja Jūs konstatējat, ka esat izlaidis devu divpadsmit stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika, pēc iespējas ātrāk ieņemiet izlaisto, un tad turpiniet regulāri lietot parasto devu, kā norādījis Jūsu ārsts.
- Ja Jūs konstatējat, ka pēc ierastās devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā divpadsmit stundas, nelietojiet aizmirsto devu, bet nākamo devu lietojiet ierastajā lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

## Ja Jūs vai Jūsu bērns pārtrauc lietot Kaletra

- Nemainiet dienas devu un nepārtrauciet Kaletra lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu.
- Kaletra jālieto katru dienu, lai palīdzētu kontrolēt HIV infekciju, neatkarīgi no tā, cik labi Jūs jūtaties.
- Lietojot Kaletra saskaņā ar ieteikumiem, Jums būs labākas izredzes aizkavēt rezistences veidošanos pret šīm zālēm.
- Ja kāda blakusparādība traucē lietot Kaletra kā norādīts, nekavējoties informējiet ārstu.
- Lai zāles negaidīti nebeigtos, vienmēr pārliecinieties, ka Jums ir pietiekami daudz Kaletra. Pirms ceļojuma vai pirms uzturēšanās slimnīcā pārliecinieties, vai Jums pietiks Kaletra līdz brīdim, kad varēsiet saņemt jaunu iepakojumu.
- Turpiniet lietot šīs zāles, līdz ārsts Jums dos citus norādījumus.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Kaletra var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Var būt grūti atšķirt blakusparādības, ko izraisījusi Kaletra, un blakusparādības, ko var izraisīt citas vienlaicīgi lietotas zāles un HIV infekcijas komplikācijas.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

**Pacienti, kuri lietoja šīs zāles, ziņoja par tālāk minētām blakusparādībām.** Ir svarīgi, lai Jūs informētu ārstu par šiem vai jebkādiem citiem simptomiem. Ja blakusparādības neizzūd vai pastiprinās, meklējiet medicīnisku palīdzību.

**Ļoti bieži:** var skart vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem:

- caureja;
- slikta dūša;
- augšējo elpceļu infekcijas.

**Bieži:** var skart 1 no katriem 10 cilvēkiem:

- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- vemšana, palielināts vēders, sāpes vēdera augšdaļā un lejasdaļā, meteorisms, gremošanas traucējumi, samazināta apetīte, kuņģa satura atvilkšana barības vadā, kas var izraisīt sāpes;
  - **Izstāstiet savam ārstam,** ja Jums ir slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā, jo tas var liecināt par pankreatītu (aizkuņģa dziedzera iekaisumu),
- kuņģa, tievo zarnu vai resnās zarnas tūskainība vai iekaisums;
- paaugstināts holesterīna līmenis Jūsu asinīs, paaugstināts triglicerīdu (taukvielu paveids) līmenis Jūsu asinīs, augsts asinsspiediens;
- samazināta organisma spēja pārstrādāt cukuru, tai skaitā cukura diabēts, svara zudums;
- zems sarkano asins ķermeņiņu skaits, zems balto asins ķermeņiņu skaits, kas parasti piedalās cīņā pret infekciju;
- izsitumi, ekzēma, zvīņu uzkrāšanās taukainā ādā;
- reibonis, trauksme, grūtības gulēt;
- noguruma sajūta, enerģijas un spēka iztrūkums, galvassāpes, ieskaitot migrēnu;
- hemoroīdi;
- aknu iekaisums, tai skaitā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās;
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā nātrene un mutes iekaisums;
- apakšējo elpceļu infekcijas;
- limfmezglu palielināšanās;
- impotence, patoloģiski stipra vai ilgstoša menstruālā asiņošana vai menstruāciju iztrūkums;
- muskuļu traucējumi, piemēram, vājums un spazmas, sāpes locītavās, muskuļos un mugurā;



- perifērās nervu sistēmas nervu bojājumi;
- nakts svīšana, nieze, izsitumi, tai skaitā puni uz ādas, ādas iekaisums, ādas un matu poru iekaisums, šķidrums uzkrāšanās šūnās vai audos.

**Retāk:** var skart 1 no katriem 100 cilvēkiem:

- patoloģiski sapņi;
- garšas izmaiņas vai zudums;
- matu izkrišana;
- patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), ko sauc par atrioventrikulāru blokādi;
- pangu veidošanās Jūsu artēriju iekšpusē, kas var izraisīt sirdslēkmi vai insultu;
- asinsvadu un kapilāru iekaisums;
- žultsceļu iekaisums;
- nekontrolēta ķermeņa kratīšanās;
- aizcietējumi;
- dziļo vēnu iekaisums sakarā ar asins trombu;
- sausa mute;
- nespēja kontrolēt zarnu darbību;
- tievo zarnu sākumdaļas, kas atrodas uzreiz aiz kuņģa, iekaisums, ievainojums vai čūla gremošanas traktā, asiņošana no zarnu trakta vai no taisnās zarnas;
- sarkanie asins ķermenīši urīnā;
- dzeltena āda vai acs baltumi (dzelte);
- tauku nogulsnešanās aknās, palielinātas aknas;
- sēklinieku nefunkcionēšana;
- simptomu uzliesmojums, kas saistīti ar neaktīvu Jūsu ķermeņa infekciju (imunitātes atjaunošanās);
- palielināta apetīte;
- patoloģiski augsts bilirubīna (pigments, kas rodas sabrūkot sarkanajiem asins ķermenīšiem) līmenis asinīs;
- samazināta dzimumtieksme;
- nieru iekaisums;
- kaulu atmiršana, ko izraisa slikta asins apgāde šim rajonam;
- jēlums vai čūlas mutē, kuņģa un zarnu iekaisums;
- nieru mazspēja;
- muskuļšķiedru sabrukšana, kā rezultātā notiek muskuļšķiedru satura (mioglobīna) izdalīšanās asinsritē;
- troksnis vienā vai abās ausīs, piemēram, zumēšana, zvanīšana vai svilpšana;
- trīce;
- patoloģiska vienas vārstules slēgšanās (Jūsu sirds trikuspidālā vārstule);
- vertigo (griešanās sajūta);
- redzes traucējumi, patoloģiska redze;
- svāra pieaugums.

**Reti:** var skart 1 no katriem 1000 cilvēkiem:

- smagi vai dzīvībai bīstami izsitumi uz ādas vai čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms un *erythema multiforme*).

**Nav zināmi:** biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- nierakmeņi.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju\*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Kaletra

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt krāsas maiņu.

## Kā ir jāatbrīvojas no neizlietotās Kaletra?

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Kaletra satur

Aktīvās vielas ir lopinavīrs un ritonavīrs.

Katra Kaletra tablete satur 200 mg lopinavīra un 50 mg ritonavīra.

Citas sastāvdaļas ir šādas:

### Tablete

Kopovidons, sorbitāna laurāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts.

### Tabletes apvalks

Hipromeloze, titāna dioksīds, makrogols, tips 400 (polietilēnglikols 400), hidroksipropilceluloze, talks, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, makrogols, tips 3350 (polietilēnglikols 3350), sarkanais dzelzs oksīds E172, polisorbāts 80.

### Kaletra ārējais izskats un iepakojums

Kaletra apvalkotās tabletes ir sarkanas, ar iespaidumu [Abbott logo] un "AL".

Kaletra apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumos, kas satur 120 tabletes (1 plastmasas pudele ar 120 tabletēm) un multipakās, kurās ir 3 plastmasas pudeles ar 120 tabletēm katrā (360 tabletes). Ir pieejami arī blisteriepakojumi ar 120 tabletēm (1 kastīte ar 120 tabletēm vai 3 kastītes ar 40 tabletēm katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Kaletra 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes *lopinavirum/ritonavirum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Kaletra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Kaletra lietošanas
3. Kā lietot Kaletra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kaletra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Kaletra un kādam nolūkam to lieto

- Ārsts Jums parakstījis Kaletra, lai palīdzētu kontrolēt cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju. Kaletra to veic, palēninot infekcijas izplatīšanos Jūsu organismā.
- Kaletra neizārstē HIV infekciju vai AIDS.
- Kaletra lieto bērniem, kuri ir 2 gadus veci vai vecāki, pusaudžiem un pieaugušajiem, kuri ir inficēti ar HIV – vīrusu, kas izraisa AIDS.
- Kaletra satur aktīvās vielas – lopinavīru un ritonavīru. Kaletra ir pretretrovīrusu zāles. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par proteāzes inhibitoriem.
- Kaletra paraksta lietošanai kombinācijā ar citiem pretvīrusu līdzekļiem. Ārsts pārrunās ar Jums un noteiks, kādas zāles Jums ir piemērotākas.

#### 2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Kaletra lietošanas

**Nelietojiet Kaletra šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret lopinavīru, ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.

**Nelietojiet Kaletra kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm:**

- astemizolu vai terfenadīnu (parasti lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus - šīs zāles var iegādāties arī bez receptes);
- perorāli (iekšķīgi) lietotu midazolāmu, triazolāmu (lieto trauksmes un/vai miega traucējumu mazināšanai);
- pimoazīdu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
- kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai);
- lurazidonu (lieto depresijas ārstēšanai);
- ranolazīnu (lieto hronisku sāpju krūfīs (stenokardija) ārstēšanai);
- cisaprīdu (lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus);
- ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, metilergonovīnu (lieto galvassāpju ārstēšanai);
- amiodaronu vai dronedaronu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- lovastatīnu, simvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- lomitapīdu (lieto holesterīna līmeņa asinīs pazemināšanai);

- alfuzosīnu (lieto vīriešiem, lai ārstētu palielinātas prostatas simptomus (labdabīgu prostatas hiperplāziju (LPH)));
- fuzidīnskābi (lieto, lai ārstētu ādas infekcijas, ko izraisa *Staphylococcus* baktērijas, piemēram, impetigo un inficētu dermatītu). Fuzidīnskābes lietošanu, lai ārstētu ilgstošas kaulu un locītavu infekcijas, jāveic ārsta uzraudzībā (skatīt punktā “**Citas zāles un Kaletra**”);
- kolhiicīnu (tiek lietots pret podagru), ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu “**Citas zāles un Kaletra**”);
- elbasvīru/grazoprevīru (lieto hroniskas C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai);
- ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar dasabuvīru vai bez tā (lieto hroniskas C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai);
- neratinibs (lieto krūts vēža ārstēšanai);
- avanafilu vai vardenafilu (lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai);
- sildenafilu lieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai (augsts asinsspiediens plaušu artērijā). Sildenafilu lietošana pacientiem erektilās disfunkcijas ārstēšanai var būt ārsta uzraudzībā (skatīt punktā “**Citas zāles un Kaletra**”);
- zāles, kuru sastāvā ir divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

Informāciju par dažām citām zālēm, kuru lietošanas gadījumā jāievēro īpaša piesardzība, **lasiet zāļu sarakstā tālāk tekstā aiz „Citas zāles un Kaletra”**.

Ja pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm, jautājiet ārstam par nepieciešamību veikt izmaiņas vai nu kāda Jūsu stāvokļa ārstēšanā, vai pretvīrusu terapijā.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Kaletra lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Svarīga informācija**

- Cilvēkiem lietojot Kaletra, vēl aizvien var attīstīties infekcijas vai citas slimības, kas saistītas ar HIV infekciju un AIDS. Tādēļ ir svarīgi atrasties ārsta uzraudzībā, kamēr lietojat Kaletra.

### **Informējiet savu ārstu, ja Jums vai Jūsu bērnam ir vai agrāk bijusi**

- A un B tipa **hemofīlija**. Kaletra var palielināt asiņošanas risku;
- **cukura diabēts**, jo pacientiem, kuri lietojuši Kaletra, ziņots par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs;
- **aknu slimības**, jo pacientiem ar pārciestām aknu slimībām, piemēram, hronisku B vai C hepatītu, ir palielināts smagu un pat letālu aknu blakusparādību risks.

### **Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir:**

- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, apgrūtināta elpošana un izteikts muskuļu vājums kājās un rokās, jo šie simptomi var liecināt par paaugstinātu pienskābes līmeni;
- slāpes, bieža urinēšana, redzes miglošanās vai ķermeņa masas samazināšanās, jo tas var liecināt par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs;
- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, jo stipra triglicerīdu (taukvielu asinīs) līmeņa paaugstināšanās tiek uzskatīta par pankreatīta (aizkuņģa dziedzera iekaisuma) riska faktoru, un šie simptomi var liecināt par šo traucējumu;
- dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju anamnēzē iepriekšējās infekcijas iekaisuma pazīmes un simptomi var parādīties neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas. Uzsakta, ka šos simptomus izraisa organisma imūnsistēmas darbības uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas var pastāvēt pat bez jebkādiem redzamiem simptomiem;
- papildus oportūnistiskām infekcijām, autoimūni traucējumi (stāvoklis, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīgiem ķermeņa audiem) var parādīties arī pēc zāļu, kas paredzētas HIV infekcijas

ārstēšanai, lietošanas uzsākšanas. Autoimūni traucējumi var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja Jūs ievērojat jebkādu infekcijas simptomus vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājums, nespēks, kas sākoties rokās un kājās, pārvietojas uz augšu pa visu ķermeni, sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte, lūdzu, nekavējoties par to informējiet savu ārstu, lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu;

- **locītavu stīvums, smeldze un sāpes** (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības, jo dažiem pacientiem, kuri lieto šīs zāles, var sākties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asiņu apgādes zudums kaulos). Daži no šīs slimības riska faktoriem ir kombinētas pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija (imūnās sistēmas aktivitātes samazināšanās), palielināts ķermeņa masas indekss;
- **muskuļu sāpes**, jutīgums vai vājums, īpaši apvienojumā ar šīm zālēm. Retos gadījumos šie muskuļu traucējumi var būt nopietni.
- reiboņa, apskurbuma simptomi, ģībšana vai patoloģiska sirdsdarbības sajūta. Kaletra var izraisīt Jūsu sirds ritma un Jūsu sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas. Šīs izmaiņas var būt redzamas EKG (elektrokardiogrammā).

### Citas zāles un Kaletra

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:**

- antibiotikas (piemēram, rifabutīns, rifampicīns, klaritromicīns);
- pretvēža zāles (piemēram, abemaciclibis, afatinībs, apalutamīds, ceritinībs, enkorafenībs, ibrutinībs, venetoklakss, lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori, tādi kā dasatinībs un nilotinībs, arī vinkristīns un vinblastīns);
- antikoagulantus (piemēram, varfarīns, rivaroksabāns, vorapaksars);
- antidepresanti (piemēram, trazodons, bupropions);
- pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, lamotrigīns un valproāts);
- pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols);
- zāles pret podagru (piemēram, kolhicīns). Ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi, nelietojiet Kaletra vienlaikus ar kolhicīnu (skatīt arī iepriekš, **“Nelietojiet Kaletra šādos gadījumos”**);
- zāles pret tuberkulozi (bedahilīns, delamanīds);
- pretvīrusu līdzekļi, ko lieto hroniska C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem (piemēram, glekaprevīrs/pibrentasvīrs, simeprevīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs);
- zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (piemēram, sildenafilis un tadalafils);
- fuzidīnskābi lieto, lai ārstētu ilgstošas kaulu un locītavu infekcijas (piemēram, osteomielīts);
- sirds zāles, to skaitā:
  - digoksīns;
  - kalcija kanālu antagonisti (piemēram, felodipīns, nifedipīns, nikardipīns);
  - zāles sirdsdarbības ritma koriģēšanai (piemēram, bepridils, sistēmiski ievadīts lidokaīns, hinidīns);
- HIV CCR5 antagonisti (piemēram, maraviroks);
- HIV-1 integrāzes inhibitori (piemēram, raltegravīrs);
- zāles maza trombocītu skaita asinīs ārstēšanai (piemēram, fostamatinībs);
- levotiroksīns (lieto, lai ārstētu vairogdziedzera darbības traucējumus);
- zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs (piemēram, atorvastatīns, lovastatīns, rosuvastatīns vai simvastatīns);
- zāles astmas un citu ar plaušām saistītu traucējumu ārstēšanai, piemēram, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) (piemēram, salmeterols);
- zāles plaušu arteriālās hipertensijas (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) ārstēšanai (piemēram, bosentāns, riociguats, sildenafilis, tadalafils);
- imūnsistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns), takrolīms);
- zāles smēķēšanas atmešanas atvieglošanai (piemēram, bupropions);

- pretsāpju līdzekļi (piemēram, fentanils);
- morfinam līdzīgas zāles (piemēram, metadons);
- nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) (piemēram, efavirenzs, nevirapīns);
- iekšķīgi lietojami pretapaugļošanās līdzekļi vai kontracetīva plākstera lietošana, lai izsargātos no grūtniecības (skatīt punktu tālāk „**Pretapaugļošanās līdzekļi**”);
- proteāžu inhibitori (piemēram, fosamprenavīrs, indinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, tipranavīrs);
- sedatīvi līdzekļi (piemēram, injekcijas veidā ievadīts midazolāms);
- steroīdi (piemēram, budezonīds, deksametazons, flutikazona propionāts, etinilestradiols, triamcinolons).

Informāciju par zālēm, kuras nedrīkst lietot kopā ar Kaletra, lasiet punktā „**Nelietojiet Kaletra kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm**” iepriekš tekstā.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

### **Zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (avanafils, vardenafils, sildenafilis, tadalafilis)**

- **Nelietojiet Kaletra**, ja pašlaik lietojat avanafilu vai vardenafilu.
- Jūs nedrīkstat lietot Kaletra vienlaicīgi ar sildenafilu, lai ārstētu plaušu arteriālo hipertensiju (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) (skatīt arī punktā **Nelietojiet Kaletra šādos gadījumos** iepriekš tekstā).
- Ja lietojat sildenafilu vai tadalafilu kopā ar Kaletra, Jums var rasties tādas blakusparādības kā pazemināts asinsspiediens, ģībonis, redzes pārmaiņas un par 4 stundām ilgāka dzimumlocekļa erekcija. Ja erekcija ilgst vairāk par 4 stundām, Jums **nekavējoties** jāmeklē medicīniska palīdzība, lai izvairītos no paliekoša dzimumlocekļa bojājuma. Ārsts var Jums izskaidrot šos simptomus.

### **Pretapaugļošanās līdzekļi**

- Ja lietojat perorālos pretapaugļošanās līdzekļus vai kontracepcijas plāksteri, lai izsargātos no grūtniecības, Jums jāizmanto papildus vai cita veida pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvs), jo Kaletra var mazināt perorālo un plākstera veida pretapaugļošanās līdzekļu efektivitāti.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, **nekavējoties** konsultējieties ar ārstu.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspiež ar ārstu.
- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Kaletra iespējamā ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nav īpaši pārbaudīta. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja izjūtat kādas blakusparādības (piemēram, sliktu dūšu), kas var ietekmēt Jūsu spēju droši veikt šādas darbības. Tā vietā sazinieties ar ārstu.

### **Kaletra satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.



### 3. Kā lietot Kaletra

Svarīgi ir Kaletra tabletes norīt veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

#### Cik daudz Kaletra jālieto un kad?

##### Lietošana pieaugušajiem

- Parastā deva pieaugušajiem ir pa 400 mg/100 mg divas reizes dienā, t. i., ik pēc 12 stundām, kombinācijā ar citiem pret-HIV līdzekļiem. Pieauguši pacienti, kuri agrāk nav lietojuši citas pretvīrusu zāles, var lietot Kaletra tabletes arī reizi dienā 800 mg/200 mg devas veidā. Ārsts pateiks, cik tablešu jālieto. Pieaugušie pacienti, kuri iepriekš ir saņēmuši citas pretvīrusu zāles, var lietot Kaletra tabletes reizi dienā 800 mg/200 mg devas veidā, ja viņu ārsts tā ir nolēmis.
- Kaletra nedrīkst lietot reizi dienā kopā ar efavirenzu, nevirapīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu.
- Kaletra tabletes var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

##### Lietošana bērniem vecākiem par 2 gadiem

- Ārsts noteiks bērnam nepieciešamo devu (tablešu skaitu), ņemot vērā bērna auguma garumu un ķermeņa masu.
- Kaletra tabletes var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Kaletra ir pieejama arī 200 mg/50 mg apvalkoto tablešu veidā. Kaletra iekšķīgi lietojamais šķīdums pieejams pacientiem, kuri nespēj lietot tabletes.

#### Ja esat lietojis vai Jūsu bērns ir lietojis Kaletra vairāk nekā noteikts

- Ja aptverat, ka esat lietojis Kaletra vairāk nekā nepieciešams, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- Ja nevarat sazināties ar savu ārstu, dodieties uz slimnīcu.

#### Ja Jūs esat aizmirsis vai Jūsu bērns ir aizmirsis lietot Kaletra

##### Ja Jūs lietojat Kaletra divas reizes dienā

- Ja Jūs konstatējat, ka esat izlaidis devu sešu stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika, pēc iespējas ātrāk ieņemiet izlaisto, un tad turpiniet regulāri lietot parasto devu, kā norādījis Jūsu ārsts.
- Ja Jūs konstatējat, ka pēc ierastās devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā sešas stundas, nelietojiet aizmirsto devu, bet nākamo devu lietojiet ierastajā lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

##### Ja Jūs lietojat Kaletra vienreiz dienā

- Ja Jūs konstatējat, ka esat izlaidis devu divpadsmit stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika, pēc iespējas ātrāk ieņemiet izlaisto, un tad turpiniet regulāri lietot parasto devu, kā norādījis Jūsu ārsts.
- Ja Jūs konstatējat, ka pēc ierastās devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā divpadsmit stundas, nelietojiet aizmirsto devu, bet nākamo devu lietojiet ierastajā lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### Ja Jūs vai Jūsu bērns pārtraucat lietot Kaletra

- Nemainiet dienas devu un nepārtrauciet Kaletra lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu.

- Kaletra jālieto katru dienu, lai palīdzētu kontrolēt HIV infekciju, neatkarīgi no tā, cik labi Jūs jūtaties.
- Lietojot Kaletra saskaņā ar ieteikumiem, Jums būs labākas izredzes aizkavēt rezistences veidošanos pret šīm zālēm.
- Ja kāda blakusparādība traucē lietot Kaletra kā norādīts, nekavējoties informējiet ārstu.
- Rūpējieties, lai vienmēr būtu pieejams pietiekams Kaletra daudzums un Jums nevajadzētu izlaist devu. Pirms ceļojuma vai pirms uzturēšanās slimnīcā parliecinieties, ka Jums pietiks Kaletra, līdz varēsiet saņemt jaunu iepakojumu.
- Turpiniet lietot šīs zāles, līdz ārsts Jums dos citus norādījumus.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Kaletra var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Var būt grūti atšķirt blakusparādības, ko izraisījusi Kaletra, un blakusparādības, ko var izraisīt citas vienlaicīgi lietotas zāles un HIV infekcijas komplikācijas.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

**Pacienti, kuri lietoja šīs zāles, ziņoja par tālāk minētām blakusparādībām.** Ir svarīgi, lai Jūs informētu ārstu par šiem vai jebkādiem citiem simptomiem. Ja blakusparādības neizzūd vai pastiprinās, meklējiet medicīnisku palīdzību.

**Ļoti bieži:** var skart vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem:

- caureja;
- slikta dūša;
- augšējo elpceļu infekcijas.

**Bieži:** var skart 1 no katriem 10 cilvēkiem:

- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- vemšana, palielināts vēders, sāpes vēdera augšdaļā un lejasdaļā, meteorisms, gremošanas traucējumi, samazināta apetīte, kuņģa satura atviltis barības vadā, kas var izraisīt sāpes;
  - **Izstāstiet savam ārstam,** ja Jums ir slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā, jo tas var liecināt par pankreatītu (aizkuņģa dziedzera iekaisumu),
- kuņģa, tievo zarnu vai resnās zarnas tūskainība vai iekaisums;
- paaugstināts holesterīna līmenis Jūsu asinīs, paaugstināts triglicerīdu (taukvielu paveids) līmenis Jūsu asinīs, augsts asinsspiediens;
- samazināta organisma spēja pārstrādāt cukuru, tai skaitā cukura diabēts, svara zudums;
- zems sarkano asins ķermenīšu skaits, zems balto asins ķermenīšu skaits, kas parasti piedalās cīņā pret infekciju;
- izsitumi, ekzēma, zvīņu uzkrāšanās taukainā ādā;
- reibonis, trauksme, grūtības gulēt;
- noguruma sajūta, enerģijas un spēka iztrūkums, galvassāpes, ieskaitot migrēnu;
- hemoroīdi;
- aknu iekaisums, tai skaitā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās;
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā nātrene un mutes iekaisums;
- apakšējo elpceļu infekcijas;
- limfmezglu palielināšanās;
- impotence, patoloģiski stipra vai ilgstoša menstruālā asiņošana, vai menstruāciju iztrūkums;
- muskuļu traucējumi, piemēram, vājums un spazmas, sāpes locītavās, muskuļos un mugurā;
- perifērās nervu sistēmas nervu bojājumi;
- nakts svīšana, nieze, izsitumi tai skaitā, puni uz ādas, ādas iekaisums, ādas un matu poru iekaisums, šķidrums uzkrāšanās šūnās vai audos.

**Retāk:** var skart 1 no katriem 100 cilvēkiem:

- patoloģiski sapņi;
- garšas izmaiņas vai zudums;
- matu izkrišana;
- patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), ko sauc par atrioventrikulāru blokādi;
- pangu veidošanās Jūsu artēriju iekšpusē, kas var izraisīt sirdslēkmi vai insultu;
- asinsvadu un kapilāru iekaisums;
- žultsceļu iekaisums;
- nekontrolēta ķermeņa kratīšanās;
- aizcietējumi;
- dziļo vēnu iekaisums sakarā ar asins trombu;
- sausa mute;
- nespēja kontrolēt zarnu darbību;
- tievo zarnu sākumdaļas, kas atrodas uzreiz aiz kuņģa, iekaisums, ievainojums vai čūla gremošanas traktā, asiņošana no zarnu trakta vai no taisnās zarnas;
- sarkanie asins ķermenīši urīnā;
- dzeltena āda vai acs baltumi (dzelte);
- tauku nogulsnešanās aknās, palielinātas aknas;
- sēklinieku nefunkcionēšana;
- simptomu uzliesmojums, kas saistīti ar neaktīvu Jūsu ķermeņa infekciju (imunitātes atjaunošanās);
- palielināta apetīte;
- patoloģiski augsts bilirubīna (pigments, kas rodas sabrūkot sarkanajiem asins ķermenīšiem) līmenis asinīs;
- samazināta dzimumtieksme;
- nieru iekaisums;
- kaulu atmiršana, ko izraisa slikta asins apgāde šim rajonam;
- jēlums vai čūlas mutē, kuņģa un zarnu iekaisums;
- nieru mazspēja;
- muskuļšķiedru sabrukšana, kā rezultātā notiek muskuļšķiedru satura (mioglobīna) izdalīšanās asinsritē;
- troksnis vienā vai abās ausīs, piemēram, zumēšana, zvanīšana vai svilpšana;
- trīce;
- patoloģiska vienas vārstules slēgšanās (Jūsu sirds trikuspidālā vārstule);
- vertigo (griešanās sajūta);
- redzes traucējumi, patoloģiska redze;
- svāra pieaugums.

**Reti:** var skart 1 no katriem 1000 cilvēkiem:

- smagi vai dzīvībai bīstami izsitumi uz ādas vai čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms un *erythema multiforme*).

**Nav zināmi:** biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- nierakmeņi.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju\*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Kaletra

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt krāsas maiņu.

## Kā ir jāatbrīvojas no neizlietotās Kaletra?

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Kaletra satur

Aktīvās vielas ir lopinavīrs un ritonavīrs.

Katra Kaletra tablete satur 100 mg lopinavīra un 25 mg ritonavīra.

Citas sastāvdaļas ir šādas:

### Tablete

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, kopovidons, nātrija stearilfumarāts, sorbitāna laurāts.

### Tabletes apvalks

Polivinilspirts, talks, titāna dioksīds, 3350 tipa makrogols, sarkanais dzelzs oksīds E172.

### Kaletra ārējais izskats un iepakojums

Kaletra apvalkotās tabletes ir gaiši sārtas, ar iespaidumu [Abbott logo] un "AC".

Kaletra 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas plastmasas pudelēs, kas satur 60 tabletes.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

### Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

### България

АБВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

### Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

### Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

### Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>