

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne raztopine zdravila Kaletra vsebuje 80 mg lopinavirja, koformuliranega z 20 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 356,3 mg alkohola (42,4 % v/v), 168,6 mg koruznega sirupa z visoko vsebnostjo fruktoze, 152,7 mg propilenglikola (15,3 % m/v) (glejte poglavje 4.3), 10,2 mg makrogolglicerol 40 hidrogeniranega ricinusovega olja in 4,1 mg kalijevega acesulfamata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Raztopina je svetlo rumene do oranžne barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kaletra je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 14 dni in več, okuženih z virusom (HIV-1), ki povzroča imunsko pomanjkljivost.

Izbira zdravila Kaletra za zdravljenje s HIV-1 okuženih bolnikov in bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, mora temeljiti na individualnem preizkusu odpornosti virusa in anamnezi bolnikovega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kaletra morajo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki

Priporočeni odmerek zdravila Kaletra je 5 ml peroralne raztopine (400/100 mg) dvakrat na dan, zaužite s hrano.

Pediatrična populacija, stari 14 dni in več

Formulacija v obliki peroralne raztopine je priporočena možnost za najnatančnejše odmerjanje pri otrocih na podlagi telesne površine ali telesne mase. Če pa je treba uporabiti trdno peroralno odmerno obliko za otroke s telesno maso manj kot 40 kg ali s telesno površino od 0,5 do 1,4 m², ki zmorejo zaužiti tablete, je mogoče uporabiti tablete zdravila Kaletra 100 mg/25 mg. Pri otrocih s telesno maso 40 kg ali več ali s telesno površino* več kot 1,4 m² se lahko uporabi odmerek tablet zdravila Kaletra za odrasle (400/100 mg dvakrat na dan). Tablete zdravila Kaletra se uporabljajo peroralno in jih je

treba pogoltniti cele; ne sme se jih gristi, lomiti ali drobiti. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Kaletra 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete.

Upoštevati je treba celokupno količino alkohola in propilenglikola v vseh zdravilih, ki jih bo prejel dojenček, vključno z zdravilom Kaletra peroralna raztopina, da bi se izognili toksičnosti teh pomožnih snovi (glejte poglavje 4.4).

Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih od 14 dni do 6 mesecev

Smernice za pediatrično odmerjanje od 2 tednov do 6 mesecev		
Na podlagi telesne mase (mg/kg)	Na podlagi telesne površine (mg/m²)*	Pogostnost
16/4 mg/kg (kar ustreza 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m ² (kar ustreza 3,75 ml/m ²)	Dvakrat na dan s hrano

*Telesno površino lahko izračunamo po enačbi

telesna površina (m²) = √ (višina (cm) X telesna masa (kg) / 3600)

Bolnikom, mlajših od 6 mesecev, zdravila Kaletra ni priporočljivo dajati v kombinaciji z efavirenzom ali nevirapinom.

Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starejših od 6 mesecev in mlajših od 18 let

Brez sočasnega zdravljenja z efavirenzom ali nevirapinom

Naslednji tabeli vsebujeta smernice za odmerjanje zdravila Kaletra peroralna raztopina na osnovi telesne mase in indeksa telesne mase (ITM).

Smernice za pediatrično odmerjanje na osnovi telesne mase* > 6 mesecev do 18 let		
Telesna masa (kg)	Odmerek peroralne raztopine dvakrat na dan (odmerek v mg/kg)	Volumen peroralne raztopine dvakrat na dan skupaj s hrano (80 mg lopinavirja/20 mg ritonavirja na ml)**
7 do < 15 kg 7 do 10 kg > 10 do < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
≥ 15 do 40 kg 15 do 20 kg > 20 do 25 kg > 25 do 30 kg > 30 do 35 kg > 35 do 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Glejte priporočila za odmerjanje pri odraslih	

*smernice za odmerjanje na osnovi telesne mase temeljijo na omejenih podatkih

**volumen (ml) peroralne raztopine predstavlja povprečni odmerek za razpon mase

Smernice za pediatrično odmerjanje za odmerek 230/57,5 mg/m² > 6 mesecev do < 18 let	
telesna površina* (m²)	odmerek dvakrat na dan (odmerek v 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)

*Telesno površino lahko izračunamo po enačbi

$$\text{telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{višina (cm)} \times \text{telesna masa (kg)}) / 3600}$$

Sočasno zdravljenje z efavirenzom ali nevirapinom

Odmerjanje 230/57,5 mg/m² utegne biti pri nekaterih otrocih nezadostno, če sta sočasno uporabljena nevirapin ali efavirenz. Pri teh bolnikih je treba povečati odmerek zdravila Kaletra na 300/75 mg/m². Priporočenega odmerka 533/133 mg ali 6,5 ml dvakrat na dan se ne sme preseči.

Otroci, mlajši od 14 dni in nedonošenčki

Zdravila Kaletra peroralna raztopina se ne sme dajati dojenčkom, če nimajo postmenstrualne starosti (obdobje od prvega dneva zadnjega menstrualnega cikla matere do rojstva ter čas po rojstvu) 42 tednov in postnatalne starosti vsaj 14 dni (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri s HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so opazili za približno 30 % večjo izpostavljenost lopinavirju, vendar ni pričakovati, da bi to bilo klinično pomembno (glejte poglavje 5.2). Nobenih podatkov ni na voljo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Ti bolniki ne smejo prejeti zdravila Kaletra (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zvišane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Način uporabe

Zdravilo Kaletra se jemlje peroralno in vedno s hrano (glejte poglavje 5.2). Za dajanje odmerka je treba uporabiti kalibrirano 2 ml ali 5 ml brizgo za peroralno dajanje, ki najbolj ustreza predpisanemu volumnu.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda insuficienca jeter.

Zdravilo Kaletra vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Zato se je ne sme uporabljati sočasno z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana koncentracija v plazmi povezana z resnimi in/ali smrtno nevarnimi učinki. Med takšna zdravila spadajo:

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine	Razlog
Zvišanje koncentracije sočasno uporabljenih zdravil		
Zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa ₁	Alfuzosin	Večja koncentracija alfuzosina v plazmi, ki lahko povzroči hudo hipotenzijo. Sočasna uporaba z alfuzosinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Antianginozna zdravila	Ranolazin	Večja koncentracija ranolazina v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
Antiaritmiki	Amjodaron, dronedaron	Večja koncentracija amjodarona in dronedarona v plazmi. Zaradi tega večje tveganje za motnje srčnega ritma ali druge resne neželene učinke (glejte poglavje 4.5).
Antibiotik	Fusidna kislina	Večja koncentracija fusidne kisline v plazmi. Sočasna uporaba fusidne kisline je kontraindicirana pri dermatoloških okužbah (glejte poglavje 4.5).
Zdravila proti raku	Neratinib	Zvišana koncentracija neratiniba v plazmi, ki lahko poveča tveganje za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
	Venetoklaks	Zvišana koncentracija venetoklaksa v plazmi. Povečano tveganje za sindrom tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.5).
Zdravila proti protinu	Kolhicin	Večja koncentracija kolhicina v plazmi. Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožajoče reakcije pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
Antihistaminiki	Astemizol, terfenadin	Večja koncentracija astemizola in terfenadina v plazmi. Zaradi tega večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tema zdraviloma (glejte poglavje 4.5).

Antipsihotiki/nevroleptiki	Lurasidon	Večja koncentracija lurasidona v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
	Pimozid	Večja koncentracija pimozida v plazmi. Zaradi tega večje tveganje za resne hematološke nepravilnosti ali druge resne neželene učinke tega zdravila (glejte poglavje 4.5).
	Kvetiapin	Zvišana plazemska koncentracija kvetiapina, ki lahko vodi v komo. Sočasna uporaba s kvetiapienom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Alkaloidi ergot	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Večja koncentracija derivatov ergot, ki povzroči akutno ergotsko toksičnost, vključno z vazospazmom in ishemijo (glejte poglavje 4.5).
Zdravilo za motiliteto prebavil	Cisaprid	Večja koncentracija cisaprida v plazmi. Zaradi tega večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.5).
Zdravila z direktnim delovanjem proti virusu hepatitisa C	Elbasvir/grazoprevir	Povečano tveganje za povišanje alanin transaminaze (ALT) (glejte poglavje 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez dasabuvirja	Povečana koncentracija paritaprevirja v plazmi; zato je povečano tveganje za povišanja alanin transaminaze (ALT) (glejte poglavje 4.5).
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov		
Zaviralci reduktaze HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Večje koncentracije lovostatina in simvastatina v plazmi; zaradi tega večje tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).
Zaviralci mikrosomskega transportnega proteina trigliceridov (MTTP)	Lomitapid	Povečane koncentracije lomitapida v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)	Avanafil	Zvišane plazemske koncentracije avanafila (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran je samo v primeru uporabe za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH). Večja koncentracija sildenafil v plazmi. Zaradi tega večja možnost neželenih učinkov, povezanih s sildenafilom (med takšnimi sta hipotenzija in sinkopa). Glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5 za sočasno uporabo sildenafil pri bolnikih z erektilno disfunkcijo.
	Vardenafil	Večja koncentracija vardenafila v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Sedativi/hipnotiki	Peroralni midazolam, triazolam	Večja koncentracija peroralnega midazolama in triazolama v plazmi. Zaradi tega večje tveganje skrajne sedacije in depresije dihanja zaradi teh zdravil. Za previdnostne ukrepe pri parenteralni uporabi midazolama glejte poglavje 4.5.

Znižanje koncentracije zdravila z lopinavirjem/ritonavirjem

Zdravila rastlinskega izvora	Šentjanževka	Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>) zaradi tveganja za znižanje plazemske koncentracije in zmanjšanje kliničnih učinkov lopinavirja in ritonavirja (glejte poglavje 4.5).
------------------------------	--------------	---

Zaradi možnih toksičnih učinkov pomožne snovi propilenglikola je peroralna raztopina zdravila Kaletra kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 14 dni, nosečnicah, bolnikih z odpovedjo jeter ali ledvic in pri bolnikih, zdravljenih z disulfiramom ali metronidazolom (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s sočasnimi boleznimi

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Kaletra nista ugotovljeni pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Zdravilo Kaletra je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Bolnike s kroničnim hepatitisom B in C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, bolj ogrožajo hudi in potencialno usodni neželeni učinki na jetrih. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja proti hepatitisu B in C je treba upoštevati tudi ustrezne informacije o teh zdravilih.

Pri bolnikih z obstoječo disfunkcijo jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri takšnih bolnikih obstajajo znaki slabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o prekinitvi ali opustitvi zdravljenja.

Poročali so o zvišanih koncentracijah transaminaz z ali brez zvišanja koncentracije bilirubina v plazmi pri bolnikih, okuženih s HIV, in pri posameznikih, zdravljenih po izpostavljenosti okužbi kot

profilaksa, že 7 dni po začetku zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. V nekaterih primerih je prišlo do resne disfunkcije jeter.

Pred začetkom zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem je potrebno ustrezno laboratorijsko testiranje, med zdravljenjem pa strogo nadzorovanje.

Okvara ledvic

Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zvečane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Hemofilija

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o povečanju krvavitvev, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so dobili dodaten faktor VIII. V več kot polovici primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali ali znova uvedli, če je bilo zdravljenje prekinjeno. Pokazalo se je vzročno razmerje, a mehanizem delovanja ni razjasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba seznaniti z možnostjo, da se zveča nagnjenost h krvavitvam.

Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kaletra (vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija), so bili opisani primeri pankreatitisa. Večinoma so imeli ti bolniki anamnezo pankreatitisa in/ali hkratnega zdravljenja z drugimi zdravili, povezanimi s pankreatitisom. Izrazito zvišanje trigliceridov je dejavnik tveganja za pankreatitis. Bolnike z napredovalo boleznijo HIV utegneta ogrozati zvišanje trigliceridov in pankreatitis.

Na pankreatitis je treba pomisliti, če se pojavijo klinični simptomi (navzeja, bruhanje, bolečine v trebuhu) ali nenormalne laboratorijske vrednosti (npr. zvišanje serumske lipaze ali amilaze), ki nakazujejo pankreatitis. Bolnike s temi znaki oz. simptomi je treba pregledati. Če se diagnoza pankreatitisa potrdi, je treba zdravljenje z zdravilom Kaletra prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Vnetni sindrom imunske rekonstitucije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - combination antiretroviral therapy) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Ob začetku imunske rekonstitucije so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Podaljšanje intervala PR

Ugotovljeno je, da kombinacija lopinavir/ritonavir nekaterim zdravim odraslim osebam zmerno in asimptomatsko podaljša interval PR. Med zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem so redko poročali o atrioventrikularnem bloku 2. ali 3. stopnje pri bolnikih, ki so imeli osnovno organsko bolezen in že obstoječe nepravilnosti prevodnega sistema, in bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo interval

PR (npr. verapamil ali atazanavir). Zdravilo Kaletra morate pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Medsebojno delovanje z zdravili

Zdravilo Kaletra vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Zdravilo Kaletra pogosto zveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se v prvi vrsti presnavljajo s CYP3A. Zvečana koncentracija sočasno uporabljenih zdravil v plazmi lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Močni zaviralci CYP3A4 kot so zaviralci proteaz lahko povečajo izpostavljenost bedakilinu, kar bi potencialno lahko povečalo tveganje za neželene učinke povezane z bedakilinom. Zato se je treba izogibati kombinaciji bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem. Vendar pa je, če je korist večja od tveganja, pri sočasni uporabi bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.5 in se obrnite na informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).

Sočasna uporaba delamanida z močnim zaviralcem CYP3A (kot je lopinavir/ritonavir) lahko poveča izpostavljenost presnovku delamanida, ki ga povezujejo s podaljšanjem intervala QTc. Zato se v primeru, če se sočasno dajanje delamanida z lopinavirjem/ritonavirjem smatra za potrebno, skozi celotno obdobje zdravljenja z delamanidom priporoča zelo pogosto spremljanje EKG-ja (glejte poglavje 4.5 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).

Pri bolnikih, ki so jih zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A, kot je ritonavir, so poročali o življenjsko ogrožajočem in smrtnem medsebojnem delovanju. Sočasna uporaba kolhicina je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Kombinacija zdravila Kaletra s/z:

- tadalafilom, uporabljenim za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- riociguatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- vorapaksarjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- fusidno kislino pri osteoartikularnih okužbah ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- rivaroksabanom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba zdravila Kaletra v kombinaciji z atorvastatinom ni priporočljiva. Če je zdravljenje z atorvastatinom nujno, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in natančno spremljati varnost. Previdnost je potrebna tudi pri hkratni uporabi zdravila Kaletra z rosuvastatinom; razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci PDE5

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju sildenafilu ali tadalafilu za zdravljenje erektilne disfunkcije bolnikom, ki dobivajo zdravilo Kaletra. Pričakovati je treba, da sočasna uporaba zdravila Kaletra in teh zdravil bistveno zviša njihovo koncentracijo in lahko povzroči spremljajoče neželene učinke, npr. hipotenzijo, sinkopo, motnje vida in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba avanafilu ali vardenafilu in lopinavirja/ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije in zdravila Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Kaletra in zdravil, ki podaljšujejo interval QT; takšna so npr. klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Zdravilo Kaletra lahko dejansko zveča koncentracijo hkrati uporabljenih zdravil, to pa lahko zveča njihove neželene kardialne učinke. V predkliničnih raziskavah z zdravilom Kaletra so poročali o kardialnih incidentih, zato možnih učinkov zdravila Kaletra na srce trenutno ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Sočasna uporaba zdravila Kaletra in rifampicina ni priporočljiva. Rifampicin v kombinaciji z zdravilom Kaletra povzroči veliko znižanje koncentracij lopinavirja s posledičnim pomembnim zmanjšanjem terapevtskega učinka lopinavirja. Zadostno izpostavljenost kombinaciji lopinavir/ritonavir se lahko doseže z uporabo višjega odmerka zdravila Kaletra, vendar je to povezano z večjim tveganjem za jetrno in gastrointestinalno toksičnost. Zato naj se taka sočasna uporaba izogiba, razen če se presodi, da je absolutno potrebna (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe zdravila Kaletra in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot sta budezonid in triamcinolon, se ne priporoča, razen če možna korist zdravljenja preseže tveganje za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Drugo

Bolnike, ki uporabljajo peroralno raztopino, zlasti tiste z okvaro ledvic ali slabšo zmožnostjo za presnovo propilenglikola (npr. tiste azijskega porekla), je treba nadzirati glede neželenih učinkov, ki so lahko povezani s toksičnostjo propilenglikola (t.j. konvulzivnih napadov, stuporja, tahikardije, hiperosmolarnosti, laktacidoze, ledvične toksičnosti, hemolize) (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Kaletra ne ozdravi okužbe s HIV ali aidsa. Osebe, ki jemljejo zdravilo Kaletra, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z boleznijo HIV in aidsom.

Poleg propilenglikola, kot je opisano zgoraj, vsebuje peroralna raztopina zdravila Kaletra alkohol (42 % v/v), ki lahko škoduje bolnikom z boleznijo jeter, alkoholizmom, epilepsijo, možgansko okvaro ali boleznijo ter nosečnicam in otrokom. Spremeni ali zveča lahko učinke drugih zdravil. Peroralna raztopina zdravila Kaletra, uporabljana skladno z navodili za odmerjanje, vsebuje do 0,8 g fruktoze na odmerek. To utegne biti neprimerno v primeru podedovane intolerance za fruktozo. Peroralna raztopina zdravila Kaletra vsebuje do 0,3 g glicerola na odmerek. Le v velikih, nenamernih odmerkih lahko povzroči glavobol in prebavne motnje. Poleg tega lahko makrogolglicerol hidroksistearat 40 in kalij, ki ju vsebuje peroralna raztopina zdravila Kaletra, le v velikih, nenamernih odmerkih povzročita prebavne motnje. Bolnike na dieti z malo kalija je treba na to opozoriti.

Posebno tveganje toksičnosti glede na količino alkohola in propilenglikola v zdravilu Kaletra peroralna raztopina

Zdravstveni delavci morajo upoštevati, da je zdravilo Kaletra peroralna raztopina zelo koncentrirano in vsebuje 42,4 % alkohola (v/v) in 15,3 % propilenglikola (m/v). 1 ml zdravila Kaletra peroralna raztopina vsebuje 356,3 mg alkohola in 152,7 mg propilenglikola.

Posebno pozornost je treba nameniti natančnemu izračunu odmerka zdravila Kaletra, prepisu naročila za zdravilo, informacijam za izdajo zdravila in navodilom za odmerjanje, da bi čim bolj zmanjšali tveganje za napake pri uporabi in preveliko odmerjanje. To je posebej pomembno pri dojenčkih in mladih otrocih.

Da bi se izognili toksičnosti pomožnih snovi alkohola in propilenglikola, je treba upoštevati celotno količino alkohola in propilenglikola v vseh zdravilih, danih dojenčku. Dojenčke je treba skrbno spremljati glede toksičnosti zdravila Kaletra peroralna raztopina, vključno s hiperosmolalnostjo (z laktacidozo ali brez nje), nefrotoksičnostjo, depresijo osrednjega živčevja (OŽ) (vključno s stuporjem, komo in apnejo), konvulzijami, hipotonijo, motnjami srčnega ritma in spremembami EKG ter hemolizo. Med obdobjem trženja so bili opisani smrtno nevarni primeri kardiotoksičnosti (vključno s

popolnim atrioventrikularnim (AV) blokom, bradikardijo in kardiomiopatijo), laktacidoze, akutne odpovedi ledvic, depresije OŽ in dihalnih zapletov, ki so povzročili smrt, predvsem pri nedonošenih novorojenčkih, ki so prejeli zdravilo Kaletra peroralna raztopina (glejte poglavji 4.3 in 4.9).

Na podlagi ugotovitev v študiji pri pediatričnih bolnikih (opazovani izpostavljenosti sta bili približno 35 % AUC₁₂ in 75 % nižje C_{min} kot pri odraslih) bi mladi otroci, stari od 14 dni do 3 mesecev, lahko imeli suboptimalno izpostavljenost z možnim tveganjem za nezadostno virološko zavrtje in pojav rezistence (glejte poglavje 5.2).

Ker zdravilo Kaletra peroralna raztopina vsebuje alkohol, ga zaradi potencialne nekompatibilnosti ni priporočljivo uporabljati s cevkami za hranjenje iz poliuretana.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 1 ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Kaletra vsebuje lopinavir in ritonavir, ki *in vitro* oba zavirata izoobliko CYP3A P450. Sočasna uporaba zdravila Kaletra in zdravil, ki se primarno presnavljajo s CYP3A, lahko zveča koncentracijo drugega zdravila v plazmi, to pa lahko zveča ali podaljša njegove terapevtske in neželene učinke. Zdravilo Kaletra v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ali CYP1A2 (glejte poglavje 4.3).

In vivo je bilo dokazano, da zdravilo Kaletra inducira svojo lastno presnovo in zvečuje biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450 (vključno s CYP2C9 in CYP2C19) in z glukuronidacijo. To lahko zniža plazemske koncentracije in potencialno zmanjša učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil.

Zdravila, ki so kontraindicirana prav zaradi pričakovane izrazitosti interakcije in potenciala za resne neželene učinke, so navedena v poglavju 4.3.

Znana in teoretična medsebojna delovanja z izbranimi protiretrovirusnimi in neprotiretrovirusnimi zdravili so navedena v spodnji preglednici. Ta seznam ni vsevključujoč ali izčrpen. Upoštevati je potrebno posamezen SmPC.

Preglednica medsebojnih delovanj

V spodnji preglednici so navedena medsebojna delovanja med zdravilom Kaletra in sočasno uporabljenimi zdravili (zvišanje je označeno z "↑", znižanje z "↓" in ni spremembe z "↔").

Če ni navedeno drugače, so bile spodaj omenjene študije opravljene s priporočenim odmerjanjem lopinavirja/ritonavirja (tj. 400/100 mg dvakrat na dan).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C_{max} in C_{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Kaletra
<i>Protiretrovirusna zdravila</i>		
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: zaradi povečane glukuronidacije zaradi lopinavirja/ritonavirja se koncentracija lahko zniža.	Klinični pomen znižane koncentracije abakavirja in zidovudina ni znan.
Dizoproksiltenofovirjev fumarat (DF), 300 mg enkrat na dan (ekvivalentno 245 mg dizoproksiltenofovirata)	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Večja koncentracija tenofovirja bi lahko povečala z njim povezane neželene učinke, vključno z ledvičnimi motnjami.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg enkrat na dan	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 42 %	Med sočasno uporabo z efavirenzem je treba odmerek tablet zdravila Kaletra povečati na 500/125 mg dvakrat na dan.
Efavirenz, 600 mg enkrat na dan (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg dvakrat na dan)	Lopinavir: ↔ (v primerjavi s 400/100 mg dvakrat na dan, uporabljenim samim)	
Nevirapin, 200 mg dvakrat na dan	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 19 % C _{min} : ↓ 51 %	Med sočasno uporabo z nevirapinom je treba odmerek tablet zdravila Kaletra povečati na 500/125 mg dvakrat na dan.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg dvakrat na dan)	Etravirin: AUC: ↓ 35 % C _{min} : ↓ 45 % C _{max} : ↓ 30 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20 % C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg dvakrat na dan)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ (zavrtje encimov CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila Kaletra z rilpivirinom povzroči zvišanje plazemskih koncentracij rilpivirina, vendar prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Zaviralci HIV CCR5</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295 % C _{max} : ↑ 97 %	Med sočasno uporabo z zdravilom Kaletra 400/100 mg dvakrat na dan je potrebno odmerke

	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	maraviroka zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
<i>Zaviralci integraze</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Sočasna uporaba z drugimi zaviralci proteaz HIV (PI)</i> Glede na trenutne terapevtske smernice dvotirno zdravljenje z zaviralci proteaz praviloma ni priporočljivo.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg dvakrat na dan) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan) ali Fosamprenavir (1400 mg dvakrat na dan) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg dvakrat na dan)	Fosamprenavir: koncentracija amprenavirja se bistveno zniža.	Bolnikom, ki so že dobivali zaviralce proteaz, je sočasna uporaba večjih odmerkov fosamprenavirja (1400 mg dvakrat na dan) z zdravilom Kaletra 533/133 mg dvakrat na dan povečala incidenco neželenih učinkov na prebavila in zvišanja trigliceridov s kombinirano shemo. Ob tem se virološka učinkovitost v primerjavi s standardnimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja ni povečala. Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva.
Indinavir, 600 mg dvakrat na dan	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-krat C _{max} : ↓ (v primerjavi z 800 mg samega indinavirja trikrat na dan) Lopinavir: ↔ (v primerjavi z retrospektivno primerjavo)	Kar zadeva učinkovitost in varnost, primerni odmerki te kombinacije niso ugotovljeni.
Sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan	Sakvinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg dvakrat na dan)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C _{min} : ↓ 70 % C _{max} : ↓ 47 %	Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva.
<i>Zdravila za uravnavanje izločanja želodčne kisline</i>		
Omeprazol (40 mg enkrat na dan)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna
Ranitidin (enkratni odmerek 150 mg)	Ranitidin: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna
<i>Zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa₁</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati zvišanje koncentracije alfuzosina.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča z alfuzosinom povezana toksičnost, vključno s hipotenzijo.

<i>Analgetiki</i>		
Fentanil	Fentanil: Povečano tveganje za neželene učinke (dihalna stiska, sedacija) zaradi večjih plazemskih koncentracij, ki jih povzroči lopinavir/ritonavir z zavrtjem CYP3A4.	V primeru istočasnega jemanja fentanila in zdravila Kaletra se priporoča skrbno spremljanje neželenih učinkov (predvsem dihalne stiske, pa tudi sedacije).
<i>Antianginozna zdravila</i>		
Ranolazin	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij ranolazina.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in ranolazina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Antiaritmiki</i>		
Amjodaron, dronedaron	Amjodaron, dronedaron: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in amjodarona ali dronedarona je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča tveganje za aritmije ali druge resne neželene učinke.
Digoksin	Digoksin: zaradi zavrtja P-glikoproteina z lopinavirjem/ritonavirjem se lahko koncentracija v plazmi zviša. Zvišana koncentracija digoksina se sčasoma lahko zniža, ko se razvije indukcija Pgp.	V primeru sočasne uporabe zdravila Kaletra in digoksina je potrebna previdnost. Priporočljiva je terapevtska kontrola koncentracije digoksina, če ta možnost obstaja. Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Kaletra bolnikom, ki jemljejo digoksin, kajti pričakovati je treba, da akutno zavrtje Pgp z ritonavirjem bistveno zviša koncentracijo digoksina. Uvedba digoksina bolnikom, ki že jemljejo zdravilo Kaletra, bo koncentracijo digoksina verjetno zvišala manj, kot bi ga pričakovali.
Bepriidil, sistemski lidokain in kinidin	Bepriidil, sistemski lidokain in kinidin: Med sočasnim zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Potrebna je previdnost in priporočljivo je nadziranje terapevtske koncentracije zdravila, če je to mogoče.
<i>Antibiotiki</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati zmerno povečanje AUC klaritromicina.	Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) pride v poštev zmanjšanje odmerka klaritromicina (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je treba klaritromicin hkrati z zdravilom Kaletra uporabljati previdno.
<i>Zdravila proti raku in zaviralci kinaz</i>		
Abemaciclib	Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem se koncentracije v serumu lahko zvišajo.	Sočasni uporabi abemacicliba in zdravila Kaletra se je potrebno izogniti. Če se sočasni uporabi ni

		<p>možno izogniti, za priporočila glede prilagoditve odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za abemaciclib.</p> <p>Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z abemaciclibom.</p>
Apalutamid	<p>Apalutamid je zmeren do močen induktor CYP3A4, kar lahko vodi v zmanjšanje izpostavljenosti lopinavirju/ritonavirju.</p> <p>Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se serumske koncentracije apalutamida lahko povečajo.</p>	<p>Zmanjšana izpostavljenost zdravilu Kaletra lahko vodi v potencialno izgubo virološkega odziva. Poleg tega sočasna uporaba apalutamida in zdravila Kaletra zaradi povečanih ravni apalutamida lahko vodi k pojavu resnih neželenih učinkov, vključno s konvulzivnimi napadi.</p> <p>Sočasna uporaba zdravila Kaletra z apalutamidom ni priporočljiva.</p>
Afatinib (Ritonavir 200 mg dvakrat na dan)	<p>Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑</p> <p>Obseg povečanja je odvisen od časa uporabe ritonavirja.</p> <p>Zaradi BCRP (proteina odpornosti proti raku dojke/ABCG2) in akutnega zavrtja P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Pri uporabi afatiniba z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za afatinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z afatinibom.</p>
Ceritinib	<p>Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.</p>	<p>Pri uporabi ceritiniba z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ceritinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani s ceritinibom.</p>
Večina zaviralcev tirozin kinaz, kot so dasatinib in nilotinib, vinkristin, vinblastin	<p>Večina zaviralcev tirozin kinaz kot sta dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin in vinblastin: tveganje za porast neželenih učinkov zaradi večjih koncentracij v serumu, ki jih povzroči zavrtje CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Skrbno spremljanje prenašanja teh zdravil proti raku.</p>
Enkorafenib	<p>Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se serumske koncentracije lahko povečajo.</p>	<p>Sočasna uporaba enkorafeniba z zdravilom Kaletra lahko poveča izpostavljenost enkorafenibu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem pojava resnih neželenih učinkov, kot je podaljšanje QT intervala. Sočasni uporabi enkorafeniba in zdravila Kaletra se je potrebno</p>

		izogniti. Če korist odtehta tveganje, je treba zdravilo Kaletra uporabiti in bolnika pozorno spremljati glede varnosti.
Fostamatinib	Povečana izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406	Sočasna uporaba fostamatiniba z zdravilom Kaletra lahko poveča izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406, kar povzroči od odmerka odvisne neželene učinke, kot so hepatotoksičnost, nevtropenija, hipertenzija ali driska. Če se pojavijo takšni učinki, preverite priporočila za zmanjšanje odmerka v povzetku glavnih značilnosti zdravila za fostamatinib.
Ibrutinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba ibrutiniba in zdravila Kaletra lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize. Sočasni uporabi ibrutiniba in zdravila Kaletra se je treba izogniti. Če korist odtehta tveganje in je treba zdravilo Kaletra uporabiti, zmanjšajte odmere ibrutiniba na 140 mg in pozorno spremljate bolnika za toksičnost.
Neratinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem.	Sočasna uporaba neratiniba in zdravila Kaletra je kontraindicirana zaradi možnih resnih in/ali življenje ogrožajočih reakcij, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.3).

Venetoklaks	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	<p>Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem, posledično se poveča tveganje za pojav sindroma tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.3 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks).</p> <p>Za bolnike, ki so zaključili fazo povečevanja odmerka in prejemajo stalen dnevni odmerek venetoklaksa, zmanjšajte odmerek venetoklaksa za najmanj 75 %, kadar je ta uporabljen z močnimi zaviralci CYP3A (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks). Bolnike je potrebno pozorno spremljati glede znakov povezanih s toksičnostjo venetoklaksa.</p>
<i>Antikoagulansi</i>		
Varfarin	Varfarin: indukcija CYP2C9 med sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem lahko vpliva na koncentracijo.	Priporočljivo je kontrolirati INR (internacionalno normalizirano razmerje).
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg dvakrat na dan)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153 % C _{max} : ↑ 55 % Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba rivaroksabana in zdravila Kaletra lahko poveča izpostavljenost rivaroksabanu, kar lahko poveča tveganje za krvavitev. Uporaba rivaroksabana ni priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo Kaletra (glejte poglavje 4.4)
Vorapaksar	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.	Sočasna uporaba vorapaksarja z zdravilom Kaletra ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za vorapaksar).

<i>Antiepileptiki</i>		
Fenitoin	<p>Fenitoin: zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 z lopinavirjem/ritonavirjem je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja zmerno znižana.</p> <p>Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s fenitoinom se koncentracija zniža.</p>	<p>Pri uporabi fenitoina z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost.</p> <p>Med sočasno uporabo zdravila Kaletra je treba kontrolirati koncentracijo fenitoina.</p> <p>Med sočasno uporabo s fenitoinom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Kaletra. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi.</p>
Karbamazepin in fenobarbital	<p>Karbamazepin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.</p> <p>Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s karbamazepinom oz. fenobarbitalom se koncentracija lahko zniža.</p>	<p>Pri uporabi karbamazepina ali fenobarbitala z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost.</p> <p>Če sta karbamazepin ali fenitoin uporabljena sočasno z zdravilom Kaletra, je treba kontrolirati koncentracijo karbamazepina oz. fenitoina.</p> <p>Med sočasno uporabo s karbamazepinom ali fenobarbitalom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Kaletra. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi</p>

Lamotrigin in valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 %</p> <p>Zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina.</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Pri sočasni uporabi zdravila Kaletra in valprojske kisline ali valproata je potrebno pri bolnikih skrbno nadzorovati zmanjšanje učinka valprojske kisline.</p> <p><u>Bolniki, ki jemljejo vzdrževalni odmerek lamotrigina in so začeli ali prenehali jemati zdravilo Kaletra:</u> Pri uvedbi zdravila Kaletra bo morda potrebno povečati odmerek lamotrigina oz ga zmanjšati, če je zdravilo Kaletra ukinjeno; zato je potrebno nadzorovati koncentracijo lamotrigina v plazmi, še posebno dva tedna pred in po uvedbi ali prenehanju jemanja zdravila Kaletra, da se ugotovi, ali je potrebno odmerek lamotrigina prilagoditi ali ne.</p> <p><u>Bolniki, ki jemljejo zdravilo Kaletra in pričnejo z uporabo lamotrigina:</u> ni potrebno prilagajati odmerka na priporočeno povečanje odmerka lamotrigina.</p>
<i>Antidepresivi in anksiolitiki</i>		
<p>Trazodon, enkratni odmerek</p> <p>(Ritonavir, 200 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-krat</p> <p>Po sočasni uporabi trazodona in ritonavirja so kot neželene učinke zabeležili navzeo, omotico, hipotenzijo in sinkopo.</p>	<p>Ni znano, ali tudi zdravilo Kaletra podobno poveča izpostavljenost trazodonu. Kombinacijo je treba uporabljati previdno; v poštevek pride zmanjšanje odmerka trazodona.</p>
<i>Antimikotiki</i>		
Ketokonazol in itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracije v serumu lahko zvišajo.	Veliki odmerki ketokonazola in itrakonazola (> 200 mg/dan) niso priporočljivi.
Vorikonazol	Vorikonazol: koncentracije se lahko znižajo.	Sočasni uporabi vorikonazola in majhnih odmerkov ritonavirja (100 mg dvakrat na dan), kot jih vsebuje zdravilo Kaletra, se je treba izogniti, razen če ocena koristi in tveganja pri bolniku upravičuje uporabo vorikonazola.

<i>Zdravila za zdravljenje protina</i>		
<p>Kolhicin - enkratni odmerki (Ritonavir 200 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Kolhicin: AUC: ↑ 3-krat C_{max}: ↑ 1,8-krat Zaradi zavrtja P-gp in/ali CYP3A4 z ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Kaletra s kolhicinom je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter, ker obstaja možnost povečanja resnih in/ali življenjsko ogrožajočih reakcij povezanih s kolhicinom kot je živčno-mišična toksičnost (vključno z rabdomiolizo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali jeter, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Kaletra, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje s kolhicinom. Glejte navodila za predpisovanje kolhicina.</p>
<i>Antihistaminiki</i>		
<p>Astemizol Terfenadin</p>	<p>Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Kaletra z astemizolom in terfenadinom je kontraindicirana, ker lahko poveča tveganje resnih aritmij zaradi teh zdravil (glejte poglavje 4.3).</p>
<i>Antiinfektivi</i>		
<p>Fusidna kislina</p>	<p>Fusidna kislina: Koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Kaletra s fusidno kislino je kontraindicirana pri dermatoloških indikacijah, ker obstaja večje tveganje za neželene učinke, povezane s fusidno kislino, zlasti za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3). V primeru uporabe za osteoartikularne okužbe, pri katerih se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je zelo priporočljiv natančen klinični nadzor glede neželenih učinkov na mišice (glejte poglavje 4.4).</p>

<i>Protimikobakterijska zdravila</i>		
<p>Bedakilin (enkratni odmerek)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan, večkratni odmerek)</p>	<p>Bedakilin: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔</p> <p>Bolj izraziti učinek na koncentracijo bedakilina v plazmi se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem.</p> <p>Zavrtje CYP3A4 je verjetno zaradi lopinavirja/ritonavirja.</p>	<p>Kombinaciji bedakilina in zdravila Kaletra se je treba zaradi tveganja za neželene učinke povezane z bedakilinom izogibati. Če je korist večja od tveganja, je pri sočasni uporabi bedakilina z zdravilom Kaletra potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.4 in se obrnite na informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).</p>
<p>Delamanid (100 mg dvakrat na dan)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22 %</p> <p>DM-6705 (aktivni presnovek delamanida): AUC: ↑ 30 %</p> <p>Bolj izraziti učinek na izpostavljenost DM-6705 se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Če je potrebna sočasna uporaba delamanida z zdravilom Kaletra, je zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc v povezavi z DM-6705 priporočljivo zelo pogosto spremljanje EKG-ja skozi celotno obdobje zdravljenja (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg enkrat na dan</p>	<p>Rifabutin (matično zdravilo in aktivni 25-O-dezacetilni presnovek): AUC: ↑ 5,7-krat C_{max}: ↑ 3,5-krat</p>	<p>Pri sočasni uporabi rifabutina in zdravila Kaletra je priporočljiv odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden ob določenih dnevih (npr. ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane povečane izpostavljenosti rifabutinu je upravičen povečan nadzor z rifabutinom povezanih neželenih učinkov, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Nadaljnje zmanjševanje odmerka rifabutina na 150 mg 2-krat na teden ob določenih dnevih je priporočljivo pri bolnikih, ki ne prenašajo odmerka 150 mg 3-krat na teden. Treba je upoštevati, da odmerek rifabutina 150 mg 2-krat na teden ne omogoča optimalne izpostavljenosti rifabutinu, kar vodi k tveganju za rezistenco na rifamicin in k neuspešnemu zdravljenju. Za zdravilo Kaletra odmerka ni treba prilagajati.</p>

Rifampicin	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z rifampicinom se lahko pojavi veliko znižanje koncentracije lopinavirja.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in rifampicina ni priporočljiva, kajti znižanje koncentracije lopinavirja lahko bistveno zmanjša terapevtski učinek lopinavirja. Prilagoditev odmerka zdravila Kaletra 400 mg/400 mg (tj. zdravilo Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvakrat na dan je omogočila kompenzacijo indukcijskega učinka rifampicina na CYP3A4. Toda takšno prilagoditev odmerka lahko spremlja zvišanje ALT/AST in več prebavnih motenj. Zato se je takšni sočasni uporabi treba izogniti, če ni res nujna. Če je takšna sočasna uporaba neizogibna, je mogoče večji odmerek zdravila Kaletra 400 mg/400 mg dvakrat na dan uporabiti z rifampicinom ob natančnem spremljanju varnosti in terapevtskem spremljanju koncentracij zdravil. Odmerek zdravila Kaletra je treba povečati šele po uvedbi rifampicina (glejte poglavje 4.4).
<i>Antipsihotiki</i>		
Lurasidon	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lurasidona.	Sočasna uporaba z lurasidonom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Pimozid	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij pimozida.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in pimozida je kontraindicirana, ker lahko poveča tveganje pojava resnih hematoloških nepravilnosti ali drugih resnih neželenih učinkov zaradi tega zdravila (glejte poglavje 4.3).
Kvetiapin	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je pričakovati povišane koncentracije kvetiapina.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko poveča toksičnost, povezano s kvetiapihom.

<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam	Peroralni midazolam: AUC: ↑ 13-krat Parenteralni midazolam: AUC: ↑ 4-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati sočasno s peroralnim midazolamom (glejte poglavje 4.3), v primeru sočasne uporabe zdravila Kaletra in parenteralnega midazolama pa je potrebna previdnost. Če je zdravilo Kaletra uporabljeno sočasno s parenteralnim midazolamom, je to potrebno izvesti v enoti za intenzivno nego (EIN) ali podobnem okolju, ki omogoča natančen kliničen nadzor in ustrezno medicinsko ukrepanje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. V poštev pride prilagoditev odmerjanja midazolama, zlasti če je uporabljen več kot en sam odmerek midazolama.
<i>Agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ (dolgodelujoči)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati zvišanje koncentracij.	Kombinacija lahko poveča tveganje za srčno-žilne neželene učinke, povezane s salmeterolom, vključno s podaljšanjem QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo. Zato sočasna uporaba zdravila Kaletra s salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
Felodipin, nifedipin in nikardipin	Felodipin, nifedipin in nikardipin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Kaletra je priporočljiv kliničen nadzor terapevtskih in neželenih učinkov.
<i>Kortikosteroidi</i>		
Deksametazon	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z deksametazonom se koncentracija lahko zniža.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Kaletra je priporočljiv kliničen nadzor protivirusne učinkovitosti.

<p>Inhalirani, injicirani ali intranazalni flutikazonpropionat, budesonid, triamcinolon</p>	<p>Flutikazonpropionat, 50 µg intranazalno 4-krat na dan: koncentracija v plazmi ↑ koncentracija kortizola ↓ 86%</p>	<p>Med vdihavanjem flutikazonpropionata je mogoče pričakovati večje učinke. Pri bolnikih, ki so dobivali ritonavir in inhalirani ali intranazalni flutikazonpropionat, so opisani sistemski učinki kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in adrenalno supresijo. To se lahko pojavi tudi pri drugih kortikosteroidih, katerih presnova poteka po poti P450 3A, npr. pri budesonidu in triamcinolonu. Zato sočasna uporaba zdravila Kaletra in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če možna korist zdravljenja odtehta tveganja sistemskih učinkov kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). V poštev pride zmanjšanje odmerka glukokortikoida (ob tem je treba natančno kontrolirati lokalne in sistemske učinke), ali prehod na glukokortikoid, ki ni substrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Poleg tega je lahko v primeru opustitve glukokortikoidov potrebno postopno zmanjševanje odmerka v daljšem obdobju.</p>
<p><i>Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg 2x dnevno)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13-krat Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Uporaba avanafila z zdravilom Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>Tadalafil</p>	<p>Tadalafil: AUC: ↑ 2-krat zaradi zavrtja CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p><u>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</u> Sočasna uporaba zdravila Kaletra s sildenafilom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila</p>

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Kaletra s tadalafilom ni priporočljiva. <u>Za erektilno disfunkcijo:</u> Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Kaletra, je treba sildenafil ali tadalafil predpisovati posebno previdno in jih pogosteje kontrolirati glede neželenih učinkov, vključno s hipotenzijo, sinkopo, spremembami vida in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.4). Med sočasno uporabo z zdravilom Kaletra odmerek sildenafil ne sme preseči 25 mg v 48 urah in odmerek tadalafila ne 10 mg na 72 ur.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Uporaba vardenafila z zdravilom Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Ergot alkaloidi</i>		
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in ergot alkaloidov je kontraindicirana, saj lahko vodi v akutno ergot toksičnost, vključno z vazospazmom in ishemijo (glejte poglavje 4.3).
<i>Zdravilo za zdravljenje motenj motilitete prebavil</i>		
Cisaprid	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in cisaprida je kontraindicirana, saj lahko poveča tveganje resnih aritmij zaradi tega zdravila (glejte poglavje 4.3).
<i>Direktno delujoča protivirusna zdravila proti HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg enkrat na dan)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-krat C _{max} : ↑ 1,87-krat C ₂₄ : ↑ 3,58-krat Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-krat C _{max} : ↑ 6,31-krat C ₂₄ : ↑ 20,70-krat (kominacija mehanizmov, vključno z zavrtjem CYP3A) Lopinavir: ↔	Sočasna uporaba elbasvirja/grazoprevirja in zdravila Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba glekaprevirja/pibrentasvirja in zdravila Kaletra ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za povišanje alanin transaminaze (ALT), povezanega s povečano izpostavljenostjo glekaprevirju.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg enkrat na dan + 400 mg 2x dnevno) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x dnevno	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-krat C _{max} : ↑ 2,04-krat C _{trough} : ↑ 2,36-krat (zavrtje CYP3A/efluksnih transporterjev) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Sočasna uporaba je kontraindicirana. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg enkrat na dan je bil uporabljen z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem z ali brez dasabuvirja. Učinek na zdravila z direktnim delovanjem na viruse in lopinavir je bil podoben kot pri uporabi lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg 2x dnevno (glejte poglavje 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg enkrat na dan) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x dnevno	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-krat C _{max} : ↑ 4,76-krat C _{trough} : ↑ 12,33-krat (zavrtje CYP3A/efluksnih transporterjev) Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	Serumske koncentracije sofosbuvirja, velpatasvirja in voksilaprevirja se lahko zvišajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B1/3 z lopinavirjem/ritonavirjem. Vseeno pa je klinično pomembno le povečanje izpostavljenosti voksilaprevirju.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ni priporočljiva.
<i>Zaviralci proteaze HCV</i>		
Simeprevir 200 mg/dan (ritonavir 100 mg dvakrat na dan)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-krat C _{max} : ↑ 4,7-krat C _{min} : ↑ 14,4-krat	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in simeprevirja ni priporočljiva.

<i>Zeliščna zdravila</i>		
Šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z zeliščnim pripravkom šentjanževko se koncentracija lahko zniža.	Zeliščnih pripravkov s šentjanževko se ne sme kombinirati z lopinavirjem in ritonavirjem. Če bolnik že jemlje šentjanževko, jo mora nehati jemati in kontrolirati mu je treba raven virusov, če je mogoče. Koncentraciji lopinavirja in ritonavirja se lahko po prekinitvi jemanja šentjanževke zvišata. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka zdravila Kaletra. Indukcijski učinek lahko traja še vsaj 2 tedna po prenehanju zdravljenja s šentjanževko (glejte poglavje 4.3). Zato je zdravilo Kaletra mogoče varno začeti uporabljati 2 tedna po prenehanju jemanja šentjanževke.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Dokler se koncentracija teh zdravil v plazmi ne stabilizira, je priporočljivo pogosteje kontrolirati terapevtsko koncentracijo.
<i>Zdravila za zniževanje lipidov</i>		
Lovastatin in simvastatin	Lovastatin, simvastatin: izrazito zvišanje koncentracij v plazmi zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Ker lahko večje koncentracije zaviralcev reduktaze HMG-CoA povzročijo miopatijo, vključno z rabdomiolizo, je uporaba teh zdravil hkrati z zdravilom Kaletra kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov</i>		
Lomitapid	Zaviralci CYP3A4 povečajo izpostavljenost lomitapida, v primeru močnih zaviralcev se izpostavljenost poveča za približno 27-krat. Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lomitapida.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra z lomitapidom je kontraindicirana (glejte informacije o predpisovanju za lomitapid) (glejte poglavje 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-krat C _{max} : ↑ 4,7-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Uporaba zdravila Kaletra v kombinaciji z atorvastatinom ni priporočljiva. Če je uporaba atorvastatina res potrebna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in potrebno je natančno varnostno spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Rosuvastatin, 20 mg enkrat na dan	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-krat C _{max} : ↑ 5-krat Ker se rosuvastatin slabo presnavlja s CYP3A4, so opazali zvišanje koncentracije v plazmi. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je morda posledica zavrtja transportnih beljakovin.	Potrebna je previdnost in med sočasno uporabo zdravila Kaletra in rosuvastatina pride v poštev uporaba manjših odmerkov (glejte poglavje 4.4).
Fluvastatin ali pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: klinično pomembnih medsebojnih delovanj ni pričakovati. Presnova pravastatina ne poteka s CYP450. Presnova fluvastatina delno poteka s CYP2C9.	Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfin, 16 mg enkrat na dan	Buprenorfin: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Metadon	Metadon: ↓	Priporočljivo je kontrolirati koncentracijo metadona v plazmi.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	Med sočasno uporabo zdravila Kaletra s kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol (ne glede na formulacijo kontraceptiva, npr. peroralni ali obliž), je treba uporabiti dodatne načine kontracepcijske zaščite.
<i>Zdravila za pomoč pri opuščanju kajenja</i>		
Bupropion	Bupropion in njegov aktivni presnovek hidroksibupropion: AUC in C _{max} ↓ ~50 % To je morda posledica indukcije presnove bupropiona.	Če se sočasni uporabi zdravila Kaletra in bupropiona ni mogoče izogniti, je treba med hkratno uporabo teh zdravil natančno klinično spremljati učinkovitost bupropiona; priporočenega odmerka se kljub opaženi indukciji ne sme preseči.
<i>Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni</i>		
Levotiroksin	V obdobju trženja so poročali o primerih, ki kažejo na potencialno interakcijo med zdravili, ki vsebujejo ritonavir in levotiroksin.	Pri bolnikih, ki se zdravijo z levotiroksinom, je treba spremljati ščitnico stimulirajoči hormon (TSH) vsaj prvi mesec po začetku in/ali koncu zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem.

<i>Vazodilatacijska zdravila</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Koncentracija lopinavirja/ritonavirja v plazmi se lahko zniža zaradi indukcije CYP3A4 z bosentanom. Bosentan: AUC: ↑ 5-krat C _{max} : ↑ 6-krat Uvodoma C _{min} bosentana: ↑ za približno 48-krat. Zaradi zavrtja CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirjem.	Pri uporabi zdravila Kaletra z bosentanom je potrebna previdnost. Če je zdravilo Kaletra uporabljeno sočasno z bosentanom, je treba učinkovitost zdravljenja HIV kontrolirati, bolnike pa skrbno opazovati glede toksičnosti bosentana, zlasti prvi teden sočasne uporabe.
Riociguat	Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem se lahko koncentracija v plazmi zviša.	Sočasna uporaba riociguata z zdravilom Kaletra ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za riociguat).
<i>Druga zdravila</i>		
Na temelju znanih presnovnih značilnosti ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravila Kaletra in dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ali flukonazola.		

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V splošnem je pri odločanju uporabe protiretrovirusnega zdravila za zdravljenje infekcije z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa virusa HIV na novorojenčka potrebno upoštevati tako podatke na živalih kot klinične izkušnje pri nosečnicah, da se oceni varnost za fetus.

Lopinavir/ritonavir sta bila ocenjena pri preko 3000 ženskah med nosečnostjo, vključno s preko 1000 ženskami v prvem trimesečju nosečnosti.

V nadzoru v obdobju trženja s pomočjo Protiretrovirusnega nosečnostnega registra, ki je vzpostavljen od januarja 1989, niso poročali o povečanem tveganju prirojenih napak med 1000 ženskami, ki so bile izpostavljene v prvem trimesečju. Pojavnost prirojenih napak po izpostavljenosti lopinavirju v kateremkoli trimesečju je primerljiva s pojavnostjo, opaženo v splošni populaciji. V skupni etiologiji niso opazili vzorca prirojenih napak. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi omenjenih podatkov je tveganje za pojav anomalij pri ljudeh malo verjetno. Lopinavir se lahko uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno.

Dojenje

Študije pri podganah so pokazale, da se lopinavir izloča v mleku. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materinem mleku tudi pri ljudeh. Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost. Ni razpoložljivih podatkov o vplivu lopinavirja/ritonavirja na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Bolnikom morate povedati, da so poročali o navzeji med zdravljenjem z zdravilom Kaletra (glejte poglavje 4.8).

Peroralna raztopina zdravila Kaletra vsebuje približno 42 % v/v alkohola.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Kaletra so raziskali pri več kot 2600 bolnikih v kliničnih preskušanjih II. do IV. faze, v katerih jih je preko 700 prejelo odmerek 800/200 mg (6 kapsul ali 4 tablete) enkrat dnevno. V nekaterih študijah so skupaj z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) uporabili zdravilo Kaletra v kombinaciji z efavirenzem ali nevirapinom.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zdravilom Kaletra, v kliničnih študijah, so bili driska, slabost, bruhanje, hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija. Driska, slabost in bruhanje se lahko pojavijo v začetku zdravljenja, medtem ko se hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija lahko pojavita kasneje. Hudi neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem, so vodili do predčasne prekinitve terapije pri 7 % bolnikov v študijah II.-IV. faze.

Omeniti je treba, da so opisani primeri pankreatitisa pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kaletra, vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija. Poleg tega so med zdravljenjem z zdravilom Kaletra opisani redki primeri podaljšanja intervala PR (glejte poglavje 4.4).

b. Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki v kliničnih študijah in iz obdobja trženja zdravila pri odraslih in pediatričnih bolnikih:

Opisani so bili naslednji neželeni dogodki. Kategorija pogostnosti vključuje vse zmerne do hude neželene učinke, o katerih so poročali, ne glede na individualno oceno vzroka. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki v kliničnih študijah in iz obdobja po prihodu zdravila na trg pri odraslih bolnikih		
Organski sistem	Pogostnost	Neželen učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
	pogosti	okužbe spodnjih dihal, kožne okužbe vključno s celulitisom, folikulitisom in furunkli
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, levkopenija, nevtropenija in limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost vključno z urtikarijo in angioedemom
	občasni	vnetni sindrom imunske rekonstitucije
Bolezni endokrinega sistema	občasni	hipogonadizem

Presnovne in prehranske motnje	pogosti	motnje glukoze v krvi vključno s sladkorno boleznijo, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, znižanje telesne mase, zmanjšan apetit
	občasni	zvišanje telesne mase, zvečan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost
	občasni	nenormalne sanje, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol (vključno z migreno), nevropatija (vključno s periferno nevropatijo), omotica, nespečnost
	občasni	možgansko-žilni dogodki, konvulzije, disgevizija, agevizija, tremor
Očesne bolezni	občasni	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, vertigo
Srčne bolezni	občasni	ateroskleroza kot je miokardni infarkt, atrioventrikularni blok, motnje delovanja trikuspidalne zaklopke
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
	občasni	globoka venska tromboza
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, slabost
	pogosti	pankreatitis ¹ , bruhanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gastroenteritis in kolitis, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, napihnjenost trebuha, dispepsija, hemoroidi, flatulenca
	občasni	gastrointestinalna hemoragija, vključno z razjedami v prebavilih, duodenitis, gastritis in rektalna hemoragija, stomatitis in razjede v ustih, fekalna inkontinenca, zaprtje, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatitis, vključno s povišanjem AST, ALT in GGT
	občasni	zlatenica, hepatična steatoza, hepatomegalija, holangitis, hiperbilirubinemija

Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj vključno z makropapularnim izpuščajem, dermatitis/izpuščaj vključno z ekcemom in seboroičnim dermatitisom, nočno potenje, pruritus
	občasni	alopecija, kapilaritis, vaskulitis
	redki	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija, mišično-skeletne bolečine vključno z artralgijo in bolečinami v hrbtu, bolezni mišic kot je šibkost in krči
	občasni	rabdomioliza, osteonekroza
Bolezni sečil	občasni	zmanjšan očistek kreatinina, nefritis, hematurija
	neznana pogostnost	nefrolitiza
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija, menstrualne motnje - amenoreja, menorangija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	slabo počutje vključno z astenijo

¹glejte poglavje 4.4: pankreatitis in lipidi

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno uporabljen flutikazon propionat, so poročali o Cushingovem sindromu; ta se lahko pojavi tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo preko poti P450 3A, npr. budenozid (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Med uporabo zaviralcev proteaz so, zlasti v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, poročali o zvišanju kreatin fosfokinaze (CPK), mialgiji, miozitisu in, redko, rabdomiolizi.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

d. Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 14 dni in več, je varnostni profil podoben kot pri odraslih (glejte preglednico v razdelku b).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V*](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila Kaletra pri ljudeh so doslej omejene.

Opisani so bili primeri prevelikega odmerjanja zdravila Kaletra peroralna raztopina (vključno s smrtnim izidom). V primerih naključnega prevelikega odmerjanja pri nedonošenih novorojenčkih so bili opisani naslednji učinki: popolni atrioventrikularni blok, kardiomiopatija, laktacidoza in akutna odpoved ledvic.

Med neželenimi kliničnimi znaki pri psih so bili slinjenje, emeza in driska oz. nenormalno blato. Med znaki toksičnosti pri miših, podganah ali psih so bili zmanjšana aktivnost, ataksija, huda shujšanost, dehidracija in tremor.

Za preveliko odmerjanje zdravila Kaletra ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Kaletra mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno z nadziranjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Če je indicirano, je odstranitev neabsorbirane učinkovine mogoče doseči z bruhanjem ali izpiranjem želodca. Kot pomoč za odstranitev neabsorbirane učinkovine se lahko uporabi tudi aktivno oglje. Ker je Kaletra v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa pomembno odstranila učinkovino.

Vendar pa lahko v primeru prevelikega odmerjanja zdravila Kaletra peroralna raztopina dializa odstrani tako alkohol kot propilenglikol.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusne učinkovine za sistemsko uporabo, protivirusne učinkovine za zdravljenje okužb s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR10

Mehanizem delovanja

Protivirusno delovanje zdravila Kaletra zagotavlja lopinavir. Lopinavir je zaviralec proteaz HIV-1 in HIV-2. Zavrtje proteaze HIV prepreči razcep poliproteina *gag-pol*, tako da nastane nezrel, neinfektivni virus.

Učinki na elektrokardiogram

Interval QTcF so ocenili v randomizirani, s placebom in učinkovino (moksifloksacin 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji pri 39 zdravih odraslih, ki so jim 3. dan v 12 urah naredili 10 meritev. Največja povprečna razlika (95 % zgornja meja zaupanja) QTcF v primerjavi s placebom je bila 3,6 (6,3) med uporabo lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat na dan in 13,1 (15,8) med uporabo supraterapevtskega odmerka lopinavirja/ritonavirja 800/200 mg dvakrat na dan. K podaljšanju intervala QT pripomore podaljšanje intervala QRS s 6 ms na 9,5 ms, ki ga povzročijo veliki odmerki lopinavirja/ritonavirja (800/200 mg dvakrat na dan). Med tema režimoma uporabe je bila izpostavljenost 3. dan 1,5- oz. 3-krat večja, kot je ugotovljena med uporabo priporočenih odmerkov lopinavirja/ritonavirja enkrat oz. dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja.

Nobenemu preiskovancu se QTcF ni podaljšal za ≥ 60 msec v primerjavi z izhodiščem, dolžina intervala QTcF pa ni pri nobenem preseгла potencialno klinično pomembnega praga 500 msec.

Med preiskovanci, ki so dobivali lopinavir/ritonavir, so v isti študiji 3. dan ugotovili zmerno podaljšanje intervala PR. Povprečna sprememba dolžine intervala PR v primerjavi z izhodiščem je bila med 12-urnim obdobjem po odmerku od 11,6 ms do 24,4 ms. Najdaljši interval PR je bil 286 msec, primerov srčnega bloka druge ali tretje stopnje pa ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Protivirusno delovanje *in vitro*

Protivirusno delovanje lopinavirja proti laboratorijskim in kliničnim sevom HIV so *in vitro* ocenili pri akutno okuženih limfoblastnih celičnih linijah (laboratorijski sevi) in limfocitih periferne krvi (klinični sevi). V odsotnosti človeškega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti petim različnim laboratorijskim sevom HIV-1 19 nM. V odsotnosti oz. prisotnosti 50 % človeškega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti HIV-1_{IIIB} v celicah MT4 17 nM oz. 102 nM. V odsotnosti človeškega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti več kliničnim izolatom HIV-1 6,5 nM.

Odpornost

In vitro selekcija odpornosti

Izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za lopinavir so bili izbrani *in vitro*. HIV-1 je bil pasažiran *in vitro* s samim lopinavirjem ter z lopinavirjem in ritonavirjem v koncentracijskih razmerjih, ki so predstavljala razpon koncentracijskih razmerij v plazmi, ugotovljenih med zdravljenjem z zdravilom Kaletra. Genotipska in fenotipska analiza virusov, selekcioniranih med temi prehodi, nakazuje, da prisotnost ritonavirja v teh koncentracijskih razmerjih nima merljivega vpliva na selekcijo virusov, odpornih proti lopinavirju. V celoti gledano karakterizacija fenotipske navzkrižne odpornosti med lopinavirjem in drugimi zaviralci proteaz *in vitro* nakazuje, da manjša občutljivosti za lopinavir tesno korelira z manjšo občutljivostjo za ritonavir in indinavir, ne korelira pa tesno z manjšo občutljivostjo za amprenavir, sakvinavir in nelfinavir.

Analiza odpornosti pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili

V kliničnih študijah z omejenim številom analiziranih izolatov niso opazili selekcije odpornosti proti lopinavirju pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, brez pomembne odpornosti proti zaviralcem proteaz ob začetku zdravljenja. Glejte podroben opis kliničnih študij.

Analiza odpornosti pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz

Selekcijo odpornosti proti lopinavirju pri bolnikih, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteaz neuspešno, so opredelili z analizo longitudinalnih izolatov 19 bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, in sicer v dveh študijah II. faze in eni študiji III. faze. Pri teh bolnikih se je po uvodnem odzivu na zdravilo Kaletra pojavila bodisi nepopolna virološka supresija ali virusni preobrat, poleg tega se je pri njih kazala naraščajoča odpornost *in vitro* med izhodiščem in preobratom (opredeljenim kot pojav novih mutacij ali 2-kratna sprememba fenotipske občutljivosti za lopinavir). Naraščajoča odpornost je bila najpogostejša pri preiskovancih, ki so imeli v izhodiščnih izolatih več mutacij, povezanih z zaviralci proteaz, toda z izhodiščno < 40 -kratno zmanjšano občutljivost za lopinavir. Najpogosteje so se pojavile mutacije V82A, I54V in M46I. Opažali so tudi mutacije L33F, I50V in V32I v kombinaciji z I47V/A. Pri 19 izolatih so ugotovili 4,3-kratno povečanje IC_{50} v primerjavi z izhodiščnimi izolati (od 6,2- do 43-kratno v primerjavi z divjim tipom virusa).

Genotipski korelati manjše fenotipske občutljivosti za lopinavir pri virusih, selekcioniranih z drugimi zaviralci proteaz. *In vitro* so ocenili protivirusno dejavnost lopinavirja proti 112 kliničnim izolatom, vzeti bolnikom, pri katerih zdravljenje z enim ali več zaviralci proteaz ni bilo uspešno. V tem okviru so bile z manjšo občutljivostjo za lopinavir *in vitro* povezane naslednje mutacije proteaze HIV: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V in L90M. Mediana EC_{50} lopinavirja proti izolatom z 0–3, 4–5, 6–7 oz. 8–10 mutacijami na omenjenih aminokislinskih položajih je bila 0,8-, 2,7-, 13,5- oz. 44,0-krat večja kot EC_{50} proti divjemu tipu HIV. Vseh 16 virusov, ki so pokazali > 20 -kratno spremembo v občutljivosti, je imelo mutacije na položajih

10, 54, 63 ter dodatno 82 in/ali 84. Poleg tega so imeli mediano 3 mutacije na aminokislinskih položajih 20, 24, 46, 53, 71 in 90. Poleg zgoraj opisanih mutacij so opažali mutaciji V32I in I47A pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, ki so dobivali zdravilo Kaletra. Pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kaletra, so opažali tudi mutaciji I47A in L76V.

Zaključki o pomembnosti določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev se lahko spreminjajo z dodatnimi podatki, zato je priporočljivo, da se vedno upošteva trenutne sisteme interpretacije za analiziranje rezultatov preizkusa odpornosti.

Protivirusno delovanje zdravila Kaletra pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zaviralci proteaz neuspešno

Klinični pomen zmanjšane občutljivosti za lopinavir *in vitro* so raziskali z oceno virološkega odziva na zdravljenje z zdravilom Kaletra (upoštevaje izhodiščni virusni genotip in fenotip) pri 56 bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem z več zaviralci proteaz. EC₅₀ lopinavirja proti 56 izhodiščnim virusnim izolatom je bila od 0,6- do 96-krat večja kot EC₅₀ proti divjemu tipu HIV. Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom Kaletra, efavirenzem in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze so HIV RNA v plazmi ≤ 400 kopij/ml ugotovili pri 93 % (25/27), 73% (11/15), in 25 % (2/8) bolnikov z < 10-krat, 10- do 40-krat oz. > 40-krat zmanjšano izhodiščno občutljivostjo za lopinavir. Poleg tega so virološki odziv opažali pri 91 % (21/23), 71 % (15/21) oz. 33 % (2/6) bolnikov z 0–5, 6–7 oz. 8–10 zgoraj omenjenimi mutacijami proteaze HIV, povezan z manjšo občutljivostjo za lopinavir *in vitro*. Ker ti bolniki predhodno niso bili izpostavljeni niti zdravilu Kaletra niti efavirenu, je del odziva mogoče pripisati protivirusni dejavnosti efavirena, zlasti pri bolnikih, ki so imeli proti lopinavirju zelo odporen virus. Študija ni obsegala kontrolnega kraka bolnikov brez zdravila Kaletra.

Navzkrižna odpornost

Dejavnost drugih zaviralcev proteaz proti izolatom, ki so razvili naraščajočo odpornost proti lopinavirju po zdravljenju z zdravilom Kaletra pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz: Obstoj navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz so analizirali v 18 izolatih s preobratom; razvoj odpornosti proti lopinavirju so ugotovili med tremi študijami zdravila Kaletra II. faze in eno študijo III. faze pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz. Srednji (mediana) kratnik IC₅₀ lopinavirja pri teh 18 izolatih v primerjavi z divjim tipom virusa je bil izhodiščno 6,9-krat in po preobratu 63-krat. Na splošno so izolati po preobratu ohranili (če je bila navzkrižna odpornost prisotna izhodiščno) ali razvili pomembno navzkrižno odpornost proti indinavirju, sakvinavirju in atazanavirju. Ugotovili so zmerno zmanjšano aktivnost amprenavirja s srednjim (mediana) povečanjem IC₅₀ od 3,7-krat izhodiščno do 8-krat z izolati po preobratu. Izolati so ohranili občutljivost za tipranavir s srednjim (mediana) povečanjem IC₅₀ v izhodiščnih izolatih za 1,9-krat in izolatih po preobratu za 1,8-krat v primerjavi z divjim tipom virusa. Za dodatne informacije o tipranavirju (vključno z genotipsko napovedjo odziva, pri zdravljenju okužbe s HIV-1, odporne proti lopinavirju) glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Aptivus.

Klinični farmakodinamični podatki

Učinke zdravila Kaletra (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili) na biološke označevalce (koncentracijo HIV RNA in število T-celic CD₄ v plazmi) so raziskali v kontrolirani 48-tedenski študiji zdravila Kaletra ter v dodatnih 360-tedenskih študijah zdravila Kaletra.

Uporaba pri odraslih

Bolniki brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja

Študija M98-863 je randomizirano, dvojno slepo preskušanje s 653 bolniki, ki še niso bili zdravljeni s protivirusnimi zdravili, ki proučuje zdravilo Kaletra (400/100 mg dvakrat na dan) v primerjavi z nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan) v kombinaciji s stavudinom in lamivudinom. Povprečno izhodiščno število T-celic CD₄ je bilo 259 celic/mm³ (razpon: od 2 do 949 celic/mm³), povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi pa je bila 4,9 log₁₀ kopij/ml (razpon: od 2,6 do 6,8 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 1

Rezultati v 48. tednu: Študija M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 kopij/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kopij/ml*†	67 %	52 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	207	195

*analiza z namenom zdravljenja, pri kateri so bili bolniki z manjkajočimi podatki obravnavani kot virološki neuspeh

† p < 0,001

113 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem in 74 bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem je imelo HIV RNA nad 400 kopij/ml, medtem ko so prejeli zdravljenje od 24. tedna do 96. tedna. Od teh bi bili lahko izolati od 96 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem, in od 51 bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem, razširjeni v testiranje odpornosti. Odpornost proti nelfinavirju, definirana kot prisotnost D30N ali L90M mutacij v proteazi, je bila opažena pri 41/96 (43 %) bolnikih. Odpornost proti lopinavirju, definirana kot prisotnost katerekoli primarne mutacije ali mutacije aktivnega mesta v proteazi (glejte zgoraj), je bila opažena pri 0/51 (0 %) bolnikih. Odsotnost odpornosti proti lopinavirju je bila potrjena s fenotipskimi analizami.

Dolgotrajni virološki odziv na zdravilo Kaletra (v kombinaciji z nukleozidnimi/nukleotidnimi zaviralci reverzne transkriptaze) so ugotovili tudi v majhni študiji II. faze (M97-720) med 360 tedni zdravljenja. Uvodoma je zdravilo Kaletra v študiji dobivalo 100 bolnikov (51 bolnikov je dobivalo odmerek 400/100 mg dvakrat na dan, 49 bolnikov pa bodisi 200/100 mg dvakrat na dan ali 400/200 mg dvakrat na dan). Vsi bolniki so med 48. in 72. tednom prešli na odprto uporabo zdravila Kaletra v odmerku 400/100 mg dvakrat na dan. Devetintrideset bolnikov (39%) je prenehalo s študijo, vključno s 16 (16 %) prenehanji zaradi neželenih dogodkov, eden izmed teh je bil povezan s smrtjo. Študijo je dokončalo 61 bolnikov (35 bolnikov je ves čas študije dobivalo priporočeni odmerek 400/100 mg dvakrat na dan).

Preglednica 2

Rezultati v 360. tednu: Študija M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kopij/ml	61 %
HIV RNA < 50 kopij/ml	59 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	501

Med 360 tedni zdravljenja je bila genotipska analiza virusnih izolatov uspešno izvedena pri 19 od 28 bolnikih s potrjenim HIV RNA nad 400 kopij/ml in ni pokazala nobenih primarnih mutacij ali mutacij aktivnega mesta v proteazi (aminokislina na položajih 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 in 90) ali fenotipske odpornosti proti zaviralcem proteaze.

Bolniki s predhodnim protiretrovirusnim zdravljenjem

Študija M97-765 je randomizirano, dvojno slepo preskušanje za oceno zdravila Kaletra v dveh različnih odmerkih (400/100 mg in 400/200 mg, oboje dvakrat na dan) hkrati z nevirapinom (200 mg dvakrat na dan) ter dvema nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze pri 70 bolnikih, ki so že bili zdravljeni z enim zaviralcem proteaz in še niso bili zdravljeni z nenukleozidnimi zaviralci reverzних transkriptaz. Mediano izhodiščno število celic CD4 je bilo 349 celic/mm³ (razpon od 72 do 807 celic/mm³) in mediana izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,0 log₁₀ kopij/ml (razpon od 2,9 do 5,8 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 3

Rezultati v 24. tednu: Študija M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
HIV RNA < 400 kopij/ml (ITT)*	75 %
HIV RNA < 50 kopij/ml (ITT)*	58 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	174

*analiza z namenom zdravljenja, pri kateri so bili bolniki z manjkajočimi podatki obravnavani kot virološki neuspeh

M98-957 je randomizirana, odprta študija za oceno zdravljenja z zdravilom Kaletra v dveh različnih odmerkih (400/100 mg in 533/133 mg, oboje dvakrat na dan) hkrati z efavirenzem (600 mg enkrat na dan) ter nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze pri 57 bolnikih, ki so že bili zdravljeni z več zaviralci proteaz, niso pa še bili zdravljeni z nenukleozidnimi zaviralci reverzних transkriptaz. Med 24. in 48. tednom so bolniki, randomizirani na odmerek 400/100 mg, prešli na odmerek 533/133 mg. Mediano izhodiščno število celic CD4 je bilo 220 celic/mm³ (razpon od 13 do 1030 celic/mm³).

Preglednica 4

Rezultati v 48. tednu: Študija M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
HIV RNA < 400 kopij/ml *	65 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	94

*analiza z namenom zdravljenja, pri kateri so bili bolniki z manjkajočimi podatki obravnavani kot virološki neuspeh

Pediatrična uporaba

M98-940 je odprta študija tekočega pripravka zdravila Kaletra pri 100 pediatričnih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (44%) in pri pediatričnih bolnikih, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (56 %). Bolniki v preteklosti niso bili zdravljeni z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze. Bolnike so randomizirali bodisi na 230 mg lopinavirja/57,5 mg ritonavirja na m² ali 300 mg lopinavirja/75 mg ritonavirja na m². Bolniki, ki še niso zdravljeni, so dobili tudi nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze. Bolniki, ki so že bili zdravljeni, so dobili nevirapin ter do dva nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze. Varnost, učinkovitost in farmakokinetične profile obeh odmernih shem so pri vsakem bolniku ocenili po 3 tednih zdravljenja. Potem so vsi bolniki nadaljevali z odmerkom 300/75 mg na m². Povprečna starost bolnikov je bila 5 let (razpon: od 6 mesecev do 12 let); 14 bolnikov je bilo mlajših od 2 let in 6 jih je bilo starih eno leto ali manj. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 838 celic/mm³, povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi pa 4,7 log₁₀ kopij/ml.

Preglednica 5

Rezultati v 48. tednu: Študija M98-940*		
	Bolniki, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (N=44)	Bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (N=56)
HIV RNA < 400 kopij/ml	84 %	75 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	404	284

*analiza z namenom zdravljenja, pri kateri so bili bolniki z manjkajočimi podatki obravnavani kot virološki neuspeh

Študija P1030 je bilo odprto preskušanje za določanje odmerka, ki je ocenjevalo farmakokinetični profil, prenašanje ter varnost in učinkovitost zdravila Kaletra peroralna raztopina v odmerku 300 mg lopinavirja/75 mg ritonavirja na m² dvakrat na dan, ter dveh nukleotidnih in nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze pri dojenčkih, okuženih s HIV-1, starih ≥ 14 dni in < 6 mesecev. Ob vključitvi je bila mediana (razpon) HIV-1 RNA 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ kopij/ml in mediana odstotka (razpon) T-celic CD4 41 (16-59).

Preglednica 6

Rezultati v 24. tednu: Študija P1030		
	Starost: ≥ 14 dni in < 6 tednov (N=10)	Starost: ≥ 6 tednov in < 6 mesecev (N=21)
HIV RNA < 400 kopij/ml*	70 %	48 %
Mediana sprememba od izhodišča v številu T-celic CD4 (celic/mm ³)	- 1 % (95 % IZ: -10, 18) (n=6)	+ 4 % (95 % IZ: -1, 9) (n=19)

*Delež preiskovancev, ki so imeli HIV-1 < 400 kopij/ml in so ostali na zdravljenju v študiji

Študija P1060 je bilo randomizirano, kontrolirano preskušanje zdravljenja z nevirapinom v primerjavi z zdravljenjem s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja pri preiskovancih, starih od 2 do 36 mesecev, okuženih z virusom HIV-1, ki so bili izpostavljeni (kohorta I) in ki niso bili izpostavljeni (kohorta II) nevirapinu med nosečnostjo, za preprečevanje prenosa okužbe z mame na otroka. Preiskovanci so prejeli kombinacijo lopinavir/ritonavir dvakrat na dan v odmerkih 16/4 mg/kg pri starosti od 2 mesecev do < 6 mesecev, 12/3 mg/kg pri starosti ≥ 6 mesecev in < 15 kg, 10/2,5 mg/kg pri starosti ≥ 6 mesecev in ≥ 15 kg do < 40 kg ali 400/100 mg pri preiskovancih ≥ 40 kg. Shema z nevirapinom je vključevala 160-200 mg/m² enkrat na dan 14 dni, nato 160-200 mg/m² vsakih 12 ur. Zdravljenje v obeh skupinah je vključevalo tudi zidovudin 180 mg/m² vsakih 12 ur in lamivudin 4 mg/kg vsakih 12 ur. Mediana spremljanja bolnikov je bila 48 tednov v kohorti I in 72 tednov v kohorti II. Ob vključitvi je bila mediana starosti 0,7 leta, mediana števila T-celic CD4 1147 celic/mm³, mediana deleža T-celic CD4 19 % in mediana HIV-1 RNA > 750,000 kopij/ml. Med 13 preiskovanci z virološkim neuspehom v skupini lopinavir/ritonavir med razpoložljivimi podatki o odpornosti niso ugotovili odpornosti na lopinavir/ritonavir.

Preglednica 7

Rezultati v 24. tednu: Študija P1060				
	Kohorta I		Kohorta II	
	lopinavir/ritonavir (N=82)	nevirapin (N=82)	lopinavir/ritonavir (N=140)	nevirapin (N=147)
Virološki neuspeh*	21,7 %	39,6 %	19,3 %	40,8 %

*Definiran kot potrjena raven HIV-1 RNA v plazmi > 400 kopij/ml v 24. tednu ali virološki preobrat > 4000 kopij/ml po 24. tednu. Celokupni delež neuspeha z upoštevanjem razlik med zdravljenji pri različnih starostnih skupinah, uteženih z natančnostjo ocene znotraj vsake starostne skupine, je bil $p=0,015$ (kohorta I); $p< 0,001$ (kohorta II).

Študija CHER je bila randomizirana, odprta študija, v kateri so primerjali 3 strategije zdravljenja (odloženo zdravljenje, zgodnje 40-tedensko zdravljenje ali zgodnje 96-tedensko zdravljenje) pri otrocih s perinatalno okužbo s HIV-1. Shema zdravljenja je vključevala zidovudin, lamivudin in 300 mg lopinavirja/75 mg ritonavirja na m² dvakrat na dan do 6. meseca starosti, nato 230 mg lopinavirja/57,5 mg ritonavirja na m² na dan. O dogodkih neuspeha zaradi toksičnosti, ki omejuje zdravljenje, niso poročali.

Preglednica 8

Razmerje tveganja za smrt ali neuspeh zdravljenja prve izbire v primerjavi z odloženim protiretrovirusnim zdravljenjem: Študija CHER		
	Skupina s 40-tedenskim zdravljenjem (N=13)	Skupina s 96-tedenskim zdravljenjem (N=13)
Razmerje tveganja za smrt ali neuspeh zdravljenja*	0,319	0,332

* Neuspeh je definiran kot klinično, imunološko napredovanje bolezni, virološki neuspeh ali toksičnost protiretrovirusnega zdravljenja, ki omejuje shemo zdravljenja. $p=0.0005$ (skupina s 40-tedenskim zdravljenjem); $p< 0.0008$ (skupina s 96-tedenskim zdravljenjem)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti lopinavirja, uporabljenega hkrati z ritonavirjem, so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV; med skupinama niso opazili bistvenih razlik. Lopinavir se v bistvu popolnoma presnovi s CYP3A. Ritonavir zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Po podatkih iz več študij je bila med uporabo zdravila Kaletra 400/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, okuženih s HIV, povprečna plazemska koncentracija lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja od 15- do 20-krat večja kot koncentracija ritonavirja. Koncentracija ritonavirja v plazmi je bila manj kot 7% tiste, ki je dosežena po odmerjanju ritonavirja 600 mg dvakrat na dan. Protivirusna EC₅₀ lopinavirja *in vitro* je približno 10-krat manjša kot ritonavirja. Protivirusno delovanje zdravila Kaletra je torej posledica lopinavirja.

Absorpcija

Večkratno odmerjanje 400/100 mg zdravila Kaletra dvakrat na dan 2 tedna in brez omejevanja obrokov je povzročilo povprečno največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) \pm SD lopinavirja $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$, in sicer približno 4 ure po uporabi. Povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pred jutranjim odmerkom je bila $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. AUC lopinavirja med 12 urnim odmernim intervalom je bila v povprečju $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Absolutna biološka uporabnost lopinavirja, koformuliranega z ritonavirjem, pri ljudeh ni ugotovljena.

Učinek hrane na peroralno absorpcijo

Dokazano je, da so mehke kapsule zdravila Kaletra in raztopina zdravila Kaletra v neteščih pogojih (zmerno masten obrok) bioekvivalentne. Uporaba posameznega odmerka 400/100 mg mehkih kapsul zdravila Kaletra z zmerno mastnim obrokom (500–682 kcal, 22,7 % do 25,1 % iz maščob) je bila povezana s povprečnim zvečanjem AUC lopinavirja za 48 % in C_{max} za 23 % v primerjavi z uporabo na tešče. Pri peroralni raztopini Kaletra je bilo ustrezno zvečanje AUC lopinavirja 80 %, C_{max} pa 54 %. Uporaba zdravila Kaletra z zelo mastnim obrokom (872 kcal, 55,8 % iz maščob) je zvečala AUC oz. C_{max} mehkih kapsul za 96 % oz. 43 %, peroralne raztopine pa za 130 % oz. 56 %. Za izboljšanje biološke uporabnosti in zmanjšanje variabilnosti je zdravilo Kaletra treba jemati s hrano.

Porazdelitev

V stanju dinamičnega ravnovesja je lopinavir približno 98- do 99-odstotno vezan na serumske beljakovine. Lopinavir se veže na alfa-1-kisli glikoprotein (AKG) in na albumin, vendar ima večjo afiniteto za AKG. V stanju dinamičnega ravnovesja ostaja vezava lopinavirja na beljakovine v območju opazovanih koncentracij po 400/100 mg zdravila Kaletra dvakrat na dan stalna ter je pri zdravih prostovoljcih in pri HIV-pozitivnih bolnikih podobna.

Biotransformacija

Poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* kažejo, da je presnova lopinavirja predvsem oksidacijska. Lopinavir se izdatno presnavlja s sistemom jetrnega citokroma P450, skoraj izključno z izoencimom CYP3A. Ritonavir je močan zaviralec CYP3A, zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Študija s ^{14}C -lopinavirjem pri ljudeh je pokazala, da gre 89% radioaktivnosti v plazmi po enkratnem odmerku 400/100 mg zdravila Kaletra na račun matične učinkovine. Pri ljudeh je identificiranih vsaj 13 oksidativnih presnovkov lopinavirja. Glavna presnovka s protivirusnim delovanjem sta epimerni par 4-okso- in 4-hidroksimetabolita, vendar pomenita le neznamenat delež skupne radioaktivnosti v plazmi. Ritonavir dokazano inducira presnovne encime; posledica je indukcija njegove lastne presnove, verjetno pa tudi indukcija presnove lopinavirja. Predodmerna koncentracija lopinavirja med večkratnim odmerjanjem s časom upada in se stabilizira po približno 10 dneh do 2 tednih.

Izločanje

Po odmerku 400/100 mg ^{14}C -lopinavirja/ritonavirja se v urinu izloči približno $10,4 \pm 2,3$ % uporabljenega odmerka ^{14}C -lopinavirja in v blatu $82,6 \pm 2,5$ %. Nespremenjeni lopinavir predstavlja v urinu približno 2,2 %, v blatu pa približno 19,8% uporabljenega odmerka. Po večkratnem odmerjanju se manj kot 3 % odmerka lopinavirja izloči nespremenjenega v urinu. Efektivni (od vrha do dna) razpolovni čas lopinavirja v 12-urnem odmernem intervalu je bil v povprečju od 5 do 6 ur, navidezni peroralni očistek (CL/F) lopinavirja pa je 6 do 7 l/h.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

Podatki iz kliničnih preskušanj pri otrocih, mlajših od 2 let, vključujejo farmakokinetiko zdravila Kaletra 300/75 mg/m² dvakrat na dan, ki je bila raziskana pri skupaj 31 pediatričnih bolnikih, starih od 14 dni do 6 mesecev. Farmakokinetika zdravila Kaletra 300/75 mg/m² dvakrat na dan z nevirapinom in 230/57,5 mg/m² dvakrat na dan samostojno je bila raziskana pri 53 pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 12 let. Povprečja (SD) za študije so opisana v preglednici spodaj. Shemi 230/57,5 mg/m² dvakrat na dan brez nevirapina in 300/75 mg/m² dvakrat na dan z nevirapinom sta v plazmi zagotovili koncentracijo lopinavirja, podobno tisti pri odraslih bolnikih, ki so dobivali zdravilo po shemi 400/100 mg dvakrat na dan brez nevirapina.

C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	AUC ₁₂ (µg•h/ml)
Kohorta, v kateri je bila starost ≥ 14 dni do < 6 tednov (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Kohorta, v kateri je bila starost ≥ 6 tednov do < 6 mesecev (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)

Kohorta, v kateri je bila starost ≥ 6 mesecev do < 12 tednov (N = 53):		
8,2 (2,9) ^a	3,4 (2,1) ^a	72,6 (31,1) ^a
10,0 (3,3) ^b	3,6 (3,5) ^b	85,8 (36,9) ^b
Odrasli^c		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

- Zdravilo Kaletra peroralna raztopina 230/57,5 mg/m² shema dvakrat na dan brez nevirapina
- Zdravilo Kaletra peroralna raztopina 300/75 mg/m² shema dvakrat na dan z nevirapinom
- Zdravilo Kaletra filmsko obložene tablete 400/100 mg dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja

Spol, rasa in starost

Farmakokinetika zdravila Kaletra pri starejših ljudeh ni raziskana. Pri odraslih bolnikih niso opazili s starostjo ali spolom povezanih farmakokinetičnih razlik. Prav tako niso ugotovili farmakokinetičnih razlik zaradi rase.

Ledvična insuficienca

Farmakokinetika zdravila Kaletra pri bolnikih z ledvično insuficienco ni raziskana. A ker je ledvični očistek lopinavirja zanemarljiv, pri bolnikih z ledvično insuficienco ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očistka.

Jetrna insuficienca:

Farmakokinetične parametre lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri s HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so primerjali s tistimi pri s HIV okuženih bolnikih z normalno jetrno funkcijo v študiji z večkratnimi odmerki lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat dnevno. Opazili so omejeno zvišanje koncentracij lopinavirja za približno 30 %, kar ni pričakovati, da bi bilo klinično pomembno (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri glodalcih in psih so pokazale, da so glavni ciljni organi jetra, ledvice, ščitnica, vranica in krožeče rdeče krvne celice. Spremembe na jetrih so pokazale celično nabreklost s fokalno degeneracijo. Čeprav je bila izpostavljenost, ki je izzvala te spremembe, primerljiva klinični izpostavljenosti pri ljudeh ali manjša od nje, so odmerki pri živalih več kot 6-krat presegali priporočeni klinični odmerek. Blaga degeneracija ledvičnih tubulov je bila omejena na miši, izpostavljene najmanj dvakratni priporočeni ekspoziciji pri ljudeh; pri podganah in psih ledvice niso bile prizadete. Znižanje tiroksina v serumu je pri podganah povzročilo zvečano sproščanje TSH in posledično hipertrofijo folikelskih celic v ščitnici. Te spremembe so bile po odtegnitvi učinkovine reverzibilne, pri miših in psih pa jih ni bilo. Pri podganah so opazili Coombs-negativno anizocitozo in poikilocitozo, pri miših in psih pa ne. Zvečanje vranice in histiocitozo so zabeležili pri podganah, pri drugih vrstah pa ne. Holesterol v serumu se je zvišal pri glodalcih, ne pa pri psih, medtem ko so se trigliceridi zvišali samo pri miših.

Med študijami in vitro so največje preizkušene koncentracije lopinavirja/ritonavirja zavrle klonirane človeške srčne kanale za kalij (HERG) za 30 %; izpostavljenost ustreza izpostavljenosti lopinavirju ob 7-kratni celotni ravni in 15-kratni prosti plazemski ravni, doseženi pri ljudeh z največjim priporočenim terapevtskim odmerkom. Nasprotno pa podobne koncentracije lopinavirja/ritonavirja niso upočasnile repolarizacije v Purkinjejevih vlaknih srca psov. Manjše koncentracije lopinavirja/ritonavirja niso pomembno zavrle kalijevega toka (HERG). Raziskave porazdelitve v tkiva, opravljene na podganah, niso nakazale pomembnega kardialnega zadrževanja učinkovine; 72-urna AUC v srcu je bila približno 50 % AUC, izmerjene v plazmi. Zato je smiselno pričakovati, da koncentracija lopinavirja v srcu ni pomembno večja od koncentracije v plazmi.

Pri psih so na elektrokardiogramu opazili izrazite zobce U v povezavi s podaljšanim intervalom PR in bradikardijo. Domnevno so vzrok tega elektrolitske motnje.

Klinični pomen teh predkliničnih podatkov ni znan, vendar kardialnih učinkov tega zdravila pri človeku ni mogoče izključiti (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Med uporabo odmerkov, toksičnih za mater, so pri podganah opažali embriofetotoksičnost (izgubo brejosti, manjšo viabilnost plodov, manjšo telesno maso plodov, pogostejše skeletne spremembe) in postnatalno razvojno toksičnost (manjše preživetje mladičev). Sistemska izpostavljenost lopinavirju/ritonavirju je bila ob maternalnih in razvojno toksičnih odmerkih manjša, kot je predvidena terapevtska izpostavljenost pri človeku.

Dolgotrajne študije lopinavirja/ritonavirja pri miših so pokazale negenotoksično, mitogeno indukcijo jetrnih tumorjev, za katero na splošno velja, da je malo pomembna za tveganje pri človeku. Raziskave kancerogenosti pri podganah niso pokazale tumorigenosti. Mutagenost lopinavirja/ritonavirja so preizkusili s skupino preskusov *in vitro* in *in vivo*, med drugim z Amesovim preskusom bakterijske reverzne mutacije, mišjim limfomskim preskusom, mikronukleusnim testom pri miših in preskusi kromosomskih aberacij v človeških limfocitih; nobeden ni pokazal, da bi bila kombinacija mutagena ali klastogena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Peroralna raztopina vsebuje:

alkohol (42,4 % v/v)

visokofruktozni koruzni sirup

propilenglikol (15,3 % m/v)

prečiščeno vodo

glicerol

povidon

aromo Magnasweet-110 (mešanica monoamonijevega glicirizinata in glicerola)

aromo vanilije (vsebuje p-hidroksibenzojsko kislino, p-hidroksibenzaldehid, vanilinsko kislino, vanilin, heliotropin, etilvanilin)

makrogolglicerol 40 hidrogenirano ricinusovo olje

aromo sladkorne pene (vsebuje etilmaltol, etilvanilin, acetoin, dihidrokumarin, propilenglikol)

kalijev acesulfamat

natrijev saharinat

natrijev klorid

eterično olje poprove mete

natrijev citrat

citronsko kislino

levomentol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Shranjevanje med uporabo: Če zdravila ne hranite v hladilniku, ga shranjujte na temperaturi do 25 °C, vso neporabljeno količino pa zavržite po 42 dneh (6 tednih). Na ovojnino je priporočljivo zapisati datum, ko ste zdravilo vzeli iz hladilnika.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Kaletra peroralna raztopina je na voljo v 60 ml plastenkah za večkratno odmerjanje, jantarne barve, izdelane iz polietilentereftalata (PET).

Na voljo sta dve velikosti pakiranja zdravila Kaletra peroralna raztopina:

- 120 ml (2 plastenki po 60 ml) z dvema 2 ml brizgama z 0,1 ml oznakami.
Za volumne do 2 ml. Za večje volumne je na voljo drugo pakiranje.
- 300 ml (5 platenk po 60 ml) s petimi 5 ml brizgami z 0,1 ml oznakami.
Za volumne večje od 2 ml. Za manjše volumne je na voljo drugo pakiranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20. marec 2001
Datum zadnjega podaljšanja: 20. marec 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobnejše informacije o zdravilu so na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Kaletra 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, koformuliranega s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rdeča, z vtisnjenima oznakama [Abbottov logo] in "AL".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kaletra je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starejših od 2 let, okuženih z virusom (HIV-1), ki povzroča imunsko pomanjkljivost.

Izbira zdravila Kaletra za zdravljenje s HIV-1 okuženih bolnikov in bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, mora temeljiti na individualnem preizkusu odpornosti virusa in anamnezi bolnikovega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kaletra morajo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Tablete zdravila Kaletra mora bolnik zaužiti cele in jih ne sme žvečiti, lomiti ali drobiti.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki

Standardni priporočeni odmerek tablet zdravila Kaletra je 400/100 mg (dve 200/50 mg tableti) dvakrat na dan, zaužito s hrano ali brez nje. Če je za obravnavo bolnika treba pretehtati uporabo enkrat na dan, pride pri odraslih bolnikih v poštev uporaba tablet zdravila Kaletra v odmerku 800/200 mg (štiri tablete 200/50 mg) enkrat na dan s hrano ali brez nje. Uporabo enkrat na dan je treba omejiti na odrasle, ki imajo le zelo malo mutacij, povezanih z zaviralci proteaz (manj kot 3 takšne mutacije v skladu z rezultati klinične študije; za celoten opis populacije glejte poglavje 5.1), in upoštevati je treba tveganje manjše stalnosti virološke supresije (glejte poglavje 5.1) in večje tveganje driske (glejte poglavje 4.8) v primerjavi s priporočeno standardno uporabo dvakrat na dan. Za bolnike, ki imajo težave s požiranjem, je na voljo peroralna raztopina. Za navodila o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Kaletra peroralna raztopina.

Pediatrična populacija (od 2. leta dalje)

Odmerek tablet zdravila Kaletra za odrasle (400/100 mg dvakrat na dan) lahko uporabite pri otrocih, ki tehtajo 40 kg ali več ali imajo telesno površino* večjo od 1,4 m². Za otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg ali imajo telesno površino med 0,5 in 1,4 m² ter zmorejo pogoltniti tablete, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Kaletra 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete. Za otroke, ki tablet ne morejo zaužiti, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peroralno raztopino zdravila Kaletra. Na podlagi dosedanjih podatkov, ki so na razpolago, se zdravila Kaletra ne sme odmerjati enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

* Telesno površino lahko izračunate po naslednji enačbi:

$$\text{telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{višina (cm)} \times \text{telesna masa (kg)}) / 3600}$$

Otroci do 2. leta starosti

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Kaletra pri otrocih, mlajših od 2 let še ni bila ugotovljena. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočila o odmerjanju ni mogoče podati.

Sočasna zdravila: efavirenz ali nevirapin

Naslednja tabela prikazuje smernice za odmerjanje tablet zdravila Kaletra glede na telesno površino, če so tablete pri otrocih uporabljene v kombinaciji z efavirenzem ali nevirapinom.

Odmerjanje pri otrocih ob sočasni uporabi efavirenza ali nevirapina	
Telesna površina (m ²)	Priporočeni odmerki lopinavirja/ritonavirja (mg) dvakrat na dan. Zadostne odmerke se lahko doseže z dvema dosegljivima jakostima zdravila Kaletra tablet: 100/25 mg in 200/50 mg.*
≥ 0,5 do < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 do < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 do < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Tablet zdravila Kaletra se ne sme žvečiti, lomiti ali drobiti.

Okvara jeter

Pri s HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so opazili za približno 30% večjo izpostavljenost lopinavirju, vendar ni pričakovati, da bi to bilo klinično pomembno (glejte poglavje 5.2). Nobenih podatkov ni na voljo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Ti bolniki ne smejo prejeti zdravila Kaletra (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zvišane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Nosečnost in poporodno obdobje

- Med nosečnostjo in po porodu ni potrebna prilagoditev odmerka lopinavirja/ritonavirja.
- Uporaba lopinavirja/ritonavirja enkrat na dan ni priporočljiva za nosečnice zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih in kliničnih podatkov.

Način uporabe

Tablete zdravila Kaletra se jemljejo peroralno. Potrebno jih je pogoltniti cele in ne žvečiti, prelomiti ali zdrobiti. Lahko se jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo insuficienco jeter.

Zdravilo Kaletra vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Zato se je ne sme uporabljati sočasno z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana koncentracija v plazmi povezana z resnimi in/ali smrtno nevarnimi učinki. Med takšna zdravila spadajo:

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine	Razlog
Zvišanje koncentracije sočasno uporabljenih zdravil		
Zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa ₁	Alfuzosin	Večja koncentracija alfuzosina v plazmi, ki lahko povzroči hudo hipotenzijo. Sočasna uporaba z alfuzosinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Antianginozna zdravila	Ranolazin	Večja koncentracija ranolazina v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
Antiaritmiki	Amjodaron, dronedaron	Večja koncentracija amjodarona in dronedarona v plazmi. Zaradi tega večje tveganje za motnje srčnega ritma ali druge resne neželene učinke (glejte poglavje 4.5).
Antibiotik	Fusidna kislina	Večja koncentracija fusidne kisline v plazmi. Sočasna uporaba fusidne kisline je kontraindicirana pri dermatoloških okužbah. (glejte poglavje 4.5).
Zdravila proti raku	Neratinib	Zvišana koncentracija neratiniba v plazmi, ki lahko poveča tveganje za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
	Venetoklaks	Zvišana koncentracija venetoklaksa v plazmi. Povečano tveganje za sindrom tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.5).
Zdravila proti protinu	Kolhicin	Večja koncentracija kolhicina v plazmi. Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožajoče reakcije pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
Antihistaminiki	Astemizol, terfenadin	Večja koncentracija astemizola in terfenadina v plazmi. Zaradi tega večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tema zdraviloma (glejte poglavje 4.5).

Antipsihotiki/nevroleptiki	Lurasidon	Večja koncentracija lurasidona v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
	Pimozid	Večja koncentracija pimozida v plazmi. Zaradi tega večje tveganje za resne hematološke nepravilnosti ali druge resne neželene učinke tega zdravila (glejte poglavje 4.5).
	Kvetiapin	Zvišana plazemska koncentracija kvetiapina, ki lahko vodi v komo. Sočasna uporaba s kvetiapihom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Alkaloidi ergot	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Večja koncentracija derivatov ergot, ki povzroči akutno ergotsko toksičnost, vključno z vazospazmom in ishemijo (glejte poglavje 4.5).
Zdravilo za motiliteto prebavil	Cisaprid	Večja koncentracija cisaprida v plazmi. Zaradi tega večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.5).
Zdravila z direktnim delovanjem proti virusu hepatitisa C	Elbasvir/grazoprevir	Povečano tveganje za povišanje alanin transaminaze (ALT) (glejte poglavje 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir r/ritonavir z ali brez dasabuvirja	Povečana koncentracija paritaprevirja v plazmi; zato je povečano tveganje za povišanja alanin transaminaze (ALT) (glejte poglavje 4.5).
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov		
Zaviralci reduktaze HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Večje koncentracije lovastatina in simvastatina v plazmi; zaradi tega večje tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).
Zaviralci mikrosomskega transportnega proteina trigliceridov (MTTP)	Lomitapid	Povečane koncentracije lomitapida v plazmi (glejte poglavje 4.5).
Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)	Avanafil	Zvišane plazemske koncentracije avanafila (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran je samo v primeru uporabe za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH). Večja koncentracija sildenafil v plazmi. Zaradi tega večja možnost neželenih učinkov, povezanih s sildenafilom (med takšnimi sta hipotenzija in sinkopa). Glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5 za sočasno uporabo sildenafil pri bolnikih z erektilno disfunkcijo.
	Vardenafil	Večja koncentracija vardenafila v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Sedativi/hipnotiki	Peroralni midazolam, triazolam	Večja koncentracija peroralnega midazolama in triazolama v plazmi. Zaradi tega večje tveganje skrajne sedacije in depresije dihanja zaradi teh zdravil. Za previdnostne ukrepe pri parenteralni uporabi midazolama glejte poglavje 4.5.

Znižanje koncentracije zdravila z lopinavirjem/ritonavirjem

Zdravila rastlinskega izvora	Šentjanževka	Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>) zaradi tveganja za znižanje plazemske koncentracije in zmanjšanje kliničnih učinkov lopinavirja in ritonavirja (glejte poglavje 4.5).
------------------------------	--------------	---

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s sočasnimi boleznimi

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Kaletra nista ugotovljeni pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Zdravilo Kaletra je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, bolj ogrožajo hudi in potencialno usodni neželeni učinki na jetrih. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja proti hepatitisu B in C je treba upoštevati tudi ustrezne informacije o teh zdravilih.

Pri bolnikih z obstoječo disfunkcijo jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri takšnih bolnikih obstajajo znaki slabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o prekinitvi ali opustitvi zdravljenja.

Poročali so o zvišanih koncentracijah transaminaz z ali brez zvišanja koncentracije bilirubina v plazmi pri bolnikih, okuženih s HIV, in pri posameznikih, zdravljenih po izpostavljenosti okužbi kot profilaksa, že 7 dni po začetku zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. V nekaterih primerih je prišlo do resne disfunkcije jeter.

Pred začetkom zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem je potrebno ustrezno laboratorijsko testiranje, med zdravljenjem pa strogo nadzorovanje.

Okvara ledvic

Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zvečane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Hemofilija

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o povečanju krvavitav, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so dobili dodaten faktor VIII. V več kot polovici primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali ali znova uvedli, če je bilo zdravljenje prekinjeno. Pokazalo se je vzročno razmerje, a mehanizem delovanja ni razjasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba seznaniti z možnostjo, da se zveča nagnjenost h krvavitvam.

Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kaletra (vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija), so bili opisani primeri pankreatitisa. Večinoma so imeli ti bolniki anamnezo pankreatitisa in/ali hkratnega zdravljenja z drugimi zdravili, povezanimi s pankreatitisom. Izrazito zvišanje trigliceridov je dejavnik tveganja za pankreatitis. Bolnike z napredovalo boleznijo HIV utegneta ogrožati zvišanje trigliceridov in pankreatitis.

Na pankreatitis je treba pomisliti, če se pojavijo klinični simptomi (navzeja, bruhanje, bolečine v trebuhu) ali nenormalne laboratorijske vrednosti (npr. zvišanje serumske lipaze ali amilaze), ki

nakazujejo pankreatitis. Bolnike s temi znaki oz. simptomi je treba pregledati. Če se diagnoza pankreatitisa potrdi, je treba zdravljenje z zdravilom Kaletra prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Vnetni sindrom imunske rekonstitucije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - combination antiretroviral therapy) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Ob začetku imunske rekonstitucije so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim.

Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Podaljšanje intervala PR

Ugotovljeno je, da kombinacija lopinavir/ritonavir nekaterim zdravim odraslim osebam zmerno in asimptomatsko podaljša interval PR. Med zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem so redko poročali o atrioventrikularnem bloku 2. ali 3. stopnje pri bolnikih, ki so imeli osnovno organsko bolezen in že obstoječe nepravilnosti prevodnega sistema, in bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo interval PR (npr. verapamil ali atazanavir). Zdravilo Kaletra morate pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Medsebojno delovanje z zdravili

Zdravilo Kaletra vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Zdravilo Kaletra pogosto zveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se v prvi vrsti presnavljajo s CYP3A. Zvečana koncentracija sočasno uporabljenih zdravil v plazmi lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Močni zaviralci CYP3A4 kot so zaviralci proteaz lahko povečajo izpostavljenost bedakilinu, kar bi potencialno lahko povečalo tveganje za neželene učinke povezane z bedakilinom. Zato se je treba izogibati kombinaciji bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem. Vendar pa je, če je korist večja od tveganja, pri sočasni uporabi bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.5 in se obrnite na informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).

Sočasna uporaba delamanida z močnim zaviralcem CYP3A (kot je lopinavir/ritonavir) lahko poveča izpostavljenost presnovku delamanida, ki ga povezujejo s podaljšanjem intervala QTc. Zato se v primeru, če se sočasno dajanje delamanida z lopinavirjem/ritonavirjem smatra za potrebno, skozi

celotno obdobje zdravljenja z delamanidom priporoča zelo pogosto spremljanje EKG-ja (glejte poglavje 4.5 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).

Pri bolnikih, ki so jih zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A, kot je ritonavir, so poročali o življenjsko ogrožajočem in smrtnem medsebojnem delovanju. Sočasna uporaba kolhicina je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Kombinacija zdravila Kaletra s/z:

- taladafilom, uporabljenim za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- riociguatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- vorapaksarjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- fusidno kislino pri osteoartikularnih okužbah ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- rivaroksabanom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba zdravila Kaletra v kombinaciji z atorvastatinom ni priporočljiva. Če je zdravljenje z atorvastatinom nujno, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in natančno spremljati varnost. Previdnost je potrebna tudi pri hkratni uporabi zdravila Kaletra z rosuvastatinom; razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci PDE5

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju sildenafilu ali tadalafilu za zdravljenje erektilne disfunkcije bolnikom, ki dobivajo zdravilo Kaletra. Pričakovati je treba, da sočasna uporaba zdravila Kaletra in teh zdravil bistveno zviša njihovo koncentracijo in lahko povzroči spremljajoče neželene učinke, npr. hipotenzijo, sinkopo, motnje vida in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba avanafila ali vardenafila in lopinavirja/ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije in zdravila Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Kaletra in zdravil, ki podaljšujejo interval QT; takšna so npr. klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Zdravilo Kaletra lahko dejansko zveča koncentracijo hkrati uporabljenih zdravil, to pa lahko zveča njihove neželene kardialne učinke. V predkliničnih raziskavah z zdravilom Kaletra so poročali o kardialnih incidentih, zato možnih učinkov zdravila Kaletra na srce trenutno ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Sočasna uporaba zdravila Kaletra in rifampicina ni priporočljiva. Rifampicin v kombinaciji z zdravilom Kaletra povzroči veliko znižanje koncentracij lopinavirja s posledičnim pomembnim zmanjšanjem terapevtskega učinka lopinavirja. Zadostno izpostavljenost kombinaciji lopinavir/ritonavir se lahko doseže z uporabo višjega odmerka zdravila Kaletra, vendar je to povezano z večjim tveganjem za jetrno in gastrointestinalno toksičnost. Zato naj se taka sočasna uporaba izogiba, razen če se presodi, da je absolutno potrebna (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe zdravila Kaletra in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot sta budezonid in triamcinolon, se ne priporoča, razen če možna korist zdravljenja preseže tveganje za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Drugo

Zdravilo Kaletra ne ozdravi okužbe s HIV ali aidsa. Osebe, ki jemljejo zdravilo Kaletra, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z boleznijo HIV in aidsom.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Kaletra vsebuje lopinavir in ritonavir, ki *in vitro* oba zavirata izoobliko CYP3A P450. Sočasna uporaba zdravila Kaletra in zdravil, ki se primarno presnavljajo s CYP3A, lahko zveča koncentracijo drugega zdravila v plazmi, to pa lahko zveča ali podaljša njegove terapevtske in neželene učinke. Zdravilo Kaletra v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ali CYP1A2 (glejte poglavje 4.3).

In vivo je dokazano, da zdravilo Kaletra inducira svojo lastno presnovo in zvečuje biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450 (vključno s CYP2C9 in CYP2C19) in z glukuronidacijo. To lahko zniža plazemske koncentracije in potencialno zmanjša učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil.

Zdravila, ki so kontraindicirana prav zaradi pričakovane izrazitosti interakcije in potenciala za resne neželene učinke, so navedena v poglavju 4.3.

Vse študije interakcij, če ni drugače navedeno, so bile izvedene z uporabo zdravila Kaletra kapsule, kar pomeni za približno 20 % nižjo izpostavljenost lopinavirju kot pri 200/50 mg tabletah.

Znana in teoretična medsebojna delovanja z izbranimi protiretrovirusnimi in neprotiretrovirusnimi zdravili so navedena v spodnji preglednici. Ta seznam ni vsevključujoč ali izčrpen. Upoštevati je potrebno posamezen SmPC.

Preglednica medsebojnih delovanj

V spodnji preglednici so navedena medsebojna delovanja med zdravilom Kaletra in sočasno uporabljenimi zdravili (zvišanje je označeno z "↑", znižanje z "↓" in ni spremembe z "↔").

Če ni navedeno drugače, so bile spodaj omenjene študije opravljene s priporočenim odmerjanjem lopinavirja/ritonavirja (tj. 400/100 mg dvakrat na dan).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C_{max} in C_{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Kaletra
<i>Protiretrovirusna zdravila</i>		
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: zaradi povečane glukuronidacije zaradi lopinavirja/ritonavirja se koncentracija lahko zniža.	Klinični pomen znižane koncentracije abakavirja in zidovudina ni znan.
Dizoproksiltenofovirijev fumarat (DF), 300 mg enkrat na dan (ekvivalentno 245 mg dizoproksiltenofovirata)	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Večja koncentracija tenofovirja bi lahko povečala z njim povezane neželene učinke, vključno z ledvičnimi motnjami.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		

Efavirenz, 600 mg enkrat na dan	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 42 %	Med sočasno uporabo z efavirenzem je treba odmerek tablet zdravila Kaletra povečati na 500/125 mg dvakrat na dan.
Efavirenz, 600 mg enkrat na dan (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg dvakrat na dan)	Lopinavir: ↔ (v primerjavi s 400/100 mg dvakrat na dan, uporabljenim samim)	Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji z efavirenzem.
Nevirapin, 200 mg dvakrat na dan	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 19 % C _{min} : ↓ 51 %	Med sočasno uporabo z nevirapinom je treba odmerek tablet zdravila Kaletra povečati na 500/125 mg dvakrat na dan. Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji z nevirapinom.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg dvakrat na dan)	Etravirin: AUC: ↓ 35 % C _{min} : ↓ 45 % C _{max} : ↓ 30 % Lopinavir : AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20 % C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg dvakrat na dan)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ (zavrtje encimov CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila Kaletra z rilpivirinom povzroči zvišanje plazemskih koncentracij rilpivirina, vendar prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Zaviralci HIV CCR5</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295 % C _{max} : ↑ 97 % Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Med sočasno uporabo z zdravilom Kaletra 400/100 mg dvakrat na dan je potrebno odmerek maraviroka zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
<i>Zaviralci integraze</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Odmerka ni potrebno prilagajati.
<i>Sočasna uporaba z drugimi zaviralci proteaz HIV (PI)</i> Glede na trenutne terapijske smernice dvotirno zdravljenje z zaviralci proteaz praviloma ni priporočljivo.		

<p>Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg dvakrat na dan)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan)</p> <p>ali</p> <p>Fosamprenavir (1400 mg dvakrat na dan)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 533/133 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Fosamprenavir: koncentracija amprenavirja se bistveno zniža.</p>	<p>Bolnikom, ki so že dobivali zaviralce proteaz, je sočasna uporaba večjih odmerkov fosamprenavirja (1400 mg dvakrat na dan) z zdravilom Kaletra 533/133 mg dvakrat na dan povečala incidenco neželenih učinkov na prebavila in zvišanja trigliceridov s kombinirano shemo. Ob tem se virološka učinkovitost v primerjavi s standardnimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja ni povečala. Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji z amprenavirjem.</p>
<p>Indinavir, 600 mg dvakrat na dan</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-krat C_{max}: ↓ (v primerjavi z 800 mg samega indinavirja trikrat na dan) Lopinavir: ↔ (v primerjavi z retrospektivno primerjavo)</p>	<p>Kar zadeva učinkovitost in varnost, primerni odmerki te kombinacije niso ugotovljeni.</p>
<p>Sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan</p>	<p>Sakvinavir: ↔</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir (500/100 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %</p>	<p>Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva.</p>
<p><i>Zdravila za uravnavanje izločanja želodčne kisline</i></p>		
<p>Omeprazol (40 mg enkrat na dan)</p>	<p>Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna</p>
<p>Ranitidin (enkratni odmerek 150 mg)</p>	<p>Ranitidin: ↔</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna</p>
<p><i>Zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa₁</i></p>		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Alfuzosin: Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati zvišanje koncentracije alfuzosina.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Kaletra in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča z alfuzosinom povezana toksičnost, vključno s hipotenzijo.</p>
<p><i>Analgetiki</i></p>		
<p>Fentanil</p>	<p>Fentanil: Povečano tveganje za neželene učinke (dihalna stiska, sedacija) zaradi večjih plazemskih koncentracij, ki jih povzroči lopinavir/ritonavir z zavrtjem CYP3A4.</p>	<p>V primeru istočasnega jemanja fentanila in zdravila Kaletra se priporoča skrbno spremljanje neželenih učinkov (predvsem dihalne stiske, pa tudi sedacije).</p>

<i>Antianginozna zdravila</i>		
Ranolazin	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij ranolazina.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in ranolazina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Antiaritmiki</i>		
Amjodaron, dronedaron	Amjodaron, dronedaron: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in amjodarona ali dronedarona je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča tveganje za aritmije ali druge resne neželene učinke.
Digoksin	Digoksin: zaradi zavrtja P-glikoproteina z lopinavirjem/ritonavirjem se lahko koncentracija v plazmi zviša. Zvišana koncentracija digoksina se sčasoma lahko zniža, ko se razvije indukcija Pgp.	V primeru sočasne uporabe zdravila Kaletra in digoksina je potrebna previdnost. Priporočljiva je terapevtska kontrola koncentracije digoksina, če ta možnost obstaja. Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Kaletra bolnikom, ki jemljejo digoksin, kajti pričakovati je treba, da akutno zavrtje Pgp z ritonavirjem bistveno zviša koncentracijo digoksina. Uvedba digoksina bolnikom, ki že jemljejo zdravilo Kaletra, bo koncentracijo digoksina verjetno zvišala manj, kot bi ga pričakovali.
Bepriidil, sistemski lidokain in kinidin	Bepriidil, sistemski lidokain in kinidin: Med sočasnim zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Potrebna je previdnost in priporočljivo je nadziranje terapevtske koncentracije zdravila, če je to mogoče.
<i>Antibiotiki</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati zmerno povečanje AUC klaritromicina.	Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) pride v poštev zmanjšanje odmerka klaritromicina (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je treba klaritromicin hkrati z zdravilom Kaletra uporabljati previdno.
<i>Zdravila proti raku in zaviralci kinaz</i>		
Abemaciclib	Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem se koncentracije v serumu lahko zvišajo.	Sočasni uporabi abemacicliba in zdravila Kaletra se je potrebno izogniti. Če se sočasni uporabi ni možno izogniti, za priporočila glede prilagoditve odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za abemaciclib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z abemaciclibom.

<p>Apalutamid</p>	<p>Apalutamid je zmeren do močen induktor CYP3A4, kar lahko vodi v zmanjšanje izpostavljenosti lopinavirju/ritonavirju.</p> <p>Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se serumske koncentracije apalutamida lahko povečajo.</p>	<p>Zmanjšana izpostavljenost zdravilu Kaletra lahko vodi v potencialno izgubo virološkega odziva. Poleg tega sočasna uporaba apalutamida in zdravila Kaletra zaradi povečanih ravni apalutamida lahko vodi k pojavu resnih neželenih učinkov, vključno s konvulzivnimi napadi.</p> <p>Sočasna uporaba zdravila Kaletra z apalutamidom ni priporočljiva.</p>
<p>Afatinib (Ritonavir 200 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑</p> <p>Obseg povečanja je odvisen od časa uporabe ritonavirja.</p> <p>Zaradi BCRP (proteina odpornosti proti raku dojke/ABCG2) in akutnega zavrtja P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Pri uporabi afatiniba z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za afatinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z afatinibom.</p>
<p>Ceritinib</p>	<p>Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.</p>	<p>Pri uporabi ceritiniba z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ceritinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani s ceritinibom.</p>
<p>Večina zaviralcev tirozin kinaz, kot so dasatinib in nilotinib, vinkristin, vinblastin</p>	<p>Večina zaviralcev tirozin kinaz kot sta dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin in vinblastin: tveganje za porast neželenih učinkov zaradi večjih koncentracij v serumu, ki jih povzroči zavrtje CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Skrbno spremljanje prenašanja teh zdravil proti raku.</p>
<p>Enkorafenib</p>	<p>Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se serumske koncentracije lahko povečajo.</p>	<p>Sočasna uporaba enkorafeniba z zdravilom Kaletra lahko poveča izpostavljenost enkorafenibu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem pojava resnih neželenih učinkov, kot je podaljšanje QT intervala. Sočasni uporabi enkorafeniba in zdravila Kaletra se je potrebno izogniti. Če korist odtehta tveganje, je treba zdravilo Kaletra uporabiti in bolnika pozorno spremljati glede varnosti.</p>

Fostamatinib	Povečana izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406.	Sočasna uporaba fostamatiniba z zdravilom Kaletra lahko poveča izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406, kar povzroči odmerka odvisne neželene učinke, kot so hepatotoksičnost, nevtropenija, hipertenzija ali driska. Če se pojavijo takšni učinki, preverite priporočila za zmanjšanje odmerka v povzetku glavnih značilnosti zdravila za fostamatinib.
Ibrutinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba ibrutiniba in zdravila Kaletra lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize. Sočasni uporabi ibrutiniba in zdravila Kaletra se je treba izogniti. Če korist odtehta tveganje in je treba zdravilo Kaletra uporabiti, zmanjšajte odmerek ibrutiniba na 140 mg in pozorno spremljate bolnika za toksičnost.
Neratinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem.	Sočasna uporaba neratiniba in zdravila Kaletra je kontraindicirana zaradi možnih resnih in/ali življenje ogrožajočih reakcij, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.3).

Venetoklaks	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	<p>Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem, posledično se poveča tveganje za pojav sindroma tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.3 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks).</p> <p>Za bolnike, ki so zaključili fazo povečevanja odmerka in prejemajo stalen dnevni odmerek venetoklaksa, zmanjšajte odmerek venetoklaksa za najmanj 75 %, kadar je ta uporabljen z močnimi zaviralci CYP3A (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks). Bolnike je potrebno pozorno spremljati glede znakov povezanih s toksičnostjo venetoklaksa.</p>
<i>Antikoagulansi</i>		
Varfarin	Varfarin: indukcija CYP2C9 med sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem lahko vpliva na koncentracijo.	Priporočljivo je kontrolirati INR (internacionalno normalizirano razmerje).
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg dvakrat na dan)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153 % C _{max} : ↑ 55 % Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba rivaroksabana in zdravila Kaletra lahko poveča izpostavljenost rivaroksabanu, kar lahko poveča tveganje za krvavitev. Uporaba rivaroksabana ni priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo Kaletra (glejte poglavje 4.4)
Vorapaksar	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.	Sočasna uporaba vorapaksarja z zdravilom Kaletra ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za vorapaksar).

<i>Antiepileptiki</i>		
Fenitoin	<p>Fenitoin: zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 z lopinavirjem/ritonavirjem je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja zmerno znižana.</p> <p>Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s fenitoinom se koncentracija zniža.</p>	<p>Pri uporabi fenitoina z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost. Med sočasno uporabo zdravila Kaletra je treba kontrolirati koncentracijo fenitoina. Med sočasno uporabo s fenitoinom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Kaletra. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi. Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji s fenitoinom.</p>
Karbamazepin in fenobarbital	<p>Karbamazepin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.</p> <p>Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s karbamazepinom oz. fenobarbitalom se koncentracija lahko zniža.</p>	<p>Pri uporabi karbamazepina ali fenobarbitala z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost.</p> <p>Če sta karbamazepin ali fenitoin uporabljena sočasno z zdravilom Kaletra, je treba kontrolirati koncentracijo karbamazepina oz. fenitoina.</p> <p>Med sočasno uporabo s karbamazepinom ali fenobarbitalom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Kaletra. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi. Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji s karbamazepinom in fenobarbitalom.</p>

Lamotrigin in valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 %</p> <p>Zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina.</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Pri sočasni uporabi zdravila Kaletra in valprojske kisline ali valproata je potrebno pri bolnikih skrbno nadzorovati zmanjšanje učinka valprojske kisline.</p> <p><u>Bolniki, ki jemljejo vzdrževalni odmerek lamotrigina in so začeli ali prenehali jemati zdravilo Kaletra:</u> Pri uvedbi zdravila Kaletra bo morda potrebno povečati odmerek lamotrigina oz ga zmanjšati, če je zdravilo Kaletra ukinjeno; zato je potrebno nadzorovati koncentracijo lamotrigina v plazmi, še posebno dva tedna pred in po uvedbi ali prenehanju jemanja zdravila Kaletra, da se ugotovi, ali je potrebno odmerek lamotrigina prilagoditi ali ne.</p> <p><u>Bolniki, ki jemljejo zdravilo Kaletra in pričnejo z uporabo lamotrigina:</u> ni potrebno prilagajati odmerka na priporočeno povečanje odmerka lamotrigina.</p>
<i>Antidepresivi in anksiolitiki</i>		
<p>Trazodon, enkratni odmerek</p> <p>(Ritonavir, 200 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-krat</p> <p>Po sočasni uporabi trazodona in ritonavirja so kot neželene učinke zabeležili navzeo, omotico, hipotenzijo in sinkopo.</p>	<p>Ni znano, ali tudi zdravilo Kaletra podobno poveča izpostavljenost trazodonu. Kombinacijo je treba uporabljati previdno; v poštevek pride zmanjšanje odmerka trazodona.</p>
<i>Antimikotiki</i>		
Ketokonazol in itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracije v serumu lahko zvišajo.	Veliki odmerki ketokonazola in itrakonazola (> 200 mg/dan) niso priporočljivi.
Vorikonazol	Vorikonazol: koncentracije se lahko znižajo.	Sočasni uporabi vorikonazola in majhnih odmerkov ritonavirja (100 mg dvakrat na dan), kot jih vsebuje zdravilo Kaletra, se je treba izogniti, razen če ocena koristi in tveganja pri bolniku upravičuje uporabo vorikonazola.

<i>Zdravila za zdravljenje protina</i>		
Kolhicin - enkratni odmerki (Ritonavir 200 mg dvakrat na dan)	Kolhicin: AUC: ↑ 3-krat C _{max} : ↑ 1,8-krat Zaradi zavrtja P-gp in/ali CYP3A4 z ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra s kolhicinom je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter, ker obstaja možnost povečanja resnih in/ali življenjsko ogrožajočih reakcij povezanih s kolhicinom kot je živčno-mišična toksičnost (vključno z rabdomiolizo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali jeter, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Kaletra, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje s kolhicinom. Glejte navodilo za predpisovanje kolhicina.
<i>Antihistaminiki</i>		
Astemizol Terfenadin	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra z astemizolom in terfenadinom je kontraindicirana, ker lahko poveča tveganje resnih aritmij zaradi teh zdravil (glejte poglavje 4.3).
<i>Antiinfektivi</i>		
Fusidna kislina	Fusidna kislina: Koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra s fusidno kislino je kontraindicirana pri dermatoloških indikacijah, ker obstaja večje tveganje za neželene učinke, povezane s fusidno kislino, zlasti za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3). V primeru uporabe za osteoartikularne okužbe, pri katerih se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je zelo priporočljiv natančen klinični nadzor glede neželenih učinkov na mišice (glejte poglavje 4.4).
<i>Protimikobakterijska zdravila</i>		
Bedakilin (enkratni odmerek) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan, večkratni odmerek)	Bedakilin: AUC: ↑ 22 % C _{max} : ↔ Bolj izrazit učinek na koncentracijo bedakilina v plazmi se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem. Zavrtje CYP3A4 je verjetno zaradi lopinavirja/ritonavirja.	Kombinaciji bedakilina in zdravila Kaletra se je treba zaradi tveganja za neželene učinke povezane z bedakilinom izogibati. Če je korist večja od tveganja, je pri sočasni uporabi bedakilina z zdravilom Kaletra potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.4 in se obrnite na informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).

<p>Delamanid (100 mg dvakrat na dan)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22 %</p> <p>DM-6705 (aktivni presnovek delamanida): AUC: ↑ 30 %</p> <p>Bolj izrazit učinek na izpostavljenost DM-6705 se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Če je potrebna sočasna uporaba delamanida z zdravilom Kaletra, je zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc v povezavi z DM-6705 priporočljivo zelo pogosto spremljanje EKG-ja skozi celotno obdobje zdravljenja (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg enkrat na dan</p>	<p>Rifabutin (matično zdravilo in aktivni 25-O-dezacetilni presnovek): AUC: ↑ 5,7-krat C_{max}: ↑ 3,5-krat</p>	<p>Pri sočasni uporabi rifabutina in zdravila Kaletra je priporočljiv odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden ob določenih dnevih (npr. ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane povečane izpostavljenosti rifabutinu je upravičen povečan nadzor z rifabutinom povezanih neželenih učinkov, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Nadaljnje zmanjševanje odmerka rifabutina na 150 mg 2-krat na teden ob določenih dnevih je priporočljivo pribolnikih, ki ne prenašajo odmerka 150 mg 3-krat na teden. Treba je upoštevati, da odmerek rifabutina 150 mg 2-krat na teden ne omogoča optimalne izpostavljenosti rifabutinu, kar vodi k tveganju za rezistenco na rifamicin in k neuspešnemu zdravljenju. Za zdravilo Kaletra odmerka ni treba prilagajati.</p>

Rifampicin	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z rifampicinom se lahko pojavi veliko znižanje koncentracije lopinavirja.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in rifampicina ni priporočljiva, kajti znižanje koncentracije lopinavirja lahko bistveno zmanjša terapevtski učinek lopinavirja. Prilagoditev odmerka zdravila Kaletra 400 mg/400 mg (tj. zdravilo Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvakrat na dan je omogočila kompenzacijo indukcijskega učinka rifampicina na CYP3A4. Toda takšno prilagoditev odmerka lahko spremlja zvišanje ALT/AST in več prebavnih motenj. Zato se je takšni sočasni uporabi treba izogniti, če ni res nujna. Če je takšna sočasna uporaba neizogibna, je mogoče večji odmerek zdravila Kaletra 400 mg/400 mg dvakrat na dan uporabiti z rifampicinom ob natančnem spremljanju varnosti in terapevtskem spremljanju koncentracij zdravil. Odmerek zdravila Kaletra je treba povečati šele po uvedbi rifampicina (glejte poglavje 4.4).
<i>Antipsihotiki</i>		
Lurasidon	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lurasidona.	Sočasna uporaba z lurasidonom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Pimozid	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij pimozida.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in pimozida je kontraindicirana, ker lahko poveča tveganje pojava resnih hematoloških nepravilnosti ali drugih resnih neželenih učinkov zaradi tega zdravila (glejte poglavje 4.3).
Kvetiapin	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je pričakovati povišane koncentracije kvetiapina.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko poveča toksičnost, povezano s kvetiapihom.

<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam	Peroralni midazolam: AUC: ↑ 13-krat Parenteralni midazolam: AUC: ↑ 4-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati sočasno s peroralnim midazolamom (glejte poglavje 4.3), v primeru sočasne uporabe zdravila Kaletra in parenteralnega midazolama pa je potrebna previdnost. Če je zdravilo Kaletra uporabljeno sočasno s parenteralnim midazolamom, je to potrebno izvesti v enoti za intenzivno nego (EIN) ali podobnem okolju, ki omogoča natančen kliničen nadzor in ustrezno medicinsko ukrepanje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. V poštev pride prilagoditev odmerjanja midazolama, zlasti če je uporabljen več kot en sam odmerek midazolama.
<i>Agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ (dolgodelujoči)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati zvišanje koncentracij.	Kombinacija lahko poveča tveganje za srčno-žilne neželene učinke, povezane s salmeterolom, vključno s podaljšanjem QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo. Zato sočasna uporaba zdravila Kaletra s salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
Felodipin, nifedipin in nikardipin	Felodipin, nifedipin in nikardipin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Kaletra je priporočljiv kliničen nadzor terapevtskih in neželenih učinkov.
<i>Kortikosteroidi</i>		
Deksametazon	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z deksametazonom se koncentracija lahko zniža.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Kaletra je priporočljiv kliničen nadzor protivirusne učinkovitosti.

<p>Inhalirani, injicirani ali intranazalni flutikazonpropionat, budezonid, triamcinolon</p>	<p>Flutikazonpropionat, 50 µg intranazalno 4-krat na dan: koncentracija v plazmi ↑ koncentracija kortizola ↓ 86 %</p>	<p>Med vdihavanjem flutikazonpropionata je mogoče pričakovati večje učinke. Pri bolnikih, ki so dobivali ritonavir in inhalirani ali intranazalni flutikazonpropionat, so opisani sistemski učinki kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in adrenalno supresijo. To se lahko pojavi tudi pri drugih kortikosteroidih, katerih presnova poteka po poti P450 3A, npr. pri budezonidu in triamcinolonu. Zato sočasna uporaba zdravila Kaletra in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če možna korist zdravljenja odtehta tveganja sistemskih učinkov kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). V poštev pride zmanjšanje odmerka glukokortikoida (ob tem je treba natančno kontrolirati lokalne in sistemske učinke), ali prehod na glukokortikoid, ki ni substrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Poleg tega je lahko v primeru opustitve glukokortikoidov potrebno postopno zmanjševanje odmerka v daljšem obdobju.</p>
<p><i>Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg 2x dnevno)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13-krat Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Uporaba avanafila z zdravilom Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>Tadalafil</p>	<p>Tadalafil: AUC: ↑ 2-krat zaradi zavrtja CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p><u>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</u> Sočasna uporaba zdravila Kaletra s sildenafilom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila</p>

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Kaletra s tadalafilom ni priporočljiva. <u>Za erektilno disfunkcijo:</u> Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Kaletra, je treba sildenafil ali tadalafil predpisovati posebno previdno in jih pogosteje kontrolirati glede neželenih učinkov, vključno s hipotenzijo, sinkopo, spremembami vida in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.4). Med sočasno uporabo z zdravilom Kaletra odmerek sildenafil ne sme preseči 25 mg v 48 urah in odmerek tadalafila ne 10 mg na 72 ur.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Uporaba vardenafila z zdravilom Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Ergot alkaloidi</i>		
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in ergot alkaloidov je kontraindicirana, saj lahko vodi v akutno ergot toksičnost, vključno z vazospazmom in ishemijo (glejte poglavje 4.3).
<i>Zdravilo za zdravljenje motenj motilitete prebavil</i>		
Cisaprid	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in cisaprida je kontraindicirana, saj lahko poveča tveganje resnih aritmij zaradi tega zdravila (glejte poglavje 4.3).
<i>Direktno delujoča protivirusna zdravila proti HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg enkrat na dan)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-krat C _{max} : ↑ 1,87-krat C ₂₄ : ↑ 3,58-krat Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-krat C _{max} : ↑ 6,31-krat C ₂₄ : ↑ 20,70-krat (kominacija mehanizmov, vključno z zavrtjem CYP3A) Lopinavir: ↔	Sočasna uporaba elbasvirja/grazoprevirja in zdravila Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba glekaprevirja/pibrentasvirja in zdravila Kaletra ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za povišanje alanin transaminaze (ALT), povezanega s povečano izpostavljenostjo glekaprevirju.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg enkrat na dan + 400 mg 2x dnevno) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x dnevno	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-krat C _{max} : ↑ 2,04-krat C _{trough} : ↑ 2,36-krat (zavrtje CYP3A/efluksnih transporterjev) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Sočasna uporaba je kontraindicirana. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg enkrat na dan je bil uporabljen z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem z ali brez dasabuvirja. Učinek na zdravila z direktnim delovanjem na viruse in lopinavir je bil podoben kot pri uporabi lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg 2x dnevno (glejte poglavje 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg enkrat na dan) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x dnevno	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-krat C _{max} : ↑ 4,76-krat C _{trough} : ↑ 12,33-krat (zavrtje CYP3A/efluksnih transporterjev) Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	Serumske koncentracije sofosbuvirja, velpatasvirja in voksilaprevirja se lahko zvišajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B1/3 z lopinavirjem/ritonavirjem. Vseeno pa je klinično pomembno le povečanje izpostavljenosti voksilaprevirju.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ni priporočljiva.
<i>Zaviralci proteaze HCV</i>		
Simeprevir 200 mg/dan (ritonavir 100 mg dvakrat na dan)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-krat C _{max} : ↑ 4,7-krat C _{min} : ↑ 14,4-krat	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in simeprevirja ni priporočljiva.

<i>Zeliščna zdravila</i>		
Šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z zeliščnim pripravkom šentjanževko se koncentracija lahko zniža.	Zeliščnih pripravkov s šentjanževko se ne sme kombinirati z lopinavirjem in ritonavirjem. Če bolnik že jemlje šentjanževko, jo mora nehati jemati in kontrolirati mu je treba raven virusov, če je mogoče. Koncentraciji lopinavirja in ritonavirja se lahko po prekinitvi jemanja šentjanževke zvišata. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka zdravila Kaletra. Indukcijski učinek lahko traja še vsaj 2 tedna po prenehanju zdravljenja s šentjanževko (glejte poglavje 4.3). Zato je zdravilo Kaletra mogoče varno začeti uporabljati 2 tedna po prenehanju jemanja šentjanževke.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Dokler se koncentracija teh zdravil v plazmi ne stabilizira, je priporočljivo pogosteje kontrolirati terapevtsko koncentracijo.
<i>Zdravila za zniževanje lipidov</i>		
Lovastatin in simvastatin	Lovastatin, simvastatin: izrazito zvišanje koncentracij v plazmi zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Ker lahko večje koncentracije zaviralcev reduktaze HMG-CoA povzročijo miopatijo, vključno z rabdomiolizo, je uporaba teh zdravil hkrati z zdravilom Kaletra kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov</i>		
Lomitapid	Zaviralci CYP3A4 povečajo izpostavljenost lomitapida, v primeru močnih zaviralcev se izpostavljenost poveča za približno 27-krat. Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lomitapida.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra z lomitapidom je kontraindicirana (glejte informacije o predpisovanju za lomitapid) (glejte poglavje 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-krat C _{max} : ↑ 4,7-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Uporaba zdravila Kaletra v kombinaciji z atorvastatinom ni priporočljiva. Če je uporaba atorvastatina res potrebna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in potrebno je natančno varnostno spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Rosuvastatin, 20 mg enkrat na dan	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-krat C _{max} : ↑ 5-krat Ker se rosuvastatin slabo presnavlja s CYP3A4, so opazali zvišanje koncentracije v plazmi. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je morda posledica zavrtja transportnih beljakovin.	Potrebna je previdnost in med sočasno uporabo zdravila Kaletra in rosuvastatina pride v poštev uporaba manjših odmerkov (glejte poglavje 4.4).
Fluvastatin ali pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: klinično pomembnih medsebojnih delovanj ni pričakovati. Presnova pravastatina ne poteka s CYP450. Presnova fluvastatina delno poteka s CYP2C9.	Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfin, 16 mg enkrat na dan	Buprenorfin: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Metadon	Metadon: ↓	Priporočljivo je kontrolirati koncentracijo metadona v plazmi.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	Med sočasno uporabo zdravila Kaletra s kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol (ne glede na formulacijo kontraceptiva, npr. peroralni ali obliž), je treba uporabiti dodatne načine kontracepcijske zaščite.
<i>Zdravila za pomoč pri opuščanju kajenja</i>		
Bupropion	Bupropion in njegov aktivni presnovek hidroksibupropion: AUC in C _{max} ↓ ~50 % To je morda posledica indukcije presnove bupropiona.	Če se sočasni uporabi zdravila Kaletra in bupropiona ni mogoče izogniti, je treba med hkratno uporabo teh zdravil natančno klinično spremljati učinkovitost bupropiona; priporočenega odmerka se kljub opaženi indukciji ne sme preseči.
<i>Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni</i>		
Levotiroksin	V obdobju trženja so poročali o primerih, ki kažejo na potencialno interakcijo med zdravili, ki vsebujejo ritonavir in levotiroksin.	Pri bolnikih, ki se zdravijo z levotiroksinom, je treba spremljati ščitnico stimulirajoči hormon (TSH) vsaj prvi mesec po začetku in/ali koncu zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem.

<i>Vazodilatacijska zdravila</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Koncentracija lopinavirja/ritonavirja v plazmi se lahko zniža zaradi indukcije CYP3A4 z bosentanom. Bosentan: AUC: ↑ 5-krat C _{max} : ↑ 6-krat Uvodoma C _{min} bosentana: ↑ za približno 48-krat. Zaradi zavrtja CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirjem.	Pri uporabi zdravila Kaletra z bosentanom je potrebna previdnost. Če je zdravilo Kaletra uporabljeno sočasno z bosentanom, je treba učinkovitost zdravljenja HIV kontrolirati, bolnike pa skrbno opazovati glede toksičnosti bosentana, zlasti prvi teden sočasne uporabe.
Riociguat	Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem se lahko koncentracija v plazmi zviša.	Sočasna uporaba riociguata z zdravilom Kaletra ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za riociguat).
<i>Druga zdravila</i>		
Na temelju znanih presnovnih značilnosti ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravila Kaletra in dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ali flukonazola.		

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V splošnem je pri odločanju uporabe protiretrovirusnega zdravila za zdravljenje infekcije z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa virusa HIV na novorojenčka potrebno upoštevati tako podatke na živalih kot klinične izkušnje pri nosečnicah, da se oceni varnost za fetus.

Lopinavir/ritonavir sta bila ocenjena pri preko 3000 ženskah med nosečnostjo, vključno s preko 1000 ženskami v prvem trimesečju nosečnosti.

V nadzoru v obdobju trženja s pomočjo Protiretrovirusnega nosečnostnega registra, ki je vzpostavljen od januarja 1989, niso poročali o povečanem tveganju prirojenih napak med 1000 ženskami, ki so bile izpostavljene v prvem trimesečju. Pojavnost prirojenih napak po izpostavljenosti lopinavirju v kateremkoli trimesečju je primerljiva s pojavnostjo, opaženo v splošni populaciji. V skupni etiologiji niso opazili vzorca prirojenih napak. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi omenjenih podatkov je tveganje za pojav anomalij pri ljudeh malo verjetno. Lopinavir se lahko uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno.

Dojenje

Študije pri podganah so pokazale, da se lopinavir izloča v mleku. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materinem mleku tudi pri ljudeh. Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost. Ni razpoložljivih podatkov o vplivu lopinavirja/ritonavirja na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Bolnikom morate povedati, da so poročali o navzeji med zdravljenjem z zdravilom Kaletra (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Kaletra so raziskali pri več kot 2600 bolnikih v kliničnih preskušanjih II. do IV. faze, v katerih jih je preko 700 prejelo odmerek 800/200 mg (6 kapsul ali 4 tablete) enkrat dnevno. V nekaterih študijah so skupaj z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) uporabili zdravilo Kaletra v kombinaciji z efavirenzem ali nevirapinom.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zdravilom Kaletra, v kliničnih študijah, so bili driska, slabost, bruhanje, hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija. Tveganje za diarejo je lahko višje pri odmerjanju zdravila Kaletra enkrat na dan. Driska, slabost in bruhanje se lahko pojavijo v začetku zdravljenja, medtem ko se hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija lahko pojavita kasneje. Hudi neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem, so vodili do predčasne prekinitve terapije pri 7% bolnikov v študijah II.-IV. faze.

Omeniti je treba, da so opisani primeri pankreatitisa pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kaletra, vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija. Poleg tega so med zdravljenjem z zdravilom Kaletra opisani redki primeri podaljšanja intervala PR (glejte poglavje 4.4).

b. Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki v kliničnih študijah in iz obdobja trženja zdravila pri odraslih in pediatričnih bolnikih:

Opisani so bili naslednji neželeni dogodki. Kategorija pogostnosti vključuje vse zmerne do hude neželene učinke, o katerih so poročali, ne glede na individualno oceno vzroka. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki v kliničnih študijah in iz obdobja po prihodu zdravila na trg pri odraslih bolnikih		
Organski sistem	Pogostnost	Neželen učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
	pogosti	okužbe spodnjih dihal, kožne okužbe vključno s celulitisom, folikulitisom in furunkli
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, levkopenija, nevtropenija in limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost vključno z urtikarijo in angioedemom
	občasni	vnetni sindrom imunske rekonstitucije
Bolezni endokrinega sistema	občasni	hipogonadizem

Presnovne in prehranske motnje	pogosti	motnje glukoze v krvi vključno s sladkorno boleznijo, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, znižanje telesne mase, zmanjšan apetit
	občasni	zvišanje telesne mase, zvečan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost
	občasni	nenormalne sanje, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol (vključno z migreno), nevropatija (vključno s periferno nevropatijo), omotica, nespečnost
	občasni	možgansko-žilni dogodki, konvulzije, disgevizija, agevizija, tremor
Očesne bolezni	občasni	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, vertigo
Srčne bolezni	občasni	ateroskleroza kot je miokardni infarkt, atrioventrikularni blok, motnje delovanja trikuspidalne zaklopke
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
	občasni	globoka venska tromboza
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, slabost
	pogosti	pankreatitis ¹ , bruhanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gastroenteritis in kolitis, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, napihnjenost trebuha, dispepsija, hemoroidi, flatulenca
	občasni	gastrointestinalna hemoragija, vključno z razjedami v prebavilih, duodenitis, gastritis in rektalna hemoragija, stomatitis in razjede v ustih, fekalna inkontinenca, zaprtje, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatitis, vključno s povišanjem AST, ALT in GGT
	občasni	zlatenica, hepatična steatoza, hepatomegalija, holangitis, hiperbilirubinemija

Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj vključno z makropapularnim izpuščajem, dermatitis/izpuščaj vključno z ekcemom in seboroičnim dermatitisom, nočno potenje, pruritus
	občasni	alopecija, kapilaritis, vaskulitis
	redki	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija, mišično-skeletne bolečine vključno z artralgijo in bolečinami v hrbtu, bolezni mišic kot je šibkost in krči
	občasni	rabdomioliza, osteonekroza
Bolezni sečil	občasni	zmanjšan očistek kreatinina, nefritis, hematurija
	neznana pogostnost	nefrolitiza
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija, menstrualne motnje - amenoreja, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	slabo počutje vključno z astenijo

¹glejte poglavje 4.4: pankreatitis in lipidi

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno uporabljen flutikazon propionat, so poročali o Cushingovem sindromu; ta se lahko pojavi tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo preko poti P450 3A, npr. budenozid (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Med uporabo zaviralcev proteaz so, zlasti v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, poročali o zvišanju kreatin fosfokinaze (CPK), mialgiji, miozitisu in, redko, rabdomiolizi.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

d. Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 2 leti in več, je varnostni profil podoben kot pri odraslih (glejte preglednico v razdelku b).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V*](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila Kaletra pri ljudeh so doslej omejene.

Med neželenimi kliničnimi znaki pri psih so bili slinjenje, emeza in driska oz. nenormalno blato. Med znaki toksičnosti pri miših, podganah ali psih so bili zmanjšana aktivnost, ataksija, huda shujšanost, dehidracija in tremor.

Za preveliko odmerjanje zdravila Kaletra ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Kaletra mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno z nadziranjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Če je indicirano, je odstranitev neabsorbirane učinkovine mogoče doseči z bruhanjem ali izpiranjem želodca. Kot pomoč za odstranitev neabsorbirane učinkovine se lahko uporabi tudi aktivno oglje. Ker je Kaletra v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa pomembno odstranila učinkovino.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusne učinkovine za sistemsko uporabo, protivirusne učinkovine za zdravljenje okužb s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR10

Mehanizem delovanja

Protivirusno delovanje zdravila Kaletra zagotavlja lopinavir. Lopinavir je zaviralec proteaz HIV-1 in HIV-2. Zavrtje proteaze HIV prepreči razcep poliproteina *gag-pol*, tako da nastane nezrel, neinfektivni virus.

Učinki na elektrokardiogram

Interval QTcF so ocenili v randomizirani, s placebom in učinkovino (moksifloksacin 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji pri 39 zdravih odraslih, ki so jim 3. dan v 12 urah naredili 10 meritev. Največja povprečna razlika (95 % zgornja meja zaupanja) QTcF v primerjavi s placebom je bila 3,6 (6,3) med uporabo lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat na dan in 13,1 (15,8) med uporabo supraterapevtskega odmerka lopinavirja/ritonavirja 800/200 mg dvakrat na dan. K podaljšanju intervala QT pripomore podaljšanje intervala QRS s 6 ms na 9,5 ms, ki ga povzročijo veliki odmerki lopinavirja/ritonavirja (800/200 mg dvakrat na dan). Med tema režimoma uporabe je bila izpostavljenost 3. dan 1,5- oz. 3-krat večja, kot je ugotovljena med uporabo priporočenih odmerkov lopinavirja/ritonavirja enkrat oz. dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Nobenemu preiskovancu se QTcF ni podaljšal za ≥ 60 msec v primerjavi z izhodiščem, dolžina intervala QTcF pa ni pri nobenem presešla potencialno klinično pomembnega praga 500 msec.

Med preiskovanci, ki so dobivali lopinavir/ritonavir, so v isti študiji 3. dan ugotovili zmerno podaljšanje intervala PR. Povprečna sprememba dolžine intervala PR v primerjavi z izhodiščem je bila med 12-urnim obdobjem po odmerku od 11,6 ms do 24,4 ms. Najdaljši interval PR je bil 286 msec, primerov srčnega bloka druge ali tretje stopnje pa ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Protivirusno delovanje *in vitro*

Protivirusno delovanje lopinavirja proti laboratorijskim in kliničnim sevom HIV so *in vitro* ocenili pri akutno okuženih limfoblastnih celičnih linijah (laboratorijski sevi) in limfocitih periferne krvi (klinični sevi). V odsotnosti človeškega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti petim različnim laboratorijskim sevom HIV-1 19 nM. V odsotnosti oz. prisotnosti 50 % človeškega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti HIV-1_{IIIIB} v celicah MT4 17 nM oz. 102 nM. V odsotnosti človeškega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti več kliničnim izolatom HIV-1 6,5 nM.

Odpornost

In vitro selekcija odpornosti

Izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za lopinavir so bili izbrani *in vitro*. HIV-1 je bil pasažiran *in vitro* s samim lopinavirjem ter z lopinavirjem in ritonavirjem v koncentracijskih razmerjih, ki so predstavljala razpon koncentracijskih razmerij v plazmi, ugotovljenih med zdravljenjem z zdravilom Kaletra. Genotipska in fenotipska analiza virusov, selekcioniranih med temi prehodi, nakazuje, da prisotnost ritonavirja v teh koncentracijskih razmerjih nima merljivega vpliva na selekcijo virusov, odpornih proti lopinavirju. V celoti gledano karakterizacija fenotipske navzkrižne odpornosti med lopinavirjem in drugimi zaviralci proteaz *in vitro* nakazuje, da manjša občutljivosti za lopinavir tesno korelira z manjšo občutljivostjo za ritonavir in indinavir, ne korelira pa tesno z manjšo občutljivostjo za amprenavir, sakvinavir in nelfinavir.

Analiza odpornosti pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili

V kliničnih študijah z omejenim številom analiziranih izolatov niso opazili selekcije odpornosti proti lopinavirju pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, brez pomembne odpornosti proti zaviralcem proteaz ob začetku zdravljenja. Glejte podroben opis kliničnih študij.

Analiza odpornosti pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz

Selekcijo odpornosti proti lopinavirju pri bolnikih, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteaz neuspešno, so opredelili z analizo longitudinalnih izolatov 19 bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, in sicer v dveh študijah II. faze in eni študiji III. faze. Pri teh bolnikih se je po uvodnem odzivu na zdravilo Kaletra pojavila bodisi nepopolna virološka supresija ali virusni preobrat, poleg tega se je pri njih kazala naraščajoča odpornost *in vitro* med izhodiščem in preobratom (opredeljenim kot pojav novih mutacij ali 2-kratna sprememba fenotipske občutljivosti za lopinavir). Naraščajoča odpornost je bila najpogostejša pri preiskovancih, ki so imeli v izhodiščnih izolatih več mutacij, povezanih z zaviralci proteaz, toda z izhodiščno < 40-kratno zmanjšano občutljivost za lopinavir. Najpogosteje so se pojavile mutacije V82A, I54V in M46I. Opažali so tudi mutacije L33F, I50V in V32I v kombinaciji z I47V/A. Pri 19 izolatih so ugotovili 4,3-kratno povečanje IC_{50} v primerjavi z izhodiščnimi izolati (od 6,2- do 43-kratno v primerjavi z divjim tipom virusa).

Genotipski korelati manjše fenotipske občutljivosti za lopinavir pri virusih, selekcioniranih z drugimi zaviralci proteaz. *In vitro* so ocenili protivirusno dejavnost lopinavirja proti 112 kliničnim izolatom, vzetih bolnikom, pri katerih zdravljenje z enim ali več zaviralci proteaz ni bilo uspešno. V tem okviru so bile z manjšo občutljivostjo za lopinavir *in vitro* povezane naslednje mutacije proteaze HIV: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V in L90M. Mediana EC_{50} lopinavirja proti izolatom z 0–3, 4–5, 6–7 oz. 8–10 mutacijami na omenjenih aminokislinskih položajih je bila 0,8-, 2,7-, 13,5- oz. 44,0-krat večja kot EC_{50} proti divjemu tipu HIV. Vseh 16 virusov, ki so pokazali > 20-kratno spremembo v občutljivosti, je imelo mutacije na položajih 10, 54, 63 ter dodatno 82 in/ali 84. Poleg tega so imeli mediano 3 mutacije na aminokislinskih položajih 20, 24, 46, 53, 71 in 90. Poleg zgoraj opisanih mutacij so opažali mutaciji V32I in I47A pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, ki so dobivali zdravilo Kaletra.

Pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kaletra, so opažali tudi mutaciji I47A in L76V.

Zaključki o pomembnosti določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev se lahko spreminjajo z dodatnimi podatki, zato je priporočljivo, da se vedno upošteva trenutne sisteme interpretacije za analiziranje rezultatov preizkusa odpornosti.

Protivirusno delovanje zdravila Kaletra pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zaviralci proteaz neuspešno

Klinični pomen zmanjšane občutljivosti za lopinavir *in vitro* so raziskali z oceno virološkega odziva na zdravljenje z zdravilom Kaletra (upoštevaje izhodiščni virusni genotip in fenotip) pri 56 bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem z več zaviralci proteaz. EC₅₀ lopinavirja proti 56 izhodiščnim virusnim izolatom je bila od 0,6- do 96-krat večja kot EC₅₀ proti divjemu tipu HIV. Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom Kaletra, efavirenzem in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze so HIV RNA v plazmi ≤ 400 kopij/ml ugotovili pri 93 % (25/27), 73 % (11/15), in 25 % (2/8) bolnikov z < 10-krat, 10- do 40-krat oz. > 40-krat zmanjšano izhodiščno občutljivostjo za lopinavir. Poleg tega so virološki odziv opažali pri 91 % (21/23), 71 % (15/21) oz. 33 % (2/6) bolnikov z 0–5, 6–7 oz. 8–10 zgoraj omenjenimi mutacijami proteaze HIV, povezan z manjšo občutljivostjo za lopinavir *in vitro*. Ker ti bolniki predhodno niso bili izpostavljeni niti zdravilu Kaletra niti efavirenu, je del odziva mogoče pripisati protivirusni dejavnosti efavirena, zlasti pri bolnikih, ki so imeli proti lopinavirju zelo odporen virus. Študija ni obsegala kontrolnega kraka bolnikov brez zdravila Kaletra.

Navzkrižna odpornost

Dejavnost drugih zaviralcev proteaz proti izolatom, ki so razvili naraščajočo odpornost proti lopinavirju po zdravljenju z zdravilom Kaletra pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz: Obstoje navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz so analizirali v 18 izolatih s preobratom; razvoj odpornosti proti lopinavirju so ugotovili med tremi študijami zdravila Kaletra II. faze in eno študijo III. faze pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz. Srednji (mediana) kratnik IC₅₀ lopinavirja pri teh 18 izolatih v primerjavi z divjim tipom virusa je bil izhodiščno 6,9-krat in po preobratu 63-krat. Na splošno so izolati po preobratu ohranili (če je bila navzkrižna odpornost prisotna izhodiščno) ali razvili pomembno navzkrižno odpornost proti indinavirju, sakvinavirju in atazanavirju. Ugotovili so zmerno zmanjšano aktivnost amprenavirja s srednjim (mediana) povečanjem IC₅₀ od 3,7-krat izhodiščno do 8-krat z izolati po preobratu. Izolati so ohranili občutljivost za tipranavir s srednjim (mediana) povečanjem IC₅₀ v izhodiščnih izolatih za 1,9-krat in izolatih po preobratu za 1,8-krat v primerjavi z divjim tipom virusa. Za dodatne informacije o tipranavirju (vključno z genotipsko napovedjo odziva, pri zdravljenju okužbe s HIV-1, odporne proti lopinavirju) glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Aptivus.

Klinični farmakodinamični podatki

Učinke zdravila Kaletra (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili) na biološke označevalce (koncentracijo HIV RNA in število T-celic CD4 v plazmi) so raziskali v kontrolirani 48-tedenski študiji zdravila Kaletra ter v dodatnih 360-tedenskih študijah zdravila Kaletra.

Uporaba pri odraslih

Bolniki brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja

Študija M98-863 je randomizirano, dvojno slepo preskušanje s 653 bolniki, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, ki proučuje zdravilo Kaletra (400/100 mg dvakrat na dan) v primerjavi z nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan) v kombinaciji s stavudinom in lamivudinom. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 259 celic/mm³ (razpon: od 2 do 949 celic/mm³), povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi pa je bila 4,9 log₁₀ kopij/ml (razpon: od 2,6 do 6,8 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 1

Rezultati v 48. tednu: Študija M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 kopij/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kopij/ml*†	67 %	52 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	207	195

*analiza z namenom zdravljenja, pri kateri so bili bolniki z manjkajočimi podatki obravnavani kot virološki neuspeh

† p < 0,001

113 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem in 74 bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem je imelo HIV RNA nad 400 kopij/ml, medtem ko so prejeli zdravljenje od 24. tedna do 96. tedna. Od teh bi bili lahko izolati od 96 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem, in od 51 bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem, razširjeni v testiranje odpornosti. Odpornost proti nelfinavirju, definirana kot prisotnost D30N ali L90M mutacij v proteazi, je bila opažena pri 41/96 (43 %) bolnikih. Odpornost proti lopinavirju, definirana kot prisotnost katerekoli primarne mutacije ali mutacije aktivnega mesta v proteazi (glejte zgoraj), je bila opažena pri 0/51 (0%) bolnikih. Odsotnost odpornosti proti lopinavirju je bila potrjena s fenotipskimi analizami.

Študija M05-730 je bila randomizirano, odprto multicentrično preskušanje, ki je zdravljenje z zdravilom Kaletra 800/200 mg enkrat na dan v kombinaciji s tenofovirjem DF in emtricitabinom primerjalo z zdravilom Kaletra 400/100 mg dvakrat na dan v kombinaciji s tenofovirjem DF in emtricitabinom pri 664 bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusnega zdravljenja. Glede na farmakokinetične interakcije med zdravilom Kaletra in tenofovirjem (glejte poglavje 4.5) rezultatov te študije morda ni mogoče strogo ekstrapolirati na uporabo zdravila Kaletra z drugimi osnovnimi shemami. Bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na zdravljenje z zdravilom Kaletra 800/200 mg enkrat na dan (n = 333) ali zdravilo Kaletra 400/100 mg dvakrat na dan (n = 331). Dodatna stratifikacija znotraj posamezne skupine je bila narejena v razmerju 1:1 (tablete v primerjavi z mehкими kapsulami). Bolniki so 8 tednov dobivali bodisi tablete bodisi mehke kapsule; po tem obdobju so vsi bolniki med preostalim obdobjem študije dobivali tablete enkrat na dan ali dvakrat na dan. Bolniki so dobivali emtricitabin 200 mg enkrat na dan in tenofovir DF 300 mg enkrat na dan (ekvivalentno 245 mg dizoproksiltenofovirata). Pri 95% spodnji meji zaupanja za razliko pri deležu bolnikov, ki so se odzvali (enkrat dnevno minus dvakrat dnevno), izključujoč –12 % v 48. tednu, je bilo enkrat dnevno odmerjanje v primerjavi z dvakrat dnevnim odmerjanjem neinferiorno kot definirano po protokolu. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 39 let (razpon: od 19 do 71); 75 % je bilo belcev in 78 % je bilo moških. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 216 celic/mm³ (razpon: od 20 do 775 celic/mm³) in povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi je bila 5,0 log₁₀ kopij/ml (razpon: od 1,7 do 7,0 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 2

Virološki odziv preiskovancev v študiji po 48 in 96 tednih						
	48. teden			96. teden		
	1x na dan	2x na dan	Razlika [95% IZ]	1x na dan	2x na dan	Razlika [95% IZ]
NC = neuspeh	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]
Zabeleženi podatki	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]
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm³)	186	198		238	254	

V 96.tednu so bili rezultati testiranja genotipske odpornosti na voljo za 25 bolnikov v skupini, ki je jemala zdravilo 1 x dnevno in 26 bolnikov v skupini, ki je jemala zdravilo 2 x dnevno in ki je imela nepopoln virološki odgovor. V skupini, ki je jemala zdravilo 1 x dnevno, ni noben bolnik pokazal odpornosti proti lopinavirju, v skupini, ki je jemala zdravilo 2 x dnevno, pa je 1 bolnik, ki je imel v začetku pomembno odpornost proti zaviralcem proteaze, pokazal dodatno odpornost proti lopinavirju med študijo.

Dolgotrajni virološki odziv na zdravilo Kaletra (v kombinaciji z nukleozidnimi/nukleotidnimi zaviralci reverzne transkriptaze) so ugotovili tudi v majhni študiji II. faze (M97-720) med 360 tedni zdravljenja. Uvodoma je zdravilo Kaletra v študiji dobivalo 100 bolnikov (51 bolnikov je dobivalo odmerek 400/100 mg dvakrat na dan, 49 bolnikov pa bodisi 200/100 mg dvakrat na dan ali 400/200 mg dvakrat na dan). Vsi bolniki so med 48. in 72. tednom prešli na odprto uporabo zdravila Kaletra v odmerku 400/100 mg dvakrat na dan. Devetintrideset bolnikov (39 %) je prenehalo s študijo, vključno s 16 (16%) prenehanji zaradi neželenih dogodkov, eden izmed teh je bil povezan s smrtjo. Študijo je dokončalo 61 bolnikov (35 bolnikov je ves čas študije dobivalo priporočeni odmerek 400/100 mg dvakrat na dan).

Preglednica 3

Rezultati v 360.tednu: Študija M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kopij/ml	61 %
HIV RNA < 50 kopij/ml	59 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	501

Med 360 tedni zdravljenja je bila genotipska analiza virusnih izolatov uspešno izvedena pri 19 od 28 bolnikih s potrjenim HIV RNA nad 400 kopij/ml in ni pokazala nobenih primarnih mutacij ali mutacij aktivnega mesta v proteazi (aminokislina na položajih 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 in 90) ali fenotipske odpornosti proti zaviralcem proteaze.

Bolniki s predhodnim protiretrovirusnim zdravljenjem

M06-802 je bila randomizirana, odprta študija, ki je primerjala varnost, prenašanje in protivirusno delovanje tablet lopinavirja/ritonavirja enkrat in dvakrat na dan pri 599 preiskovancih z ugotovljivim virusnim bremenom med njihovim trenutnim protivirusnim zdravljenjem. Bolniki pred tem niso bili zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem. V razmerju 1:1 so jih randomizirali na zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem 800/200 mg enkrat na dan ($n = 300$) ali lopinavirjem/ritonavirjem 400/100 mg dvakrat na dan ($n = 299$). Bolniki so dobivali vsaj dva zaviralca nukleozidne/nukleotidne reverzne transkriptaze, ki ju je izbral raziskovalec. Vključena populacija je bila že zmerno zdravljena z zaviralci proteaz: več kot polovica bolnikov ni še nikoli prej dobivalo zaviralce proteaz in približno 80 % bolnikov je imelo virusni sev z manj kot tremi mutacijami, povezanimi z zaviralci proteaz. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 41 let (razpon: od 21 do 73); 51 % je bilo belcev in 66 % je bilo moških. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 254 celic/mm³ (razpon: od 4 do 952 celic/mm³) in povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,3 log₁₀ kopij/ml (razpon: od 1,7 do 6,6 log₁₀ kopij/ml). Približno 85 % bolnikov je imelo virusno breme < 100.000 kopij/ml.

Preglednica 4

Virološki odziv preiskovancev v študiji 48. teden študije 802			
	Enkrat na dan	Dvakrat na dan	Razlika [95 % IZ]
NC = neuspeh	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %, 11,1 %]
Ugotovljeni podatki	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %, 11,9 %]
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm³)	135	122	

V 48. tednu so bili na voljo rezultati testiranja genotipske odpornosti za 75 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 1 x dnevno, in za 75 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 2 x dnevno in ki je imela nepopoln virološki odgovor. V skupini, ki je prejela zdravilo 1 x dnevno, je 6/75 (8 %) bolnikov pokazalo nove primarne mutacije proteaznih zaviralcev (kodoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), kot tudi 12/77 (16 %) bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 2 x dnevno.

Pediatrična uporaba

M98-940 je odprta študija tekočega pripravka zdravila Kaletra pri 100 pediatričnih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (44 %) in pri pediatričnih bolnikih, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (56 %). Bolniki še niso bili zdravljeni z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze. Bolnike so randomizirali bodisi na 230 mg lopinavirja/57,5 mg ritonavirja na m² ali 300 mg lopinavirja/75 mg ritonavirja na m². Bolniki, ki še niso bili zdravljeni, so dobili tudi nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze. Bolniki, ki so že bili zdravljeni, so dobili nevirapin ter do dva nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze. Varnost, učinkovitost in farmakokinetične profile obeh odmernih shem so pri vsakem bolniku ocenili po 3 tednih zdravljenja. Potem so vsi bolniki nadaljevali z odmerkom 300/75 mg na m². Povprečna starost bolnikov je bila 5 let (razpon: od 6 mesecev do 12 let); 14 bolnikov je bilo mlajših od 2 let in 6 jih je bilo starih eno leto ali manj. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 838 celic/mm³, povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi pa 4,7 log₁₀ kopij/ml.

Rezultati v 48. tednu: Študija M98-940		
	Bolniki, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (N=44)	Bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (N=56)
HIV RNA < 400 kopij/ml *	84 %	75 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektivna, multicentrična, randomizirana, odprta študija, ki je ocenila farmakokinetični profil, učinkovitost in varnost odmerjanja dvakrat na dan napram enkrat na dan za kombinacijo lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablete; odmerjane glede na maso kot del kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (cART - combination antiretroviral therapy) pri virološko suprimiranih otrocih, okuženih s HIV-1 (n=173). Otroci so bili primerni, če so bili stari <18 let, so tehtali ≥15 kg, so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, ki je vključevalo lopinavir/ritonavir, so imeli HIV-1 ribonukleinske kisline (RNA) <50 kopij/ml najmanj 24 tednov in so bili zmožni pogoltniti tablete. V 48. tednu sta bili učinkovitost in varnost odmerjanja dvakrat na dan v pediatrični populaciji (n=87), ki je prejela lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablete skladni z ugotovitvami o učinkovitosti in varnosti pri predhodnih študijah pri odraslih in otrocih, kjer so uporabljali kombinacijo lopinavir/ritonavir dvakrat na dan. Odstotek bolnikov s potrjenim virusnim preobratom >50 kopij/ml v obdobju 48 tednov spremljanja je bil večji pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli lopinavir/ritonavir tablete enkrat na dan (12 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli odmerek dvakrat na dan (8 %, P=0,19), zlasti zaradi manjšega sodelovanja bolnikov v skupini, ki je prejela odmerek enkrat na dan. Podatki o učinkovitosti, ki kažejo v prid odmerjanju dvakrat na dan, so še dodatno podprti z razliko v farmakokinetičnih parametrih, ki signifikantno podpirajo režim jemanja dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti lopinavirja, uporabljenega hkrati z ritonavirjem, so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV; med skupinama niso opazili bistvenih razlik. Lopinavir se v bistvu popolnoma presnovi s CYP3A. Ritonavir zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Po podatkih iz več študij je bila med uporabo zdravila Kaletra 400/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, okuženih s HIV, povprečna plazemska koncentracija lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja od 15- do 20-krat večja kot koncentracija ritonavirja. Koncentracija ritonavirja v plazmi je bila manj kot 7 % tiste, ki je dosežena po odmerjanju ritonavirja 600 mg dvakrat na dan. Protivirusna EC₅₀ lopinavirja *in vitro* je približno 10-krat manjša kot ritonavirja. Protivirusno delovanje zdravila Kaletra je torej posledica lopinavirja.

Absorpcija

Večkratno odmerjanje 400/100 mg zdravila Kaletra dvakrat na dan 2 tedna in brez omejevanja obrokov je povzročilo povprečno največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) ± SD lopinavirja 12,3 ± 5,4 µg/ml, in sicer približno 4 ure po uporabi. Povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pred jutranjim odmerkom je bila 8,1 ± 5,7 µg/ml. AUC lopinavirja med 12-urnim odmernim intervalom je bila v povprečju 113,2 ± 60,5 µg•h/ml. Absolutna biološka uporabnost lopinavirja, koformuliranega z ritonavirjem, pri ljudeh ni ugotovljena.

Učinek hrane na peroralno absorpcijo

Uporabe posamičnega odmerka 400/100 mg tablet zdravila Kaletra na poln želodec (z mastnim obrokom, 872 kcal, 56 % iz maščob) v primerjavi z uporabo na tešče ni spremljala pomembna sprememba C_{max} in AUC_{inf}. Tablete zdravila Kaletra lahko torej bolnik vzame s hrano ali brez nje. Prav tako je bila farmakokinetična variabilnost med uporabo tablet zdravila Kaletra ne glede na vrsto obroka hrane manjša kot med uporabo mehkih kapsul zdravila Kaletra.

Porazdelitev

V stanju dinamičnega ravnovesja je lopinavir približno 98- do 99-odstotno vezan na serumske beljakovine. Lopinavir se veže na alfa-1-kisli glikoprotein (AKG) in na albumin, vendar ima večjo afiniteto za AKG. V stanju dinamičnega ravnovesja ostaja vezava lopinavirja na beljakovine v območju opazovanih koncentracij po 400/100 mg zdravila Kaletra dvakrat na dan stalna ter je pri zdravih prostovoljcih in pri HIV-pozitivnih bolnikih podobna.

Biotransformacija

Poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* kažejo, da je presnova lopinavirja predvsem oksidacijska. Lopinavir se izdatno presnavlja s sistemom jetrnega citokroma P450, skoraj izključno z izoencimom CYP3A. Ritonavir je močan zaviralec CYP3A, zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Študija s ^{14}C -lopinavirjem pri ljudeh je pokazala, da gre 89 % radioaktivnosti v plazmi po enkratnem odmerku 400/100 mg zdravila Kaletra na račun matične učinkovine. Pri ljudeh je identificiranih vsaj 13 oksidativnih presnovkov lopinavirja. Glavna presnovka s protivirusnim delovanjem sta epimerni par 4-okso- in 4-hidroksimetabolita, vendar pomenita le neznamenit delež skupne radioaktivnosti v plazmi. Ritonavir dokazano inducira presnovne encime; posledica je indukcija njegove lastne presnove, verjetno pa tudi indukcija presnove lopinavirja. Predodmerna koncentracija lopinavirja med večkratnim odmerjanjem s časom upada in se stabilizira po približno 10 dneh do 2 tednih.

Izločanje

Po odmerku 400/100 mg ^{14}C -lopinavirja/ritonavirja se v urinu izloči približno $10,4 \pm 2,3$ % uporabljenega odmerka ^{14}C -lopinavirja in v blatu $82,6 \pm 2,5$ %. Nespremenjeni lopinavir predstavlja v urinu približno 2,2 %, v blatu pa približno 19,8 % uporabljenega odmerka. Po večkratnem odmerjanju se manj kot 3 % odmerka lopinavirja izloči nespremenjenega v urinu. Efektivni (od vrha do dna) razpolovni čas lopinavirja v 12-urnem odmernem intervalu je bil v povprečju od 5 do 6 ur, navidezni peroralni očistek (CL/F) lopinavirja pa je 6 do 7 l/h.

Odmerjanje enkrat na dan: farmakokinetiko zdravila Kaletra enkrat na dan so ocenili pri preiskovancih, okuženih s HIV, ki še niso dobivali protiretrovirusnega zdravljenja. Zdravilo Kaletra 800/200 mg so uporabljali v kombinaciji z emtricitabinom 200 mg in tenofovirjem DF 300 mg kot del sheme enkrat na dan. Večkratno odmerjanje 800/200 mg zdravila Kaletra enkrat na dan 2 tedna in brez omejevanja obrokov (n = 16) je povzročilo povprečno največjo koncentracijo (C_{\max}) lopinavirja v plazmi \pm SD $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, in sicer približno 6 ur po uporabi. Povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pred jutranjim odmerkom je bila $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. AUC lopinavirja med 24-urnim odmernim intervalom je bila v povprečju $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

V primerjavi s shemo dvakrat na dan je bilo odmerjanje enkrat na dan povezano z zmanjšanjem vrednosti $C_{\min}/C_{\text{trough}}$ za približno 50 %.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

Farmakokinetični podatki pri otrocih do 2. leta starosti so omejeni. Farmakokinetiko peroralne raztopine zdravila Kaletra 300/75 mg/m² dvakrat na dan in 230/57,5 mg/m² dvakrat na dan so raziskali pri skupaj 53 pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 12 let. Povprečne AUC, C_{\max} in C_{\min} lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile $72,6 \pm 31,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $8,2 \pm 2,9$ $\mu\text{g/ml}$ in $3,4 \pm 2,1$ $\mu\text{g/ml}$ po peroralni raztopini zdravila Kaletra 230/57,5 mg/m² dvakrat na dan brez nevirapina (n = 12) ter $85,8 \pm 36,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $10,0 \pm 3,3$ $\mu\text{g/ml}$ in $3,6 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ po 300/75 mg/m² dvakrat na dan z nevirapinom (n = 12). Shemi 230/57,5 mg/m² dvakrat na dan brez nevirapina in 300/75 mg/m² dvakrat na dan z nevirapinom sta v plazmi zagotovili koncentracijo lopinavirja, podobno tisti pri odraslih bolnikih, ki so dobivali zdravilo po shemi 400/100 mg dvakrat na dan brez nevirapina.

Spol, rasa in starost

Farmakokinetika zdravila Kaletra pri starejših ljudeh ni raziskana. Pri odraslih bolnikih niso opazili s starostjo ali spolom povezanih farmakokinetičnih razlik. Prav tako niso ugotovili farmakokinetičnih razlik zaradi rase.

Nosečnost in poporodno obdobje

V odprti farmakokinetični študiji je 12 nosečnic, okuženih s HIV, z gestacijsko dobo manj kot 20 tednov in na kombinirani protivirusni terapiji, na začetku dobivalo lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (dve 200/50 mg tableti) dvakrat dnevno do gestacijske dobe 30 tednov. Pri gestacijski dobi 30 tednov je bil odmerek povečan na 500/125 mg (dve 200/50 mg tableti plus eno 100/25 mg tableto) dvakrat dnevno, do 2 tednov po porodu. Plazemske koncentracije lopinavirja so bile izmerjene v štirih 12-urih obdobjih med drugim trimesečjem (20 – 24 tednov gestacijske dobe), tretjim trimesečjem pred povečanjem odmerka (30 tednov gestacijske dobe), tretjim trimesečjem po povečanju odmerka (32 tednov gestacijske dobe) in pri 8 tednih po porodu. Povečanje odmerka ni povzročilo pomembnega zvišanja plazemske koncentracije lopinavirja.

V drugi odprti farmakokinetični študiji je 19 nosečnic, okuženih s HIV, prejemale lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat dnevno kot del kombinirane protivirusne terapije med nosečnostjo, z začetkom že pred oploditvijo. Za farmakokinetične analize plazemske koncentracije celokupnega in nevezanega lopinavirja so zbirali serijo krvnih vzorcev pred odmerki in v intervalih po preteku 12 ur v drugem in tretjem trimesečju, ob porodu in 4-6 tednov po porodu (pri ženskah, ki so nadaljevanje z zdravljenjem po porodu).

Farmakokinetični podatki pri nosečnicah, okuženih s HIV-1, ki so prejemale lopinavir/ritonavir tablete 400/100 mg tablete dvakrat dnevno, so prikazani v Preglednici 6 (glejte poglavje 4.2).

Preglednica 6

Srednji (%CV) farmakokinetični parametri v stanju ravnovesja za lopinavir pri nosečnicah, okuženih s HIV			
Farmakokinetični parameter	2. trimesečje n = 17*	3. trimesečje n = 23	Poporodno obdobje n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{pred odmerkom} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 za C _{max}			
** n = 16 za C _{pred odmerkom}			

Ledvična insuficienca

Farmakokinetika zdravila Kaletra pri bolnikih z ledvično insuficienco ni raziskana. A ker je ledvični očistek lopinavirja zanemarljiv, pri bolnikih z ledvično insuficienco ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očistka.

Jetrna insuficienca

Farmakokinetične parametre lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri s HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so primerjali s tistimi pri s HIV okuženih bolnikih z normalno jetrno funkcijo v študiji z večkratnimi odmerki lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat dnevno. Opazili so omejeno zvišanje koncentracij lopinavirja za približno 30 %, kar ni pričakovati, da bi bilo klinično pomembno (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri glodalcih in psih so pokazale, da so glavni ciljni organi jetra, ledvice, ščitnica, vranica in krožeče rdeče krvne celice. Spremembe na jetrih so pokazale celično nabreklost s fokalno degeneracijo. Čeprav je bila izpostavljenost, ki je izzvala te spremembe,

primerljiva klinični izpostavljenosti pri ljudeh ali manjša od nje, so odmerki pri živalih več kot 6-krat presegali priporočeni klinični odmerek. Blaga degeneracija ledvičnih tubulov je bila omejena na miši, izpostavljene najmanj dvakratni priporočeni ekspoziciji pri ljudeh; pri podganah in psih ledvice niso bile prizadete. Znižanje tiroksina v serumu je pri podganah povzročilo zvečano sproščanje TSH in posledično hipertrofijo folikelskih celic v ščitnici. Te spremembe so bile po odtegnitvi učinkovine reverzibilne, pri miših in psih pa jih ni bilo. Pri podganah so opazili Coombs-negativno anizocitozo in poikilocitozo, pri miših in psih pa ne. Zvečanje vranice in histiocitozo so zabeležili pri podganah, pri drugih vrstah pa ne. Holesterol v serumu se je zvišal pri glodalcih, ne pa pri psih, medtem ko so se trigliceridi zvišali samo pri miših.

Med študijami *in vitro* so največje preizkušene koncentracije lopinavirja/ritonavirja zavrle klonirane človeške srčne kanale za kalij (HERG) za 30 %; izpostavljenost ustreza izpostavljenosti lopinavirju ob 7-kratni celotni ravni in 15-kratni prosti plazemski ravni, doseženi pri ljudeh z največjim priporočenim terapevtskim odmerkom. Nasprotno pa podobne koncentracije lopinavirja/ritonavirja niso upočasnile repolarizacije v Purkinjejevih vlaknih srca psov. Manjše koncentracije lopinavirja/ritonavirja niso pomembno zavrle kalijevega toka (HERG). Raziskave porazdelitve v tkiva, opravljene na podganah, niso nakazale pomembnega kardialnega zadrževanja učinkovine; 72-urna AUC v srcu je bila približno 50 % AUC, izmerjene v plazmi. Zato je smiselno pričakovati, da koncentracija lopinavirja v srcu ni pomembno večja od koncentracije v plazmi.

Pri psih so na elektrokardiogramu opazili izrazite zobce U v povezavi s podaljšanim intervalom PR in bradikardijo. Domnevno so vzrok tega elektrolitske motnje.

Klinični pomen teh predkliničnih podatkov ni znan, vendar kardialnih učinkov tega zdravila pri človeku ni mogoče izključiti (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Med uporabo odmerkov, toksičnih za mater, so pri podganah opazili embriofetotoksičnost (izgubo brejosti, manjšo viabilnost plodov, manjšo telesno maso plodov, pogostejše skeletne spremembe) in postnatalno razvojno toksičnost (manjše preživetje mladičev). Sistemska izpostavljenost lopinavirju/ritonavirju je bila ob maternalnih in razvojno toksičnih odmerkih manjša, kot je predvidena terapevtska izpostavljenost pri človeku.

Dolgotrajne študije lopinavirja/ritonavirja pri miših so pokazale negenotoksično, mitogeno indukcijo jetrnih tumorjev, za katero na splošno velja, da je malo pomembna za tveganje pri človeku. Raziskave kancerogenosti pri podganah niso pokazale tumorigenosti. Mutagenost lopinavirja/ritonavirja so preizkusili s skupino preskusov *in vitro* in *in vivo*, med drugim z Amesovim preskusom bakterijske reverzne mutacije, mišjim limfomskim preskusom, mikronukleusnim testom pri miših in preskusi kromosomskih aberacij v človeških limfocitih; nobeden ni pokazal, da bi bila kombinacija mutagena ali klastogena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina tablete:

kopovidon
sorbitan lavrat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hipromeloza
titanov dioksid
makrogol 400 (polietilenglikol 400)
hidroksipropilceluloza
smukec

koloidni brezvodni silicijev dioksid
makrogol 3350 (polietilenglikol 3350)
rdeči železov oksid E172
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pakiranja v plastenki: 4 leta.

Pakiranja v pretisnih omotih: 3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE), zaprte s propilensko zaporko. Ena plastenka vsebuje 120 tablet.

Na voljo sta dve pakiranji:

- 1 plastenka s 120 tabletami,
- multipakiranje, ki vsebuje 360 (3 plastenke po 120) filmsko obloženih tablet.

Pakiranja pretisnih omotov – pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC) s folijo iz fluoropolimera

Na trgu sta dve pakiranji:

- škatla, ki vsebuje 120 filmsko obloženih tablet
- multipakiranje, ki vsebuje 120 (3 škatle po 40) filmsko obloženih tablet

Na trgu lahko ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20. marec 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 20. marec 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobnejše informacije o zdravilu so na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Kaletra 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lopinavirja, koformuliranega s 25 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bledo rožnata, z vtisnjenima oznakama [Abbottov logo] in "AC".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kaletra je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje otrok, starejših od 2 let, mladostnikov in odraslih, okuženih z virusom (HIV-1), ki povzroča imunsko pomanjkljivost.

Izbira zdravila Kaletra za zdravljenje s HIV-1 okuženih bolnikov in bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, mora temeljiti na individualnem preizkusu odpornosti virusa in anamnezi bolnikovega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kaletra morajo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Tablete zdravila Kaletra mora bolnik zaužiti cele in jih ne sme žvečiti, lomiti ali drobiti.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki

Standardni priporočeni odmerek tablet zdravila Kaletra je 400/100 mg (dve 200/50 mg tableti) dvakrat na dan, zaužito s hrano ali brez nje. Če je za obravnavo bolnika treba pretehtati uporabo enkrat na dan, pride pri odraslih bolnikih v poštev uporaba tablet zdravila Kaletra v odmerku 800/200 mg (štiri tablete 200/50 mg) enkrat na dan s hrano ali brez nje. Uporabo enkrat na dan je treba omejiti na odrasle, ki imajo le zelo malo mutacij, povezanih z zaviralci proteaz (manj kot 3 takšne mutacije v skladu z rezultati klinične študije; za celoten opis populacije glejte poglavje 5.1), in upoštevati je treba tveganje manjše stalnosti virološke supresije (glejte poglavje 5.1) in večje tveganje driske (glejte poglavje 4.8) v primerjavi s priporočeno standardno uporabo dvakrat na dan. Za bolnike, ki imajo težave s požiranjem, je na voljo peroralna raztopina. Za navodila o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Kaletra peroralna raztopina.

Pediatrična populacija (od 2. leta dalje)

Odmerek tablet zdravila Kaletra za odrasle (400/100 mg dvakrat na dan) lahko uporabite pri otrocih, ki tehtajo 40 kg ali več ali imajo telesno površino* večjo od 1,4 m². Za otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg ali imajo telesno površino med 0,5 in 1,4 m² in zmorejo pogoltniti tablete, glejte spodnji tabeli, ki prikazujeta smernice za odmerjanje. Za otroke, ki ne morejo pogoltniti tablet, prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peroralno raztopino zdravila Kaletra. Na podlagi dosedanjih podatkov, ki so na razpolago, se zdravila Kaletra ne sme odmerjati enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

Preden predpišete tablete zdravila Kaletra 100/25 mg, morate pri dojenčkih in majhnih otrocih oceniti, ali zmorejo pogoltniti cele tablete. Če otrok ne zmore zanesljivo pogoltniti tablete zdravila Kaletra, mu morate predpisati peroralno raztopino zdravila Kaletra.

Naslednja tabela prikazuje smernice za odmerjanje tablet zdravila Kaletra 100/25 mg glede na telesno maso in telesno površino.

Smernice za pediatrično odmerjanje brez sočasnega efavirenza ali nevirapina*		
Telesna masa (kg)	Telesna površina (m ²)	Priporočeno število tablet zdravila Kaletra 100/25 mg dvakrat na dan
15 do 25	≥ 0,5 do < 0,9	2 tableti (200/50 mg)
> 25 do 35	≥ 0,9 do < 1,4	3 tablete (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tablete (400/100 mg)

*smernice za odmerjanje glede na telesno maso temeljijo na omejenih podatkih

Če je za bolnika bolj primerno, pride v poštev tudi uporaba tablet zdravila Kaletra 200/50 mg samih ali v kombinaciji s tabletami zdravila Kaletra 100/25 mg, da bi dosegli priporočeni odmerek.

* Telesno površino lahko izračunate po naslednji enačbi:

$$\text{telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{višina (cm)} \times \text{telesna masa (kg)}) / 3600}$$

Otroci do 2. leta starosti

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Kaletra pri otrocih, mlajših od 2 let še ni bila ugotovljena. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočila o odmerjanju ni mogoče podati.

Sočasna zdravila: efavirenz ali nevirapin

Naslednja tabela prikazuje smernice za odmerjanje tablet zdravila Kaletra 100/25 mg glede na telesno površino, če so tablete pri otrocih uporabljene v kombinaciji z efavirenzem ali nevirapinom.

Smernice za pediatrično odmerjanje pri sočasni uporabi efavirenza ali nevirapina	
Telesna površina (m ²)	Priporočeno število tablet zdravila Kaletra 100/25 mg dvakrat na dan
≥ 0,5 do < 0,8	2 tableti (200/50 mg)
≥ 0,8 do < 1,2	3 tablete (300/75 mg)
≥ 1,2 do < 1,4	4 tablete (400/100 mg)
≥ 1,4	5 tablet (500/125 mg)

Če je za bolnika bolj primerno, pride v poštev tudi uporaba tablet zdravila Kaletra 200/50 mg samih ali v kombinaciji s tabletami zdravila Kaletra 100/25 mg, da bi dosegli priporočeni odmerek.

Okvara jeter

Pri s HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so opazili za približno 30 % večjo izpostavljenost lopinavirju, vendar ni pričakovati, da bi to bilo klinično pomembno (glejte poglavje 5.2). Nobenih podatkov ni na voljo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Ti bolniki ne smejo prejeti zdravila Kaletra (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zvišane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Nosečnost in poporodno obdobje

- Med nosečnostjo in po porodu ni potrebna prilagoditev odmerka lopinavirja/ritonavirja.
- Uporaba lopinavirja/ritonavirja enkrat na dan ni priporočljiva za nosečnice zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih in kliničnih podatkov.

Način uporabe

Tablete zdravila Kaletra se jemljejo peroralno. Potrebno jih je pogoltniti cele in ne žvečiti, prelomiti ali zdrobiti. Lahko se jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo insuficienco jeter.

Zdravilo Kaletra vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Zato se je ne sme uporabljati sočasno z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana koncentracija v plazmi povezana z resnimi in/ali smrtno nevarnimi učinki. Med takšna zdravila spadajo:

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine	Razlog
Zvišanje koncentracije sočasno uporabljenih zdravil		
Zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa ₁	Alfuzosin	Večja koncentracija alfuzosina v plazmi, ki lahko povzroči hudo hipotenzijo. Sočasna uporaba z alfuzosinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Antianginozna zdravila	Ranolazin	Večja koncentracija ranolazina v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
Antiarritmiki	Amjodaron, dronedaron	Večja koncentracija amjodarona in dronedarona v plazmi. Zaradi tega večje tveganje za motnje srčnega ritma ali druge resne neželene učinke (glejte poglavje 4.5).
Antibiotik	Fusidna kislina	Večja koncentracija fusidne kisline v plazmi. Sočasna uporaba fusidne kisline je kontraindicirana pri dermatoloških okužbah. (glejte poglavje 4.5).

Zdravila proti raku	Neratinib	Zvišana koncentracija neratiniba v plazmi, ki lahko poveča tveganje za resne in/ali življenjske ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
	Venetoklaks	Zvišana koncentracija venetoklaksa v plazmi. Povečano tveganje za sindrom tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.5).
Zdravila proti protinu	Kolhicin	Večja koncentracija kolhicina v plazmi. Možnost za resne in/ali življenjske ogrožajoče reakcije pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
Antihistaminiki	Astemizol, terfenadin	Večja koncentracija astemizola in terfenadina v plazmi. Zaradi tega večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tema zdraviloma (glejte poglavje 4.5).
Antipsihotiki/nevroleptiki	Lurasidon	Večja koncentracija lurasidona v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenjske ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
	Pimozid	Večja koncentracija pimozida v plazmi. Zaradi tega večje tveganje za resne hematološke nepravilnosti ali druge resne neželene učinke tega zdravila (glejte poglavje 4.5).
	Kvetiapin	Zvišana plazemska koncentracija kvetiapina, ki lahko vodi v komo. Sočasna uporaba s kvetiapiinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Alkaloidi ergot	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Večja koncentracija derivatov ergot, ki povzroči akutno ergotsko toksičnost, vključno z vazospazmom in ishemijo (glejte poglavje 4.5).
Zdravilo za motiliteto prebavil	Cisaprid	Večja koncentracija cisaprida v plazmi. Zaradi tega večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.5).
Zdravila z direktnim delovanjem proti virusu hepatitisa C	Elbasvir/grazoprevir	Povečano tveganje za povišanje alanin transaminaze (ALT) (glejte poglavje 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez dasabuvirja	Povečana koncentracija paritaprevirja v plazmi; zato je povečano tveganje za povišanja alanin transaminaze (ALT) (glejte poglavje 4.5).
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov		
Zaviralci reduktaze HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Večje koncentracije lovastatina in simvastatina v plazmi; zaradi tega večje tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci mikrosomskega transportnega proteina trigliceridov (MTTP)	Lomitapid	Večje koncentracije lomitapida v plazmi (glejte poglavje 4.5).
Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)	Avanafil	Zvišane plazemske koncentracije avanafila (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran je samo v primeru uporabe za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH). Večja koncentracija sildenafil v plazmi. Zaradi tega večja možnost neželenih učinkov, povezanih s sildenafilom (med takšnimi sta hipotenzija in sinkopa). Glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5 za sočasno uporabo sildenafil pri bolnikih z erektilno disfunkcijo.
	Vardenafil	Večja koncentracija vardenafila v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Sedativi/hipnotiki	Peroralni midazolam, triazolam	Večja koncentracija peroralnega midazolama in triazolama v plazmi. Zaradi tega večje tveganje skrajne sedacije in depresije dihanja zaradi teh zdravil. Za previdnostne ukrepe pri parenteralni uporabi midazolama glejte poglavje 4.5.

Znižanje koncentracije zdravila z lopinavirjem/ritonavirjem

Zdravila rastlinskega izvora	Šentjanževka	Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>) zaradi tveganja za znižanje plazemske koncentracije in zmanjšanje kliničnih učinkov lopinavirja in ritonavirja (glejte poglavje 4.5).
------------------------------	--------------	---

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s sočasnimi boleznimi

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Kaletra nista ugotovljeni pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Zdravilo Kaletra je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, bolj ogrožajo hudi in potencialno usodni neželeni učinki na jetrih. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja proti hepatitisu B in C je treba upoštevati tudi ustrezne informacije o teh zdravilih.

Pri bolnikih z obstoječo disfunkcijo jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri takšnih bolnikih obstajajo znaki slabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o prekinitvi ali opustitvi zdravljenja.

Poročali so o zvišanih koncentracijah transaminaz z ali brez zvišanja koncentracije bilirubina v plazmi pri bolnikih, okuženih s HIV, in pri posameznikih, zdravljenih po izpostavljenosti okužbi kot profilaksa, že 7 dni po začetku zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. V nekaterih primerih je prišlo do resne disfunkcije jeter.

Pred začetkom zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem je potrebno ustrezno laboratorijsko testiranje, med zdravljenjem pa strogo nadzorovanje.

Okvara ledvic

Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zvečane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Hemofilija

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o povečanju krvavitvev, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so dobili dodaten faktor VIII. V več kot polovici primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali ali znova uvedli, če je bilo zdravljenje prekinjeno. Pokazalo se je vzročno razmerje, a mehanizem delovanja ni razjasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba seznaniti z možnostjo, da se zveča nagnjenost h krvavitvam.

Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kaletra (vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija), so bili opisani primeri pankreatitisa. Večinoma so imeli ti bolniki anamnezo pankreatitisa in/ali hkratnega zdravljenja z drugimi zdravili, povezanimi s pankreatitisom. Izrazito zvišanje trigliceridov je dejavnik tveganja za pankreatitis. Bolnike z napredovalo boleznijo HIV utegneta ogrožati zvišanje trigliceridov in pankreatitis.

Na pankreatitis je treba pomisliti, če se pojavijo klinični simptomi (navzeja, bruhanje, bolečine v trebuhu) ali nenormalne laboratorijske vrednosti (npr. zvišanje serumske lipaze ali amilaze), ki nakazujejo pankreatitis. Bolnike s temi znaki oz. simptomi je treba pregledati. Če se diagnoza pankreatitisa potrdi, je treba zdravljenje z zdravilom Kaletra prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Vnetni sindrom imunske rekonstitucije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - combination antiretroviral therapy) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Ob začetku imunske rekonstitucije so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Podaljšanje intervala PR

Ugotovljeno je, da kombinacija lopinavir/ritonavir nekaterim zdravim odraslim osebam zmerno in asimptomatsko podaljša interval PR. Med zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem so redko poročali o atrioventrikularnem bloku 2. ali 3. stopnje pri bolnikih, ki so imeli osnovno organsko bolezen in že obstoječe nepravilnosti prevodnega sistema, in bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo interval PR (npr. verapamil ali atazanavir). Zdravilo Kaletra morate pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Medsebojno delovanje z zdravili

Zdravilo Kaletra vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Zdravilo Kaletra pogosto zveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se v prvi vrsti presnavljajo s CYP3A. Zvečana koncentracija sočasno uporabljenih zdravil v plazmi lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Močni zaviralci CYP3A4 kot so zaviralci proteaz lahko povečajo izpostavljenost bedakilinu, kar bi potencialno lahko povečalo tveganje za neželene učinke povezane z bedakilinom. Zato se je treba izogibati kombinaciji bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem. Vendar pa je, če je korist večja od tveganja, pri sočasni uporabi bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.5 in se obrnite na informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).

Sočasna uporaba delamanida z močnim zaviralcem CYP3A (kot je lopinavir/ritonavir) lahko poveča izpostavljenost presnovku delamanida, ki ga povezujejo s podaljšanjem intervala QTc. Zato se v primeru, če se sočasno dajanje delamanida z lopinavirjem/ritonavirjem smatra za potrebno, skozi celotno obdobje zdravljenja z delamanidom priporoča zelo pogosto spremljanje EKG-ja (glejte poglavje 4.5 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).

Pri bolnikih, ki so jih zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A, kot je ritonavir, so poročali o življenjsko ogrožajočem in smrtnem medsebojnem delovanju. Sočasna uporaba kolhicina je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Kombinacija zdravila Kaletra s/z:

- tadalafilom, uporabljenim za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- riociguatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- vorapaksarjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- fusidno kislino pri osteoartikularnih okužbah ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- rivaroksabanom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba zdravila Kaletra v kombinaciji z atorvastatinom ni priporočljiva. Če je zdravljenje z atorvastatinom nujno, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in natančno spremljati varnost. Previdnost je potrebna tudi pri hkratni uporabi zdravila Kaletra z rosuvastatinom; razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci PDE5

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju sildenafilila ali tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije bolnikom, ki dobivajo zdravilo Kaletra. Pričakovati je treba, da sočasna uporaba zdravila Kaletra in teh zdravil bistveno zviša njihovo koncentracijo in lahko povzroči spremljajoče neželene učinke, npr. hipotenzijo, sinkopo, motnje vida in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba avanafila ali vardenafila in lopinavirja/ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije in zdravila Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Kaletra in zdravil, ki podaljšujejo interval QT; takšna so npr. klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Zdravilo Kaletra lahko dejansko

zveča koncentracijo hkrati uporabljenih zdravil, to pa lahko zveča njihove neželene kardialne učinke. V predkliničnih raziskavah z zdravilom Kaletra so poročali o kardialnih incidentih, zato možnih učinkov zdravila Kaletra na srce trenutno ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Sočasna uporaba zdravila Kaletra in rifampicina ni priporočljiva. Rifampicin v kombinaciji z zdravilom Kaletra povzroči veliko znižanje koncentracij lopinavirja s posledičnim pomembnim zmanjšanjem terapevtskega učinka lopinavirja. Zadostno izpostavljenost kombinaciji lopinavir/ritonavir se lahko doseže z uporabo višjega odmerka zdravila Kaletra, vendar je to povezano z večjim tveganjem za jetrno in gastrointestinalno toksičnost. Zato naj se taka sočasna uporaba izogiba, razen če se presodi, da je absolutno potrebna (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe zdravila Kaletra in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot sta budezonid in triamcinolon, se ne priporoča, razen če možna korist zdravljenja preseže tveganje za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Drugo

Zdravilo Kaletra ne ozdravi okužbe s HIV ali aidsa. Osebe, ki jemljejo zdravilo Kaletra, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z boleznijo HIV in aidsom.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Kaletra vsebuje lopinavir in ritonavir, ki *in vitro* oba zavirata izoobliko CYP3A P450. Sočasna uporaba zdravila Kaletra in zdravil, ki se primarno presnavljajo s CYP3A, lahko zveča koncentracijo drugega zdravila v plazmi, to pa lahko zveča ali podaljša njegove terapevtske in neželene učinke. Zdravilo Kaletra v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ali CYP1A2 (glejte poglavje 4.3).

In vivo je dokazano, da zdravilo Kaletra inducira svojo lastno presnovo in zvečuje biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450 (vključno s CYP2C9 in CYP2C19) in z glukuronidacijo. To lahko zniža plazemske koncentracije in potencialno zmanjša učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil.

Zdravila, ki so kontraindicirana prav zaradi pričakovane izrazitosti interakcije in potenciala za resne neželene učinke, so navedena v poglavju 4.3.

Vse študije interakcij, če ni drugače navedeno, so bile izvedene z uporabo zdravila Kaletra kapsule, kar pomeni za približno 20 % nižjo izpostavljenost lopinavirju kot pri 200/50 mg tabletah.

Znana in teoretična medsebojna delovanja z izbranimi protiretrovirusnimi in neprotiretrovirusnimi zdravili so navedena v spodnji preglednici. Ta seznam ni vsevključujoč ali izčrpen. Upoštevati je potrebno posamezen SmPC.

Preglednica medsebojnih delovanj

V spodnji preglednici so navedena medsebojna delovanja med zdravilom Kaletra in sočasno uporabljenimi zdravili (zvišanje je označeno z "↑", znižanje z "↓" in ni spremembe z "↔").

Če ni navedeno drugače, so bile spodaj omenjene študije opravljene s priporočenim odmerjanjem lopinavirja/ritonavirja (tj. 400/100 mg dvakrat na dan).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Kaletra
Protiretrovirusna zdravila		
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: zaradi povečane glukuronidacije zaradi lopinavirja/ritonavirja se koncentracija lahko zniža.	Klinični pomen znižane koncentracije abakavirja in zidovudina ni znan.
Dizoproksiltenofovirjev fumarat (DF), 300 mg enkrat na dan (ekvivalentno 245 mg dizoproksiltenofovirata)	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Večja koncentracija tenofovirja bi lahko povečala z njim povezane neželene učinke, vključno z ledvičnimi motnjami.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg enkrat na dan	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 42 %	Med sočasno uporabo z efavirenzem je treba odmerek tablet zdravila Kaletra povečati na 500/125 mg dvakrat na dan. Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji z efavirenzem.
Efavirenz, 600 mg enkrat na dan (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg dvakrat na dan)	Lopinavir: ↔ (v primerjavi s 400/100 mg dvakrat na dan, uporabljenim samim)	
Nevirapin, 200 mg dvakrat na dan	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 19 % C _{min} : ↓ 51 %	Med sočasno uporabo z nevirapinom je treba odmerek tablet zdravila Kaletra povečati na 500/125 mg dvakrat na dan. Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji z nevirapinom.

<p>Etravirin (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Etravirin: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 30 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna.</p>
<p>Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (zavrtje encimov CYP3A)</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Kaletra z rilpivirinom povzroči zvišanje plazemskih koncentracij rilpivirina, vendar prilagoditev odmerka ni potrebna.</p>
<p><i>Zaviralci HIV CCR5</i></p>		
<p>Maravirok</p>	<p>Maravirok: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Med sočasno uporabo z zdravilom Kaletra 400/100 mg dvakrat na dan je potrebno odmerke maraviroka zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.</p>
<p><i>Zaviralci integraze</i></p>		
<p>Raltegravir</p>	<p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C₁₂: ↓ 30 % Lopinavir: ↔</p>	<p>Odmerka ni potrebno prilagajati.</p>
<p><i>Sočasna uporaba z drugimi zaviralci proteaz HIV (PI)</i> Glede na trenutne terapijske smernice dvotirno zdravljenje z zaviralci proteaz praviloma ni priporočljivo.</p>		
<p>Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg dvakrat na dan) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan) ali Fosamprenavir (1400 mg dvakrat na dan) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Fosamprenavir: koncentracija amprenavirja se bistveno zniža.</p>	<p>Bolnikom, ki so že dobivali zaviralce proteaz, je sočasna uporaba večjih odmerkov fosamprenavirja (1400 mg dvakrat na dan) z zdravilom Kaletra 533/133 mg dvakrat na dan povečala incidenco neželenih učinkov na prebavila in zvišanja trigliceridov s kombinirano shemo. Ob tem se virološka učinkovitost v primerjavi s standardnimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja ni povečala. Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji z amprenavirjem.</p>

Indinavir, 600 mg dvakrat na dan	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-krat C _{max} : ↓ (v primerjavi z 800 mg samega indinavirja trikrat na dan) Lopinavir: ↔ (v primerjavi z retrospektivno primerjavo)	Kar zadeva učinkovitost in varnost, primerni odmerki te kombinacije niso ugotovljeni.
Sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan	Sakvinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg dvakrat na dan)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C _{min} : ↓ 70 % C _{max} : ↓ 47 %	Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva.
<i>Zdravila za uravnavanje izločanja želodčne kisline</i>		
Omeprazol (40 mg enkrat na dan)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna
Ranitidin (enkratni odmerek 150 mg)	Ranitidin: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna
<i>Zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa₁</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati zvišanje koncentracije alfuzosina.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča z alfuzosinom povezana toksičnost, vključno s hipotenzijo.
<i>Analgetiki</i>		
Fentanil	Fentanil: Povečano tveganje za neželene učinke (dihalna stiska, sedacija) zaradi večjih plazemskih koncentracij, ki jih povzroči lopinavir/ritonavir z zavrtjem CYP3A4.	V primeru istočasnega jemanja fentanila in zdravila Kaletra se priporoča skrbno spremljanje neželenih učinkov (predvsem dihalne stiske, pa tudi sedacije).
<i>Antianginozna zdravila</i>		
Ranolazin	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij ranolazina.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in ranolazina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Antiaritmiki</i>		
Amjodaron, dronedaron	Amjodaron, dronedaron: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in amjodarona ali dronedarona je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča tveganje za aritmije ali druge resne neželene učinke.

Digoksin	Digoksin: zaradi zavrtja P-glikoproteina z lopinavirjem/ritonavirjem se lahko koncentracija v plazmi zviša. Zvišana koncentracija digoksina se sčasoma lahko zniža, ko se razvije indukcija Pgp.	V primeru sočasne uporabe zdravila Kaletra in digoksina je potrebna previdnost. Priporočljiva je terapevtska kontrola koncentracije digoksina, če ta možnost obstaja. Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Kaletra bolnikom, ki jemljejo digoksin, kajti pričakovati je treba, da akutno zavrtje Pgp z ritonavirjem bistveno zviša koncentracijo digoksina. Uvedba digoksina bolnikom, ki že jemljejo zdravilo Kaletra, bo koncentracijo digoksina verjetno zvišala manj, kot bi ga pričakovali.
Bepiril, sistemski lidokain in kinidin	Bepiril, sistemski lidokain in kinidin: Med sočasnim zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Potrebna je previdnost in priporočljivo je nadziranje terapevtske koncentracije zdravila, če je to mogoče.
<i>Antibiotiki</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati zmerno povečanje AUC klaritromicina.	Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) pride v poštev zmanjšanje odmerka klaritromicina (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je treba klaritromicin hkrati z zdravilom Kaletra uporabljati previdno.
<i>Zdravila proti raku in zaviralci kinaz</i>		
Abemaciclib	Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem se koncentracije v serumu lahko zvišajo.	Sočasni uporabi abemacicliba in zdravila Kaletra se je potrebno izogniti. Če se sočasni uporabi ni možno izogniti, za priporočila glede prilagoditve odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za abemaciclib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z abemaciclibom.
Apalutamid	Apalutamid je zmeren do močen induktor CYP3A4, kar lahko vodi v zmanjšanje izpostavljenosti lopinavirju/ritonavirju. Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se serumske koncentracije apalutamida lahko povečajo.	Zmanjšana izpostavljenost zdravilu Kaletra lahko vodi v potencialno izgubo virološkega odziva. Poleg tega sočasna uporaba apalutamida in zdravila Kaletra zaradi povečanih ravni apalutamida lahko vodi k pojavu resnih neželenih učinkov, vključno s konvulzivnimi napadi. Sočasna uporaba zdravila Kaletra z apalutamidom ni priporočljiva.

<p>Afatinib (Ritonavir 200 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑</p> <p>Obseg povečanja je odvisen od časa uporabe ritonavirja.</p> <p>Zaradi BCRP (proteina odpornosti proti raku dojke/ABCG2) in akutnega zavrtja P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Pri uporabi afatiniba z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za afatinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z afatinibom.</p>
--	---	---

Ceritinib	Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.	Pri uporabi ceritiniba z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ceritinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani s ceritinibom.
Večina zaviralcev tirozin kinaz, kot so dasatinib in nilotinib, vinkristin, vinblastin	Večina zaviralcev tirozin kinaz kot sta dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin in vinblastin: tveganje za porast neželenih učinkov zaradi večjih koncentracij v serumu, ki jih povzroči zavrtje CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Skrbno spremljanje prenašanja teh zdravil proti raku.
Enkorafenib	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se serumske koncentracije lahko povečajo.	Sočasna uporaba enkorafeniba z zdravilom Kaletra lahko poveča izpostavljenost enkorafenibu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem pojava resnih neželenih učinkov, kot je podaljšanje QT intervala. Sočasni uporabi enkorafeniba in zdravila Kaletra se je potrebno izogniti. Če korist odtehta tveganje, je treba zdravilo Kaletra uporabiti in bolnika pozorno spremljati glede varnosti.
Fostamatinib	Povečana izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406	Sočasna uporaba fostamatiniba z zdravilom Kaletra lahko poveča izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406, kar povzroči od odmerka odvisne neželene učinke, kot so hepatotoksičnost, nevtropenija, hipertenzija ali driska. Če se pojavijo takšni učinki, preverite priporočila za zmanjšanje odmerka v povzetku glavnih značilnosti zdravila za fostamatinib.
Ibrutinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba ibrutiniba in zdravila Kaletra lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize. Sočasni uporabi ibrutiniba in zdravila Kaletra se je treba izogniti. Če korist odtehta tveganje in je treba zdravilo Kaletra uporabiti, zmanjšajte odmerek ibrutiniba na 140 mg in pozorno spremljate bolnika za toksičnost.

Neratinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem.	Sočasna uporaba neratiniba in zdravila Kaletra je kontraindicirana zaradi možnih resnih in/ali življenje ogrožajočih reakcij, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.3).
Venetoklaks	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem, posledično se poveča tveganje za pojav sindroma tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.3 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks). Za bolnike, ki so zaključili fazo povečevanja odmerka in prejemajo stalen dnevni odmerek venetoklaksa, zmanjšajte odmerek venetoklaksa za najmanj 75 %, kadar je ta uporabljen z močnimi zaviralci CYP3A (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks). Bolnike je potrebno pozorno spremljati glede znakov povezanih s toksičnostjo venetoklaksa.
<i>Antikoagulansi</i>		
Varfarin	Varfarin: indukcija CYP2C9 med sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem lahko vpliva na koncentracijo.	Priporočljivo je kontrolirati INR (internacionalno normalizirano razmerje).
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg dvakrat na dan)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153 % C _{max} : ↑ 55 % Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba rivaroksabana in zdravila Kaletra lahko poveča izpostavljenost rivaroksabanu, kar lahko poveča tveganje za krvavitev. Uporaba rivaroksabana ni priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo Kaletra (glejte poglavje 4.4)
Vorapaksar	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.	Sočasna uporaba vorapaksarja z zdravilom Kaletra ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za vorapaksar).

<i>Antiepileptiki</i>		
Fenitoin	<p>Fenitoin: zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 z lopinavirjem/ritonavirjem je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja zmerno znižana.</p> <p>Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s fenitoinom se koncentracija zniža.</p>	<p>Pri uporabi fenitoina z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost.</p> <p>Med sočasno uporabo zdravila Kaletra je treba kontrolirati koncentracijo fenitoina.</p> <p>Med sočasno uporabo s fenitoinom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Kaletra. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi. Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji s fenitoinom.</p>
Karbamazepin in fenobarbital	<p>Karbamazepin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.</p> <p>Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s karbamazepinom oz. fenobarbitalom se koncentracija lahko zniža.</p>	<p>Pri uporabi karbamazepina ali fenobarbitala z zdravilom Kaletra je potrebna previdnost.</p> <p>Če sta karbamazepin ali fenitoin uporabljena sočasno z zdravilom Kaletra, je treba kontrolirati koncentracijo karbamazepina oz. fenitoina.</p> <p>Med sočasno uporabo s karbamazepinom ali fenobarbitalom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Kaletra. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi. Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji s karbamazepinom in fenobarbitalom.</p>

Lamotrigin in valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 %</p> <p>Zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina.</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Pri sočasni uporabi zdravila Kaletra in valprojske kisline ali valproata je potrebno pri bolnikih skrbno nadzorovati zmanjšanje učinka valprojske kisline.</p> <p><u>Bolniki, ki jemljejo vzdrževalni odmerek lamotrigina in so začeli ali prenehali jemati zdravilo Kaletra:</u> Pri uvedbi zdravila Kaletra bo morda potrebno povečati odmerek lamotrigina oz ga zmanjšati, če je zdravilo Kaletra ukinjeno; zato je potrebno nadzorovati koncentracijo lamotrigina v plazmi, še posebno dva tedna pred in po uvedbi ali prenehanju jemanja zdravila Kaletra, da se ugotovi, ali je potrebno odmerek lamotrigina prilagoditi ali ne.</p> <p><u>Bolniki, ki jemljejo zdravilo Kaletra in pričnejo z uporabo lamotrigina:</u> ni potrebno prilagajati odmerka na priporočeno povečanje odmerka lamotrigina.</p>
<i>Antidepresivi in anksiolitiki</i>		
<p>Trazodon, enkratni odmerek</p> <p>(Ritonavir, 200 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-krat</p> <p>Po sočasni uporabi trazodona in ritonavirja so kot neželene učinke zabeležili navzeo, omotico, hipotenzijo in sinkopo.</p>	<p>Ni znano, ali tudi zdravilo Kaletra podobno poveča izpostavljenost trazodonu. Kombinacijo je treba uporabljati previdno; v poštevek pride zmanjšanje odmerka trazodona.</p>
<i>Antimikotiki</i>		
Ketokonazol in itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracije v serumu lahko zvišajo.	Veliki odmerki ketokonazola in itrakonazola (> 200 mg/dan) niso priporočljivi.
Vorikonazol	Vorikonazol: koncentracije se lahko znižajo.	Sočasni uporabi vorikonazola in majhnih odmerkov ritonavirja (100 mg dvakrat na dan), kot jih vsebuje zdravilo Kaletra, se je treba izogniti, razen če ocena koristi in tveganja pri bolniku upravičuje uporabo vorikonazola.

<i>Zdravila za zdravljenje protina</i>		
<p>Kolhicin - enkratni odmerki (Ritonavir 200 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Kolhicin: AUC: ↑ 3-krat C_{max}: ↑ 1,8-krat Zaradi zavrtja P-gp in/ali CYP3A4 z ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Kaletra s kolhicinom je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter, ker obstaja možnost povečanja za resne in/ali življenjsko ogrožajoče reakcije povezane s kolhicinom kot je živčno-mišična toksičnost (vključno z rabdomiolizo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali jeter, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Kaletra, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje s kolhicinom. Glejte navodilo za predpisovanje kolhicina.</p>
<i>Antihistaminiki</i>		
<p>Astemizol Terfenadin</p>	<p>Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Kaletra z astemizolom in terfenadinom je kontraindicirana, ker lahko poveča tveganje resnih aritmij zaradi teh zdravil (glejte poglavje 4.3).</p>
<i>Antiinfektivi</i>		
<p>Fusidna kislina</p>	<p>Fusidna kislina: Koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Kaletra s fusidno kislino je kontraindicirana pri dermatoloških indikacijah, ker obstaja večje tveganje za neželene učinke, povezane s fusidno kislino, zlasti za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3). V primeru uporabe za osteoartikularne okužbe, pri katerih se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je zelo priporočljiv natančen klinični nadzor glede neželenih učinkov na mišice (glejte poglavje 4.4).</p>

<i>Protimikobakterijska zdravila</i>		
<p>Bedakilin (enkratni odmerek)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan, večkratni odmerek)</p>	<p>Bedakilin: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔</p> <p>Bolj izraziti učinek na koncentracijo bedakilina v plazmi se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem.</p> <p>Zavrtje CYP3A4 je verjetno zaradi lopinavirja/ritonavirja.</p>	<p>Kombinaciji bedakilina z zdravilom Kaletra se je treba zaradi tveganja za neželene učinke povezane z bedakilinom izogibati. Če je korist večja od tveganja, je pri sočasni uporabi bedakilina z zdravilom Kaletra potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.4 in se obrnite na informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).</p>
<p>Delamanid (100 mg dvakrat na dan)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22 %</p> <p>DM-6705 (aktivni presnovek delamanida): AUC: ↑ 30 %</p> <p>Bolj izraziti učinek na izpostavljenost DM-6705 se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Če je potrebna sočasna uporaba delamanida z zdravilom Kaletra, je zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc v povezavi z DM- 6705 priporočljivo zelo pogosto spremljanje EKG-ja skozi celotno obdobje zdravljenja (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg enkrat na dan</p>	<p>Rifabutin (matično zdravilo in aktivni 25-O-dezacetilni presnovek): AUC: ↑ 5,7-krat C_{max}: ↑ 3,5-krat</p>	<p>Pri sočasni uporabi rifabutina in zdravila Kaletra je priporočljiv odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden ob določenih dnevih (npr. ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane povečane izpostavljenosti rifabutinu je upravičen povečan nadzor z rifabutinom povezanih neželenih učinkov, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Nadaljnje zmanjševanje odmerka rifabutina na 150 mg 2-krat na teden ob določenih dnevih je priporočljivo pri bolnikih, ki ne prenašajo odmerka 150 mg 3-krat na teden. Treba je upoštevati, da odmerek rifabutina 150 mg 2-krat na teden ne omogoča optimalne izpostavljenosti rifabutinu, kar vodi k tveganju za rezistenco na rifamicin in k neuspešnemu zdravljenju. Za zdravilo Kaletra odmerka ni treba prilagajati.</p>

Rifampicin	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z rifampicinom se lahko pojavi veliko znižanje koncentracije lopinavirja.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in rifampicina ni priporočljiva, kajti znižanje koncentracije lopinavirja lahko bistveno zmanjša terapevtski učinek lopinavirja. Prilagoditev odmerka zdravila Kaletra 400 mg/400 mg (tj. zdravilo Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvakrat na dan je omogočila kompenzacijo indukcijskega učinka rifampicina na CYP3A4. Toda takšno prilagoditev odmerka lahko spremlja zvišanje ALT/AST in več prebavnih motenj. Zato se je takšni sočasni uporabi treba izogniti, če ni res nujna. Če je takšna sočasna uporaba neizogibna, je mogoče večji odmerek zdravila Kaletra 400 mg/400 mg dvakrat na dan uporabiti z rifampicinom ob natančnem spremljanju varnosti in terapevtskem spremljanju koncentracij zdravil. Odmerek zdravila Kaletra je treba povečati šele po uvedbi rifampicina (glejte poglavje 4.4).
<i>Antipsihotiki</i>		
Lurasidon	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lurasidona.	Sočasna uporaba z lurasidonom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Pimozid	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij pimozida.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in pimozida je kontraindicirana, ker lahko poveča tveganje pojava resnih hematoloških nepravilnosti ali drugih resnih neželenih učinkov zaradi tega zdravila (glejte poglavje 4.3).
Kvetiapin	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je pričakovati povišane koncentracije kvetiapina.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko poveča toksičnost, povezano s kvetiapihom.

<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam	Peroralni midazolam: AUC: ↑ 13-krat Parenteralni midazolam: AUC: ↑ 4-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Zdravila Kaletra se ne sme uporabljati sočasno s peroralnim midazolamom (glejte poglavje 4.3), v primeru sočasne uporabe zdravila Kaletra in parenteralnega midazolama pa je potrebna previdnost. Če je zdravilo Kaletra uporabljeno sočasno s parenteralnim midazolamom, je to potrebno izvesti v enoti za intenzivno nego (EIN) ali podobnem okolju, ki omogoča natančen kliničen nadzor in ustrezno medicinsko ukrepanje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. V poštev pride prilagoditev odmerjanja midazolama, zlasti če je uporabljen več kot en sam odmerek midazolama.
<i>Agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ (dolgodelujoči)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati zvišanje koncentracij.	Kombinacija lahko poveča tveganje za srčno-žilne neželene učinke, povezane s salmeterolom, vključno s podaljšanjem QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo. Zato sočasna uporaba zdravila Kaletra s salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
Felodipin, nifedipin in nikardipin	Felodipin, nifedipin in nikardipin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Kaletra je priporočljiv kliničen nadzor terapevtskih in neželenih učinkov.
<i>Kortikosteroidi</i>		
Deksametazon	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z deksametazonom se koncentracija lahko zniža.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Kaletra je priporočljiv kliničen nadzor protivirusne učinkovitosti.

<p>Inhalirani, injicirani ali intranazalni flutikazonpropionat, budesonid, triamcinolon</p>	<p>Flutikazonpropionat, 50 µg intranazalno 4-krat na dan: koncentracija v plazmi ↑ koncentracija kortizola ↓ 86 %</p>	<p>Med vdihavanjem flutikazonpropionata je mogoče pričakovati večje učinke. Pri bolnikih, ki so dobivali ritonavir in inhalirani ali intranazalni flutikazonpropionat, so opisani sistemski učinki kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in adrenalno supresijo. To se lahko pojavi tudi pri drugih kortikosteroidih, katerih presnova poteka po poti P450 3A, npr. pri budesonidu in triamcinolonu. Zato sočasna uporaba zdravila Kaletra in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če možna korist zdravljenja odtehta tveganja sistemskih učinkov kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). V poštev pride zmanjšanje odmerka glukokortikoida (ob tem je treba natančno kontrolirati lokalne in sistemske učinke), ali prehod na glukokortikoid, ki ni substrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Poleg tega je lahko v primeru opustitve glukokortikoidov potrebno postopno zmanjševanje odmerka v daljšem obdobju.</p>
<p><i>Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg 2x dnevno)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13-krat Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Uporaba avanafila z zdravilom Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>Tadalafil</p>	<p>Tadalafil: AUC: ↑ 2-krat zaradi zavrtja CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p><u>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</u> Sočasna uporaba zdravila Kaletra s sildenafilom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila</p>

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Kaletra s tadalafilom ni priporočljiva. <u>Za erektilno disfunkcijo:</u> Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Kaletra, je treba sildenafil ali tadalafil predpisovati posebno previdno in jih pogosteje kontrolirati glede neželenih učinkov, vključno s hipotenzijo, sinkopo, spremembami vida in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.4). Med sočasno uporabo z zdravilom Kaletra odmerek sildenafil ne sme preseči 25 mg v 48 urah in odmerek tadalafila ne 10 mg na 72 ur.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Uporaba vardenafila z zdravilom Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Ergot alkaloidi</i>		
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in ergot alkaloidov je kontraindicirana, saj lahko vodi v akutno ergot toksičnost, vključno z vazospazmom in ishemijo (glejte poglavje 4.3).
<i>Zdravilo za zdravljenje motenj motilitete prebavil</i>		
Cisaprid	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in cisaprida je kontraindicirana, saj lahko poveča tveganje resnih aritmij zaradi tega zdravila (glejte poglavje 4.3).
<i>Direktno delujoča protivirusna zdravila proti HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg enkrat na dan)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-krat C _{max} : ↑ 1,87-krat C ₂₄ : ↑ 3,58-krat Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-krat C _{max} : ↑ 6,31-krat C ₂₄ : ↑ 20,70-krat (kominacija mehanizmov, vključno z zavrtjem CYP3A) Lopinavir: ↔	Sočasna uporaba elbasvirja/grazoprevirja in zdravila Kaletra je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba glekaprevirja/pibrentasvirja in zdravila Kaletra ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za povišanje alanin transaminaze (ALT), povezanega s povečano izpostavljenostjo glekaprevirju.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg enkrat na dan + 400 mg 2x dnevno) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x dnevno	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-krat C _{max} : ↑ 2,04-krat C _{trough} : ↑ 2,36-krat (zavrtje CYP3A/efluksnih transporterjev) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Sočasna uporaba je kontraindicirana. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg enkrat na dan je bil uporabljen z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem z ali brez dasabuvirja. Učinek na zdravila z direktnim delovanjem na viruse in lopinavir je bil podoben kot pri uporabi lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg 2x dnevno (glejte poglavje 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg enkrat na dan) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x dnevno	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-krat C _{max} : ↑ 4,76-krat C _{trough} : ↑ 12,33-krat (zavrtje CYP3A/efluksnih transporterjev) Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	Serumske koncentracije sofosbuvirja, velpatasvirja in voksilaprevirja se lahko zvišajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B1/3 z lopinavirjem/ritonavirjem. Vseeno pa je klinično pomembno le povečanje izpostavljenosti voksilaprevirju.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ni priporočljiva.
<i>Zaviralci proteaze HCV</i>		
Simeprevir 200 mg/dan (ritonavir 100 mg dvakrat na dan)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-krat C _{max} : ↑ 4,7-krat C _{min} : ↑ 14,4-krat	Sočasna uporaba zdravila Kaletra in simeprevirja ni priporočljiva.

<i>Zeliščna zdravila</i>		
Šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z zeliščnim pripravkom šentjanževko se koncentracija lahko zniža.	Zeliščnih pripravkov s šentjanževko se ne sme kombinirati z lopinavirjem in ritonavirjem. Če bolnik že jemlje šentjanževko, jo mora nehati jemati in kontrolirati mu je treba raven virusov, če je mogoče. Koncentraciji lopinavirja in ritonavirja se lahko po prekinitvi jemanja šentjanževke zvišata. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka zdravila Kaletra. Indukcijski učinek lahko traja še vsaj 2 tedna po prenehanju zdravljenja s šentjanževko (glejte poglavje 4.3). Zato je zdravilo Kaletra mogoče varno začeti uporabljati 2 tedna po prenehanju jemanja šentjanževke.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko zviša.	Dokler se koncentracija teh zdravil v plazmi ne stabilizira, je priporočljivo pogosteje kontrolirati terapevtsko koncentracijo.
<i>Zdravila za zniževanje lipidov</i>		
Lovastatin in simvastatin	Lovastatin, simvastatin: izrazito zvišanje koncentracij v plazmi zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Ker lahko večje koncentracije zaviralcev reduktaze HMG-CoA povzročijo miopatijo, vključno z rabdomiolizo, je uporaba teh zdravil hkrati z zdravilom Kaletra kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov</i>		
Lomitapid	Zaviralci CYP3A4 povečajo izpostavljenost lomitapida, v primeru močnih zaviralcev se izpostavljenost poveča za približno 27-krat. Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lomitapida.	Sočasna uporaba zdravila Kaletra z lomitapidom je kontraindicirana (glejte informacije o predpisovanju za lomitapid) (glejte poglavje 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-krat C _{max} : ↑ 4,7-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Uporaba zdravila Kaletra v kombinaciji z atorvastatinom ni priporočljiva. Če je uporaba atorvastatina res potrebna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in potrebno je natančno varnostno spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Rosuvastatin, 20 mg enkrat na dan	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-krat C _{max} : ↑ 5-krat Ker se rosuvastatin slabo presnavlja s CYP3A4, so opazali zvišanje koncentracije v plazmi. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je morda posledica zavrtja transportnih beljakovin.	Potrebna je previdnost in med sočasno uporabo zdravila Kaletra in rosuvastatina pride v poštev uporaba manjših odmerkov (glejte poglavje 4.4).
Fluvastatin ali pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: klinično pomembnih medsebojnih delovanj ni pričakovati. Presnova pravastatina ne poteka s CYP450. Presnova fluvastatina delno poteka s CYP2C9.	Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfin, 16 mg enkrat na dan	Buprenorfin: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Metadon	Metadon: ↓	Priporočljivo je kontrolirati koncentracijo metadona v plazmi.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	Med sočasno uporabo zdravila Kaletra s kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol (ne glede na formulacijo kontraceptiva, npr. peroralni ali obliž), je treba uporabiti dodatne načine kontracepcijske zaščite.
<i>Zdravila za pomoč pri opuščanju kajenja</i>		
Bupropion	Bupropion in njegov aktivni presnovek hidroksibupropion: AUC in C _{max} ↓ ~50 % To je morda posledica indukcije presnove bupropiona.	Če se sočasni uporabi zdravila Kaletra in bupropiona ni mogoče izogniti, je treba med hkratno uporabo teh zdravil natančno klinično spremljati učinkovitost bupropiona; priporočenega odmerka se kljub opaženi indukciji ne sme preseči.
<i>Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni</i>		
Levotiroksin	V obdobju trženja so poročali o primerih, ki kažejo na potencialno interakcijo med zdravili, ki vsebujejo ritonavir in levotiroksin.	Pri bolnikih, ki se zdravijo z levotiroksinom, je treba spremljati ščitnico stimulirajoči hormon (TSH) vsaj prvi mesec po začetku in/ali koncu zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem.

<i>Vazodilatacijska zdravila</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Koncentracija lopinavirja/ritonavirja v plazmi se lahko zniža zaradi indukcije CYP3A4 z bosentanom. Bosentan: AUC: ↑ 5-krat C _{max} : ↑ 6-krat <u>Uvodoma</u> C _{min} bosentana: ↑ <u>za približno</u> 48-krat. Zaradi zavrtja CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirjem.	Pri uporabi zdravila Kaletra z bosentanom je potrebna previdnost. Če je zdravilo Kaletra uporabljeno sočasno z <u>bosentanom</u> , je treba učinkovitost zdravljenja HIV kontrolirati, bolnike pa skrbno opazovati glede toksičnosti bosentana, zlasti prvi teden sočasne uporabe.
Riociguat	Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem se lahko koncentracija v plazmi zviša.	Sočasna uporaba riociguata z zdravilom Kaletra ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za riociguat).
<i>Druga zdravila</i>		
Na temelju znanih presnovnih značilnosti ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravila Kaletra in dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ali flukonazola.		

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V splošnem je pri odločanju uporabe protiretrovirusnega zdravila za zdravljenje infekcije z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa virusa HIV na novorojenčka potrebno upoštevati tako podatke na živalih kot klinične izkušnje pri nosečnicah, da se oceni varnost za fetus.

Lopinavir/ritonavir sta bila ocenjena pri preko 3000 ženskah med nosečnostjo, vključno s preko 1000 ženskami v prvem trimesečju nosečnosti.

V nadzoru v obdobju trženja s pomočjo Protiretrovirusnega nosečnostnega registra, ki je vzpostavljen od januarja 1989, niso poročali o povečanem tveganju prirojenih napak med 1000 ženskami, ki so bile izpostavljene v prvem trimesečju. Pojavnost prirojenih napak po izpostavljenosti lopinavirju v kateremkoli trimesečju je primerljiva s pojavnostjo, opaženo v splošni populaciji. V skupni etiologiji niso opazili vzorca prirojenih napak. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi omenjenih podatkov je tveganje za pojav anomalij pri ljudeh malo verjetno. Lopinavir se lahko uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno.

Dojenje

Študije pri podganah so pokazale, da se lopinavir izloča v mleku. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materinem mleku tudi pri ljudeh. Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost. Ni razpoložljivih podatkov o vplivu lopinavirja/ritonavirja na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Bolnikom morate povedati, da so poročali o navzeji med zdravljenjem z zdravilom Kaletra (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Kaletra so raziskali pri več kot 2600 bolnikih v kliničnih preskušanjih II. do IV. faze, v katerih jih je preko 700 prejelo odmerek 800/200 mg (6 kapsul ali 4 tablete) enkrat dnevno. V nekaterih študijah so skupaj z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) uporabili zdravilo Kaletra v kombinaciji z efavirenzem ali nevirapinom.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zdravilom Kaletra, v kliničnih študijah, so bili driska, slabost, bruhanje, hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija. Tveganje za diarejo je lahko višje pri odmerjanju zdravila Kaletra enkrat na dan. Driska, slabost in bruhanje se lahko pojavijo v začetku zdravljenja, medtem ko se hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija lahko pojavita kasneje. Hudi neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem, so vodili do predčasne prekinitve terapije pri 7 % bolnikov v študijah II.-IV. faze.

Omeniti je treba, da so opisani primeri pankreatitisa pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kaletra, vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija. Poleg tega so med zdravljenjem z zdravilom Kaletra opisani redki primeri podaljšanja intervala PR (glejte poglavje 4.4).

b. Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki v kliničnih študijah in iz obdobja trženja zdravila pri odraslih in pediatričnih bolnikih:

Opisani so bili naslednji neželeni dogodki. Kategorija pogostnosti vključuje vse zmerne do hude neželene učinke, o katerih so poročali, ne glede na individualno oceno vzroka. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki v kliničnih študijah in iz obdobja trženja zdravila pri odraslih bolnikih		
Organski sistem	Pogostnost	Neželen učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
	pogosti	okužbe spodnjih dihal, kožne okužbe vključno s celulitisom, folikulitisom in furunkli
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, levkopenija, nevtropenija in limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost vključno z urtikarijo in angioedemom
	občasni	vnetni sindrom imunske rekonstitucije
Bolezni endokrinega sistema	občasni	hipogonadizem
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	motnje glukoze v krvi vključno s sladkorno boleznijo, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, znižanje telesne mase, zmanjšan apetit
	občasni	zvišanje telesne mase, zvečan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost
	občasni	nenormalne sanje, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol (vključno z migreno), nevropatija (vključno s periferno nevropatijo), omotica, nespečnost
	občasni	možgansko-žilni dogodki, konvulzije, disgevizija, agevizija, tremor
Očesne bolezni	občasni	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, vertigo
Srčne bolezni	občasni	ateroskleroza kot je miokardni infarkt, atrioventrikularni blok, motnje delovanja trikuspidalne zaklopke
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
	občasni	globoka venska tromboza
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, slabost

	pogosti	pankreatitis ¹ , bruhanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gastroenteritis in kolitis, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, napihnjenost trebuha, dispepsija, hemoroidi, flatulenca
	občasni	gastrointestinalna hemoragija, vključno z razjedami v prebavilih, duodenitis, gastritis in rektalna hemoragija, stomatitis in razjede v ustih, fekalna inkontinenca, zaprtje, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatitis, vključno s povišanjem AST, ALT in GGT
	občasni	zlatenica, hepatična steatoza, hepatomegalija, holangitis, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj vključno z makropapularnim izpuščajem, dermatitis/izpuščaj vključno z ekcemom in seboroičnim dermatitisom, nočno potenje, pruritus
	občasni	alopecija, kapilaritis, vaskulitis
	redki	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija, mišično-skeletne bolečine vključno z artralgijo in bolečinami v hrbtu, bolezni mišic kot je šibkost in krči
	občasni	rabdomioliza, osteonekroza
Bolezni sečil	občasni	zmanjšan očistek kreatinina, nefritis, hematurija
	neznana pogostnost	nefrolitiza
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija, menstrualne motnje - amenoreja, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	slabo počutje vključno z astenijo

¹glejte poglavje 4.4: pankreatitis in lipidi

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno uporabljen flutikazon propionat, so poročali o Cushingovem sindromu; ta se lahko pojavi tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo preko poti P450 3A, npr. budenozid (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Med uporabo zaviralcev proteaz so, zlasti v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, poročali o zvišanju kreatin fosfokinaze (CPK), mialgiji, miozitisu in, redko, rabdomiolizi.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

d. Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 2 leti in več, je varnostni profil podoben kot pri odraslih (glejte preglednico v razdelku b).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V*](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila Kaletra pri ljudeh so doslej omejene.

Med neželenimi kliničnimi znaki pri psih so bili slinjenje, emeza in driska oz. nenormalno blato. Med znaki toksičnosti pri miših, podganah ali psih so bili zmanjšana aktivnost, ataksija, huda shujšanost, dehidracija in tremor.

Za preveliko odmerjanje zdravila Kaletra ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Kaletra mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno z nadziranjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Če je indicirano, je odstranitev neabsorbirane učinkovine mogoče doseči z bruhanjem ali izpiranjem želodca. Kot pomoč za odstranitev neabsorbirane učinkovine se lahko uporabi tudi aktivno oglje. Ker je Kaletra v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa pomembno odstranila učinkovino.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusne učinkovine za sistemsko uporabo, protivirusne učinkovine za zdravljenje okužb s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR10

Mehanizem delovanja

Protivirusno delovanje zdravila Kaletra zagotavlja lopinavir. Lopinavir je zaviralec proteaz HIV-1 in HIV-2. Zavrtje proteaze HIV prepreči razcep poliproteina *gag-pol*, tako da nastane nezrel, neinfektivni virus.

Učinki na elektrokardiogram

Interval QTcF so ocenili v randomizirani, s placebom in učinkovino (moksifloksacin 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji pri 39 zdravih odraslih, ki so jim 3. dan v 12 urah naredili 10 meritev. Največja povprečna razlika (95 % zgornja meja zaupanja) QTcF v primerjavi s placebom je bila 3,6 (6,3) med uporabo lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat na dan in 13,1 (15,8) med uporabo supratrapevtskega odmerka lopinavirja/ritonavirja 800/200 mg dvakrat na dan. K podaljšanju intervala QT pripomore podaljšanje intervala QRS s 6 ms na 9,5 ms, ki ga povzročijo veliki odmerki lopinavirja/ritonavirja (800/200 mg dvakrat na dan). Med tema režimoma uporabe je bila izpostavljenost 3. dan 1,5- oz. 3-krat večja, kot je ugotovljena med uporabo priporočenih odmerkov lopinavirja/ritonavirja enkrat oz. dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Nobenemu preiskovancu se QTcF ni podaljšal za ≥ 60 msec v primerjavi z izhodiščem, dolžina intervala QTcF pa ni pri nobenem presešla potencialno klinično pomembnega praga 500 msec.

Med preiskovanci, ki so dobivali lopinavir/ritonavir, so v isti študiji 3. dan ugotovili zmerno podaljšanje intervala PR. Povprečna sprememba dolžine intervala PR v primerjavi z izhodiščem je bila med 12-urnim obdobjem po odmerku od 11,6 ms do 24,4 ms. Najdaljši interval PR je bil 286 msec, primerov srčnega bloka druge ali tretje stopnje pa ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Protivirusno delovanje *in vitro*

Protivirusno delovanje lopinavirja proti laboratorijskim in kliničnim sevom HIV so *in vitro* ocenili pri akutno okuženih limfoblastnih celičnih linijah (laboratorijski sevi) in limfocitih periferne krvi (klinični sevi). V odsotnosti človeškega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti petim različnim laboratorijskim sevom HIV-1 19 nM. V odsotnosti oz. prisotnosti 50 % človeškega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti HIV-1_{IIIB} v celicah MT4 17 nM oz. 102 nM. V odsotnosti človeškega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti več kliničnim izolatom HIV-1 6,5 nM.

Odpornost

In vitro selekcija odpornosti

Izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za lopinavir so bili izbrani *in vitro*. HIV-1 je bil pasažiran *in vitro* s samim lopinavirjem ter z lopinavirjem in ritonavirjem v koncentracijskih razmerjih, ki so predstavljala razpon koncentracijskih razmerij v plazmi, ugotovljenih med zdravljenjem z zdravilom Kaletra. Genotipska in fenotipska analiza virusov, selekcioniranih med temi prehodi, nakazuje, da prisotnost ritonavirja v teh koncentracijskih razmerjih nima merljivega vpliva na selekcijo virusov, odpornih proti lopinavirju. V celoti gledano karakterizacija fenotipske navzkrižne odpornosti med lopinavirjem in drugimi zaviralci proteaz *in vitro* nakazuje, da manjša občutljivosti za lopinavir tesno korelira z manjšo občutljivostjo za ritonavir in indinavir, ne korelira pa tesno z manjšo občutljivostjo za amprenavir, sakvinavir in nelfinavir.

Analiza odpornosti pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z protiretrovirusnimi zdravili

V kliničnih študijah z omejenim številom analiziranih izolatov niso opazili selekcije odpornosti proti lopinavirju pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, brez pomembne odpornosti proti zaviralcem proteaz ob začetku zdravljenja. Glejte podroben opis kliničnih študij.

Analiza odpornosti pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz

Selekcijo odpornosti proti lopinavirju pri bolnikih, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteaz neuspešno, so opredelili z analizo longitudinalnih izolatov 19 bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, in sicer v dveh študijah II. faze in eni študiji III. faze. Pri teh bolnikih se je po uvodnem odzivu na zdravilo Kaletra pojavila bodisi nepopolna virološka supresija ali virusni preobrat, poleg tega se je pri njih kazala naraščajoča odpornost *in vitro* med izhodiščem in preobratom (opredeljenim kot pojav novih mutacij ali 2-kratna sprememba fenotipske občutljivosti za lopinavir). Naraščajoča odpornost je bila najpogostejša pri preiskovancih, ki so imeli v izhodiščnih izolatih več mutacij, povezanih z zaviralci proteaz, toda z izhodiščno < 40 -kratno zmanjšano občutljivost za lopinavir. Najpogosteje so se pojavile mutacije V82A, I54V in M46I. Opazili so tudi mutacije L33F, I50V in V32I v kombinaciji z I47V/A. Pri 19 izolatih so ugotovili 4,3-kratno

povečanje IC₅₀ v primerjavi z izhodiščnimi izolati (od 6,2- do 43-kratno v primerjavi z divjim tipom virusa).

Genotipski korelati manjše fenotipske občutljivosti za lopinavir pri virusih, selekcioniranih z drugimi zaviralci proteaz. *In vitro* so ocenili protivirusno dejavnost lopinavirja proti 112 kliničnim izolatom, vzetih bolnikom, pri katerih zdravljenje z enim ali več zaviralci proteaz ni bilo uspešno. V tem okviru so bile z manjšo občutljivostjo za lopinavir *in vitro* povezane naslednje mutacije proteaze HIV: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V in L90M. Mediana EC₅₀ lopinavirja proti izolatom z 0–3, 4–5, 6–7 oz. 8–10 mutacijami na omenjenih aminokislinskih položajih je bila 0,8-, 2,7-, 13,5- oz. 44,0-krat večja kot EC₅₀ proti divjemu tipu HIV. Vseh 16 virusov, ki so pokazali > 20-kratno spremembo v občutljivosti, je imelo mutacije na položajih 10, 54, 63 ter dodatno 82 in/ali 84. Poleg tega so imeli mediano 3 mutacije na aminokislinskih položajih 20, 24, 46, 53, 71 in 90. Poleg zgoraj opisanih mutacij so opažali mutaciji V32I in I47A pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, ki so dobivali zdravilo Kaletra. Pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kaletra, so opažali tudi mutaciji I47A in L76V.

Zaključki o pomembnosti določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev se lahko spreminjajo z dodatnimi podatki, zato je priporočljivo, da se vedno upošteva trenutne sisteme interpretacije za analiziranje rezultatov preizkusa odpornosti.

Protivirusno delovanje zdravila Kaletra pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zaviralci proteaz neuspešno

Klinični pomen zmanjšane občutljivosti za lopinavir *in vitro* so raziskali z oceno virološkega odziva na zdravljenje z zdravilom Kaletra (upoštevaje izhodiščni virusni genotip in fenotip) pri 56 bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem z več zaviralci proteaz. EC₅₀ lopinavirja proti 56 izhodiščnim virusnim izolatom je bila od 0,6- do 96-krat večja kot EC₅₀ proti divjemu tipu HIV. Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom Kaletra, efavirenzem in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze so HIV RNA v plazmi ≤ 400 kopij/ml ugotovili pri 93 % (25/27), 73 % (11/15), in 25 % (2/8) bolnikov z < 10-krat, 10- do 40-krat oz. > 40-krat zmanjšano izhodiščno občutljivostjo za lopinavir. Poleg tega so virološki odziv opažali pri 91 % (21/23), 71 % (15/21) oz. 33 % (2/6) bolnikov z 0–5, 6–7 oz. 8–10 zgoraj omenjenimi mutacijami proteaze HIV, povezan z manjšo občutljivostjo za lopinavir *in vitro*. Ker ti bolniki predhodno niso bili izpostavljeni niti zdravilu Kaletra niti efavirenu, je del odziva mogoče pripisati protivirusni dejavnosti efavirena, zlasti pri bolnikih, ki so imeli proti lopinavirju zelo odporen virus. Študija ni obsegala kontrolnega kraka bolnikov brez zdravila Kaletra.

Navzkrižna odpornost

Dejavnost drugih zaviralcev proteaz proti izolatom, ki so razvili naraščajočo odpornost proti lopinavirju po zdravljenju z zdravilom Kaletra pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz: Obstoje navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz so analizirali v 18 izolatih s preobratom; razvoj odpornosti proti lopinavirju so ugotovili med tremi študijami zdravila Kaletra II. faze in eno študijo III. faze pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz. Srednji (mediana) kratnik IC₅₀ lopinavirja pri teh 18 izolatih v primerjavi z divjim tipom virusa je bil izhodiščno 6,9-krat in po preobratu 63-krat. Na splošno so izolati po preobratu ohranili (če je bila navzkrižna odpornost prisotna izhodiščno) ali razvili pomembno navzkrižno odpornost proti indinavirju, sakvinavirju in atazanavirju. Ugotovili so zmerno zmanjšano aktivnost amprenavirja s srednjim (mediana) povečanjem IC₅₀ od 3,7-krat izhodiščno do 8-krat z izolati po preobratu. Izolati so ohranili občutljivost za tipranavir s srednjim (mediana) povečanjem IC₅₀ v izhodiščnih izolatih za 1,9-krat in izolatih po preobratu za 1,8-krat v primerjavi z divjim tipom virusa. Za dodatne informacije o tipranavirju (vključno z genotipsko napovedjo odziva, pri zdravljenju okužbe s HIV-1, odporne proti lopinavirju) glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Aptivus.

Klinični farmakodinamični podatki

Učinke zdravila Kaletra (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili) na biološke označevalce (koncentracijo HIV RNA in število T-celic CD4 v plazmi) so raziskali v kontrolirani 48-tedenski študiji zdravila Kaletra ter v dodatnih 360-tedenskih študijah zdravila Kaletra.

Uporaba pri odraslih

Bolniki brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja

Študija M98-863 je randomizirano, dvojno slepo preskušanje s 653 bolniki, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, ki proučuje zdravilo Kaletra (400/100 mg dvakrat na dan) v primerjavi z nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan) v kombinaciji s stavudinom in lamivudinom. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 259 celic/mm³ (razpon: od 2 do 949 celic/mm³), povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi pa je bila 4,9 log₁₀ kopij/ml (razpon: od 2,6 do 6,8 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 1

Rezultati v 48. tednu: Študija M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 kopij/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kopij/ml*†	67 %	52 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	207	195

*analiza z namenom zdravljenja, pri kateri so bili bolniki z manjkajočimi podatki obravnavani kot virološki neuspeh

† p < 0,001

113 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem in 74 bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem je imelo HIV RNA nad 400 kopij/ml, medtem ko so prejeli zdravljenje od 24. tedna do 96. tedna. Od teh bi bili lahko izolati od 96 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem, in od 51 bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem, razširjeni v testiranje odpornosti. Odpornost proti nelfinavirju, definirana kot prisotnost D30N ali L90M mutacij v proteazi, je bila opažena pri 41/96 (43 %) bolnikih. Odpornost proti lopinavirju, definirana kot prisotnost katerekoli primarne mutacije ali mutacije aktivnega mesta v proteazi (glejte zgoraj), je bila opažena pri 0/51 (0 %) bolnikih. Odsotnost odpornosti proti lopinavirju je bila potrjena s fenotipskimi analizami.

Študija M05-730 je bila randomizirano, odprto multicentrično preskušanje, ki je zdravljenje z zdravilom Kaletra 800/200 mg enkrat na dan v kombinaciji s tenofovirjem DF in emtricitabinom primerjalo z zdravilom Kaletra 400/100 mg dvakrat na dan v kombinaciji s tenofovirjem DF in emtricitabinom pri 664 bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusnega zdravljenja. Glede na farmakokinetične interakcije med zdravilom Kaletra in tenofovirjem (glejte poglavje 4.5) rezultatov te študije morda ni mogoče strogo ekstrapolirati na uporabo zdravila Kaletra z drugimi osnovnimi shemami. Bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na zdravljenje z zdravilom Kaletra 800/200 mg enkrat na dan (n = 333) ali zdravilo Kaletra 400/100 mg dvakrat na dan (n = 331). Dodatna stratifikacija znotraj posamezne skupine je bila narejena v razmerju 1:1 (tablete v primerjavi z mehкими kapsulami). Bolniki so 8 tednov dobivali bodisi tablete bodisi mehke kapsule; po tem obdobju so vsi bolniki med preostalim obdobjem študije dobivali tablete enkrat na dan ali dvakrat na dan. Bolniki so dobivali emtricitabin 200 mg enkrat na dan in tenofovir DF 300 mg enkrat na dan (ekvivalentno 245 mg dizoproksiltenofovirata). Pri 95 % spodnji meji zaupanja za razliko pri deležu bolnikov, ki so se odzvali (enkrat dnevno minus dvakrat dnevno), izključujoč –12 % v 48. tednu, je bilo enkrat dnevno odmerjanje v primerjavi z dvakrat dnevnim odmerjanjem neinferiorno kot definirano po protokolu. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 39 let (razpon: od 19 do 71); 75 % je bilo belcev in 78 % je bilo moških. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 216 celic/mm³ (razpon: od 20 do 775 celic/mm³) in povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi je bila 5,0 log₁₀ kopij/ml (razpon: od 1,7 do 7,0 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 2

Virološki odziv preiskovancev v študiji po 48 in 96 tednih						
	48. teden			96. teden		
	1x na dan	2x na dan	Razlika [95 % IZ]	1x na dan	2x na dan	Razlika [95 % IZ]
NC = neuspeh	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]
Zabeleženi podatki	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]
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm³)	186	198		238	254	

V 96.tednu so bili rezultati testiranja genotipske odpornosti na voljo za 25 bolnikov v skupini, ki je jemala zdravilo 1 x dnevno in 26 bolnikov v skupini, ki je jemala zdravila 2 x dnevno in ki je imela nepopoln virološki odgovor. V skupini, ki je jemala zdravilo 1 x dnevno, ni noben bolnik pokazal odpornosti proti lopinavirju, v skupini, ki je jemala zdravilo 2 x dnevno, pa je 1 bolnik, ki je imel v začetku pomembno odpornost proti zaviralcem proteaze, pokazal dodatno odpornost proti lopinavirju med študijo.

Dolgotrajni virološki odziv na zdravilo Kaletra (v kombinaciji z nukleozidnimi/nukleotidnimi zaviralci reverzne transkriptaze) so ugotovili tudi v majhni študiji II. faze (M97-720) med 360 tedni zdravljenja. Uvodoma je zdravilo Kaletra v študiji dobivalo 100 bolnikov (51 bolnikov je dobivalo odmerek 400/100 mg dvakrat na dan, 49 bolnikov pa bodisi 200/100 mg dvakrat na dan ali 400/200 mg dvakrat na dan). Vsi bolniki so med 48. in 72. tednom prešli na odprto uporabo zdravila Kaletra v odmerku 400/100 mg dvakrat na dan. Devetintrideset bolnikov (39 %) je prenehalo s študijo, vključno s 16 (16 %) prenehanji zaradi neželenih dogodkov, eden izmed teh je bil povezan s smrtjo. Študijo je dokončalo 61 bolnikov (35 bolnikov je ves čas študije dobivalo priporočeni odmerek 400/100 mg dvakrat na dan).

Preglednica 3

Rezultati v 360.tednu: Študija M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kopij/ml	61 %
HIV RNA < 50 kopij/ml	59 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	501

Med 360 tedni zdravljenja je bila genotipska analiza virusnih izolatov uspešno izvedena pri 19 od 28 bolnikih s potrjenim HIV RNA nad 400 kopij/ml in ni pokazala nobenih primarnih mutacij ali mutacij aktivnega mesta v proteazi (aminokislina na položajih 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 in 90) ali fenotipske odpornosti proti zaviralcem proteaze.

Bolniki s predhodnim protiretrovirusnim zdravljenjem

M06-802 je bila randomizirana, odprta študija, ki je primerjala varnost, prenašanje in protivirusno delovanje tablet lopinavirja/ritonavirja enkrat in dvakrat na dan pri 599 preiskovancih z ugotovljivim virusnim bremenom med njihovim trenutnim protivirusnim zdravljenjem. Bolniki pred tem niso bili zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem. V razmerju 1:1 so jih randomizirali na zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem 800/200 mg enkrat na dan ($n = 300$) ali lopinavirjem/ritonavirjem 400/100 mg dvakrat na dan ($n = 299$). Bolniki so dobivali vsaj dva zaviralca nukleozidne/nukleotidne reverzne transkriptaze, ki ju je izbral raziskovalec. Vključena populacija je bila že zmerno zdravljena z zaviralci proteaz: več kot polovica bolnikov ni še nikoli prej dobivalo zaviralce proteaz in približno 80 % bolnikov je imelo virusni sev z manj kot tremi mutacijami, povezanimi z zaviralci proteaz. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 41 let (razpon: od 21 do 73); 51 % je bilo belcev in 66 % je bilo moških. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 254 celic/mm³ (razpon: od 4 do 952 celic/mm³) in povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,3 log₁₀ kopij/ml (razpon: od 1,7 do 6,6 log₁₀ kopij/ml). Približno 85 % bolnikov je imelo virusno breme < 100.000 kopij/ml.

Preglednica 4

Virološki odziv preiskovancev v študiji 48. teden študije 802			
	Enkrat na dan	Dvakrat na dan	Razlika [95 % IZ]
NC = neuspeh	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %, 11,1 %]
Ugotovljeni podatki	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %, 11,9 %]
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm³)	135	122	

V 48. tednu so bili na voljo rezultati testiranja genotipske odpornosti za 75 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 1 x dnevno, in za 75 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 2 x dnevno in ki je imela nepopoln virološki odgovor. V skupini, ki je prejela zdravilo 1 x dnevno, je 6/75 (8 %) bolnikov pokazalo nove primarne mutacije proteaznih zaviralcev (kodoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), kot tudi 12/77 (16 %) bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 2 x dnevno.

Pediatrična uporaba

M98-940 je odprta študija tekočega pripravka zdravila Kaletra pri 100 pediatričnih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (44 %) in pri pediatričnih bolnikih, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (56 %). Bolniki še niso bili zdravljeni z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze. Bolnike so randomizirali bodisi na 230 mg lopinavirja/57,5 mg ritonavirja na m² ali 300 mg lopinavirja/75 mg ritonavirja na m². Bolniki, ki še niso bili zdravljeni, so dobili tudi nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze. Bolniki, ki so že bili zdravljeni, so dobili nevirapin ter do dva nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze. Varnost, učinkovitost in farmakokinetične profile obeh odmernih shem so pri vsakem bolniku ocenili po 3 tednih zdravljenja. Potem so vsi bolniki nadaljevali z odmerkom 300/75 mg na m². Povprečna starost bolnikov je bila 5 let (razpon: od 6 mesecev do 12 let); 14 bolnikov je bilo mlajših od 2 let in 6 jih je bilo starih eno leto ali manj. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 838 celic/mm³, povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi pa 4,7 log₁₀ kopij/ml.

Rezultati v 48. tednu: Študija M98-940		
	Bolniki, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (N=44)	Bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (N=56)
HIV RNA < 400 kopij/ml *	84 %	75 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektivna, multicentrična, randomizirana, odprta študija, ki je ocenila farmakokinetični profil, učinkovitost in varnost odmerjanja dvakrat na dan napram enkrat na dan za kombinacijo lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablete; odmerjane glede na maso kot del kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (cART - combination antiretroviral therapy) pri virološko suprimiranih otrocih, okuženih s HIV-1 (n=173). Otroci so bili primerni, če so bili stari <18 let, so tehtali ≥ 15 kg, so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, ki je vključevalo lopinavir/ritonavir, so imeli HIV-1 ribonukleinske kisline (RNA) <50 kopij/ml najmanj 24 tednov in so bili zmožni pogoltniti tablete. V 48. tednu sta bili učinkovitost in varnost odmerjanja dvakrat na dan v pediatrični populaciji (n=87), ki je prejela lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablete skladni z ugotovitvami o učinkovitosti in varnosti pri predhodnih študijah pri odraslih in otrocih, kjer so uporabljali kombinacijo lopinavir/ritonavir dvakrat na dan. Odstotek bolnikov s potrjenim virusnim preobratom >50 kopij/ml v obdobju 48 tednov spremljanja je bil večji pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli lopinavir/ritonavir tablete enkrat na dan (12 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli odmerek dvakrat na dan (8 %, P=0,19), zlasti zaradi manjšega sodelovanja bolnikov v skupini, ki je prejela odmerek enkrat na dan. Podatki o učinkovitosti, ki kažejo v prid odmerjanju dvakrat na dan, so še dodatno podprti z razliko v farmakokinetičnih parametrih, ki signifikantno podpirajo režim jemanja dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti lopinavirja, uporabljenega hkrati z ritonavirjem, so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV; med skupinama niso opazili bistvenih razlik. Lopinavir se v bistvu popolnoma presnovi s CYP3A. Ritonavir zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Po podatkih iz več študij je bila med uporabo zdravila Kaletra 400/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, okuženih s HIV, povprečna plazemska koncentracija lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja od 15- do 20-krat večja kot koncentracija ritonavirja. Koncentracija ritonavirja v plazmi je bila manj kot 7 % tiste, ki je dosežena po odmerjanju ritonavirja 600 mg dvakrat na dan. Protivirusna EC₅₀ lopinavirja *in vitro* je približno 10-krat manjša kot ritonavirja. Protivirusno delovanje zdravila Kaletra je torej posledica lopinavirja.

Absorpcija

Večkratno odmerjanje 400/100 mg zdravila Kaletra dvakrat na dan 2 tedna in brez omejevanja obrokov je povzročilo povprečno največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) \pm SD lopinavirja 12,3 \pm 5,4 μ g/ml, in sicer približno 4 ure po uporabi. Povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pred jutranjim odmerkom je bila 8,1 \pm 5,7 μ g/ml. AUC lopinavirja med 12-urnim odmernim intervalom je bila v povprečju 113,2 \pm 60,5 μ g•h/ml. Absolutna biološka uporabnost lopinavirja, koformuliranega z ritonavirjem, pri ljudeh ni ugotovljena.

Učinek hrane na peroralno absorpcijo

Uporabe posamičnega odmerka 400/100 mg tablet zdravila Kaletra na poln želodec (z mastnim obrokom, 872 kcal, 56 % iz maščob) v primerjavi z uporabo na tešče ni spremljala pomembna sprememba C_{max} in AUC_{inf}. Tablete zdravila Kaletra lahko torej bolnik vzame s hrano ali brez nje. Prav tako je bila farmakokinetična variabilnost med uporabo tablet zdravila Kaletra ne glede na vrsto obroka hrane manjša kot med uporabo mehkih kapsul zdravila Kaletra.

Porazdelitev

V stanju dinamičnega ravnovesja je lopinavir približno 98- do 99-odstotno vezan na serumske beljakovine. Lopinavir se veže na alfa-1-kisli glikoprotein (AKG) in na albumin, vendar ima večjo afiniteto za AKG. V stanju dinamičnega ravnovesja ostaja vezava lopinavirja na beljakovine v območju opazovanih koncentracij po 400/100 mg zdravila Kaletra dvakrat na dan stalna ter je pri zdravih prostovoljcih in pri HIV-pozitivnih bolnikih podobna.

Biotransformacija

Poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* kažejo, da je presnova lopinavirja predvsem oksidacijska. Lopinavir se izdatno presnavlja s sistemom jetrnega citokroma P450, skoraj izključno z izoencimom CYP3A. Ritonavir je močan zaviralec CYP3A, zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Študija s ^{14}C -lopinavirjem pri ljudeh je pokazala, da gre 89 % radioaktivnosti v plazmi po enkratnem odmerku 400/100 mg zdravila Kaletra na račun matične učinkovine. Pri ljudeh je identificiranih vsaj 13 oksidativnih presnovkov lopinavirja. Glavna presnovka s protivirusnim delovanjem sta epimerni par 4-okso- in 4-hidroksimetabolita, vendar pomenita le neznamenit delež skupne radioaktivnosti v plazmi. Ritonavir dokazano inducira presnovne encime; posledica je indukcija njegove lastne presnove, verjetno pa tudi indukcija presnove lopinavirja. Predodmerna koncentracija lopinavirja med večkratnim odmerjanjem s časom upada in se stabilizira po približno 10 dneh do 2 tednih.

Izločanje

Po odmerku 400/100 mg ^{14}C -lopinavirja/ritonavirja se v urinu izloči približno $10,4 \pm 2,3$ % uporabljenega odmerka ^{14}C -lopinavirja in v blatu $82,6 \pm 2,5$ %. Nespremenjeni lopinavir predstavlja v urinu približno 2,2 %, v blatu pa približno 19,8 % uporabljenega odmerka. Po večkratnem odmerjanju se manj kot 3 % odmerka lopinavirja izloči nespremenjenega v urinu. Efektivni (od vrha do dna) razpolovni čas lopinavirja v 12-urnem odmernem intervalu je bil v povprečju od 5 do 6 ur, navidezni peroralni očistek (CL/F) lopinavirja pa je 6 do 7 l/h.

Odmerjanje enkrat na dan: Farmakokinetiko zdravila Kaletra enkrat na dan so ocenili pri preiskovancih, okuženih s HIV, ki še niso dobivali protiretrovirusnega zdravljenja. Zdravilo Kaletra 800/200 mg so uporabljali v kombinaciji z emtricitabinom 200 mg in tenofovirjem DF 300 mg kot del sheme enkrat na dan. Večkratno odmerjanje 800/200 mg zdravila Kaletra enkrat na dan 2 tedna in brez omejevanja obrokov (n = 16) je povzročilo povprečno največjo koncentracijo (C_{\max}) lopinavirja v plazmi \pm SD $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, in sicer približno 6 ur po uporabi. Povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pred jutranjim odmerkom je bila $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. AUC lopinavirja med 24-urnim odmernim intervalom je bila v povprečju $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

V primerjavi s shemo dvakrat na dan je bilo odmerjanje enkrat na dan povezano z zmanjšanjem vrednosti $C_{\min}/C_{\text{trough}}$ za približno 50 %.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

Farmakokinetični podatki pri otrocih do 2. leta starosti so omejeni. Farmakokinetika zdravila Kaletra 100/25 mg tablete dvakrat na dan z odmerjanjem glede na telesno maso brez nevirapina so raziskali pri skupaj 53 pediatričnih bolnikih. Povprečne AUC, C_{\max} in $C_{12} \pm$ standardne deviacije v stanju dinamičnega ravnovesja lopinavirja so bile $112,5 \pm 37,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $12,4 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ in $5,71 \pm 2,99$ $\mu\text{g/ml}$. Dvakrat dnevno odmerjanje glede na telesno maso brez nevirapina je v plazmi zagotovilo koncentracijo lopinavirja, podobno tisti pri odraslih bolnikih, ki so dobivali zdravilo po shemi 400/100 mg dvakrat na dan brez nevirapina.

Spol, rasa in starost

Farmakokinetika zdravila Kaletra pri starejših ljudeh ni raziskana. Pri odraslih bolnikih niso opazili starostjo ali spolom povezanih farmakokinetičnih razlik. Prav tako niso ugotovili farmakokinetičnih razlik zaradi rase.

Nosečnost in poporodno obdobje

V odprti farmakokinetični študiji je 12 nosečnic, okuženih s HIV, z gestacijsko dobo manj kot 20 tednov in na kombinirani protivirusni terapiji, na začetku dobivalo lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (dve 200/50 mg tableti) dvakrat dnevno do gestacijske dobe 30 tednov. Pri gestacijski dobi 30 tednov je bil odmerek povečan na 500/125 mg (dve 200/50 mg tableti plus eno 100/25 mg tableto) dvakrat dnevno, do 2 tednov po porodu. Plazemske koncentracije lopinavirja so bile izmerjene v štirih 12-urih obdobjih med drugim trimesečjem (20 – 24 tednov gestacijske dobe), tretjim trimesečjem pred povečanjem odmerka (30 tednov gestacijske dobe), tretjim trimesečjem po povečanju odmerka (32 tednov gestacijske dobe) in pri 8 tednih po porodu. Povečanje odmerka ni povzročilo pomembnega zvišanja plazemske koncentracije lopinavirja.

V drugi odprti farmakokinetični študiji je 19 nosečnic, okuženih s HIV, prejemale lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat dnevno kot del kombinirane protivirusne terapije med nosečnostjo, z začetkom že pred oploditvijo. Za farmakokinetične analize plazemske koncentracije celokupnega in nevezanega lopinavirja so zbirali serijo krvnih vzorcev pred odmerki in v intervalih po preteku 12 ur v drugem in tretjem trimesečju, ob porodu in 4-6 tednov po porodu (pri ženskah, ki so nadaljevanje z zdravljenjem po porodu).

Farmakokinetični podatki pri nosečnicah, okuženih s HIV-1, ki so prejemale lopinavir/ritonavir tablete 400/100 mg tablete dvakrat dnevno, so prikazani v Preglednici 6 (glejte poglavje 4.2).

Preglednica 6

Srednji (%CV) farmakokinetični parametri v stanju ravnovesja za lopinavir pri nosečnicah, okuženih s HIV			
Farmakokinetični parameter	2. trimesečje n = 17*	3. trimesečje n = 23	Poporodno obdobje n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{pred odmerkom} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 za C _{max}			
** n = 16 za C _{pred odmerkom}			

Ledvična insuficienca

Farmakokinetika zdravila Kaletra pri bolnikih z ledvično insuficienco ni raziskana. A ker je ledvični očistek lopinavirja zanemarljiv, pri bolnikih z ledvično insuficienco ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očistka.

Jetrna insuficienca

Farmakokinetične parametre lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri s HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so primerjali s tistimi pri s HIV okuženih bolnikih z normalno jetrno funkcijo v študiji z večkratnimi odmerki lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat dnevno. Opazili so omejeno zvišanje koncentracij lopinavirja za približno 30 %, kar ni pričakovati, da bi bilo klinično pomembno (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri glodalcih in psih so pokazale, da so glavni ciljni organi jetra, ledvice, ščitnica, vranica in krožeče rdeče krvne celice. Spremembe na jetrih so pokazale celično nabreklost s fokalno degeneracijo. Čeprav je bila izpostavljenost, ki je izzvala te spremembe, primerljiva klinični izpostavljenosti pri ljudeh ali manjša od nje, so odmerki pri živalih več kot 6-krat presegali priporočeni klinični odmerek. Blaga degeneracija ledvičnih tubulov je bila omejena na miši, izpostavljene najmanj dvakratni priporočeni ekspoziciji pri ljudeh; pri podganah in psih ledvice niso bile prizadete. Znižanje tiroksina v serumu je pri podganah povzročilo zvečano sproščanje TSH in

posledično hipertrofijo folikelskih celic v ščitnici. Te spremembe so bile po odtegnitvi učinkovine reverzibilne, pri miših in psih pa jih ni bilo. Pri podganah so opazali Coombs-negativno anizocitozo in poikilocitozo, pri miših in psih pa ne. Zvečanje vranice in histiocitozo so zabeležili pri podganah, pri drugih vrstah pa ne. Holesterol v serumu se je zvišal pri glodalcih, ne pa pri psih, medtem ko so se trigliceridi zvišali samo pri miših.

Med študijami *in vitro* so največje preizkušene koncentracije lopinavirja/ritonavirja zavrle klonirane človeške srčne kanale za kalij (HERG) za 30 %; izpostavljenost ustreza izpostavljenosti lopinavirju ob 7-kratni celotni ravni in 15-kratni prosti plazemski ravni, doseženi pri ljudeh z največjim priporočenim terapevtskim odmerkom. Nasprotno pa podobne koncentracije lopinavirja/ritonavirja niso upočasnile repolarizacije v Purkinjejevih vlaknih srca psov. Manjše koncentracije lopinavirja/ritonavirja niso pomembno zavrle kalijevega toka (HERG). Raziskave porazdelitve v tkiva, opravljene na podganah, niso nakazale pomembnega kardialnega zadrževanja učinkovine; 72-urna AUC v srcu je bila približno 50 % AUC, izmerjene v plazmi. Zato je smiselno pričakovati, da koncentracija lopinavirja v srcu ni pomembno večja od koncentracije v plazmi.

Pri psih so na elektrokardiogramu opazili izrazite zobce U v povezavi s podaljšanim intervalom PR in bradikardijo. Domnevno so vzrok tega elektrolitske motnje.

Klinični pomen teh predkliničnih podatkov ni znan, vendar kardialnih učinkov tega zdravila pri človeku ni mogoče izključiti (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Med uporabo odmerkov, toksičnih za mater, so pri podganah opazili embriofetotoksičnost (izgubo brejosti, manjšo viabilnost plodov, manjšo telesno maso plodov, pogostejše skeletne spremembe) in postnatalno razvojno toksičnost (manjše preživetje mladičev). Sistemska izpostavljenost lopinavirju/ritonavirju je bila ob maternalnih in razvojno toksičnih odmerkih manjša, kot je predvidena terapevtska izpostavljenost pri človeku.

Dolgotrajne študije lopinavirja/ritonavirja pri miših so pokazale negenotoksično, mitogeno indukcijo jetrnih tumorjev, za katero na splošno velja, da je malo pomembna za tveganje pri človeku. Raziskave kancerogenosti pri podganah niso pokazale tumorigenosti. Mutagenost lopinavirja/ritonavirja so preizkusili s skupino preskusov *in vitro* in *in vivo*, med drugim z Amesovim preskusom bakterijske reverzne mutacije, mišjim limfomskim preskusom, mikronukleusnim testom pri miših in preskusi kromosomskih aberacij v človeških limfocitih; nobeden ni pokazal, da bi bila kombinacija mutagena ali klastogena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina tablete:

kopovidon
sorbitan lavrat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid
smukec
makrogol 3350 (polietilenglikol 3350)
rdeči železov oksid E172

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE), zaprte s propilensko zaporko.
Plastenka vsebuje 60 filmsko obloženih tablet.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/172/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20. marec 2001
Datum zadnjega podaljšanja: 20. marec 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobnejše informacije o zdravilu so na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Kaletra peroralna raztopina:

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

Kaletra 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete in Kaletra 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemčija

Kaletra 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete:

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Peroralna raztopina - škatla, ki vsebuje 300 ml (5 plastenkov po 60 ml) peroralne raztopine

1. IME ZDRAVILA

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml peroralna raztopina
(lopinavir + ritonavir)
Za odrasle in otroke, ki tehtajo več kot 15 kg.

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje: 80 mg lopinavirja in 20 mg ritonavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje: alkohol, visokofruktozni koruzni sirup, propilenglikol, glicerol, makrogolglicerol 40 hidrogenirano ricinusovo olje, kalij (kot kalijev acesulfamat).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

300 ml (5 plastenkov po 60 ml) peroralne raztopine s petimi 5 ml brizgami za peroralno dajanje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Za volumne, večje od 2 ml.
Za pripravo odmerka uporabite 5-ml brizgo za peroralno dajanje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/172/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Peroralna raztopina - škatla, ki vsebuje 120 ml (2 platenki po 60 ml) peroralne raztopine

1. IME ZDRAVILA

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml peroralna raztopina
(lopinavir + ritonavir)
Za otroke, starejše od 2 tednov, ki tehtajo do 15 kg.

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje: 80 mg lopinavirja in 20 mg ritonavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje: alkohol, visokofruktozni koruzni sirup, propilenglikol, glicerol, makrogolglicerol 40 hidrogenirano ricinusovo olje, kalij (kot kalijev acesulfamat).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 ml (2 platenki po 60 ml) peroralne raztopine z dvema 2 ml brizgama za peroralno dajanje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Za volumne do 2 ml.
Za pripravo odmerka uporabite 2 ml brizgo za peroralno dajanje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/172/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**Peroralna raztopina - nalepka na platenki****1. IME ZDRAVILA**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml peroralna raztopina
(lopinavir + ritonavir)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 80 mg lopinavirja in 20 mg ritonavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje: alkohol (42 % v/v, glejte navodilo za uporabo), visokofruktozni koruzni sirup, propilenglikol, glicerol, makrogolglicerol 40 hidrogenirano ricinusovo olje, kalij (kot kalijev acesulfamat).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 ml peroralne raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Nujno odlepiti.
Prepričajte se, da imate pravo brizgo za odmere.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjevanje med uporabo: Če zdravila ne hranite v hladilniku, ga shranjujte na temperaturi do 25 °C, vso neporabljeno količino pa zavrzite po 42 dneh (6 tednih). Na ovojnino je priporočljivo zapisati datum, ko ste zdravilo vzeli iz hladilnika.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (logotip)

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**200 mg/50 mg tablete - škatla z 1 plastenko****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, koformuliranega s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/172/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaletra 200 mg/50 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

200 mg/50 mg tablete - škatla multipakiranja, ki vsebuje 360 (3 plastenke po 120) filmsko obloženih tablet – vključno z modrim okencem

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, koformuliranega s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Multipakiranje: 360 (3 plastenke po 120) filmsko-obloženih tablet
3-mesečno pakiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/172/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaletra 200 mg/50 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**200 mg/50 mg tablete - nalepka na plastenki****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, koformuliranega s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z multipakiranjem po 120 tablet (3 škatle s 40 filmsko obloženimi tabletami) – vključno z modrim okencem
Škatla s 120 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, koformuliranega s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Multipakiranje: 120 (3 pakiranja s 40) filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/172/005 – multipakiranje: 120 (3 škatle po 40) filmsko obloženih tablet
EU/1/01/172/008 – škatla s 120 filmsko obloženimi tabletami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaletra 200 mg/50 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI ŠKATLI

Vmesna škatla v multipakiranju s 120 (3 pakiranja s 40) 200mg/50mg filmsko obloženimi tabletami – brez modrega okenca

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, koformuliranega s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

40 filmsko obloženih tablet. Sestavni del multipakiranja, se ne prodaja ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/172/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaletra 200 mg/50 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

200 mg/50 mg tablete - pretisni omot z 8 filmsko obloženimi tabletami ali pretisni omot z 12 filmsko obloženimi tabletami

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

100 mg/25 mg tablete - škatla z 1 plastenko

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lopinavirja, koformuliranega s 25 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/172/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaletra 100 mg/25 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**100 mg/25 mg tablete – nalepka na plastenki****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lopinavirja, koformuliranega s 25 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/172/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml peroralna raztopina lopinavir + ritonavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Kaletra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Kaletra
3. Kako jemati zdravilo Kaletra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kaletra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kaletra in za kaj ga uporabljamo

- Zdravnik vam je predpisal zdravilo Kaletra za obvladovanje okužbe z virusom humane imunopomanjkljivosti (HIV). Zdravilo Kaletra to doseže tako, da upočasni širjenje okužbe v telesu.
- Zdravilo Kaletra ne ozdravi okužbe s HIV ali AIDS-a.
- Zdravilo Kaletra se uporablja pri otrocih, starih 14 dni ali več, mladostnikih in odraslih, okuženih s HIV, virusom, ki povzroča AIDS.
- Zdravilo Kaletra vsebuje učinkovini lopinavir in ritonavir. Zdravilo Kaletra je protivirusno zdravilo. Spada v skupino, ki jo imenujemo zaviralci proteaz.
- Zdravilo Kaletra se uporablja v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. Vaš zdravnik se bo pogovoril z vami in bo presodil, katera zdravila so za vas najprimernejša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Kaletra

Ne jemljite zdravila Kaletra,

- če ste alergični na lopinavir, ritonavir ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z jetri.

Ne jemljite zdravila Kaletra, če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:

- astemizol ali terfenadin (pogosto se uporabljata za zdravljenje simptomov alergije – ti zdravili sta lahko na voljo brez recepta);
- peroralni (zaužiti) midazolam, triazolam (uporabljata se za lajšanje tesnobe in/ali težav s spanjem);
- pimozid (uporablja se za zdravljenje shizofrenije);
- kvetiapin (uporablja se za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresivne motnje);
- lurasidon (uporablja se za zdravljenje depresije);
- ranolazin (uporablja se za zdravljenje kronične bolečine v prsnem košu [angina pectoris]);
- cisaprid (uporablja se za lajšanje določenih težav z želodcem);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (uporabljajo se za zdravljenje glavobolov);

- amjodaron, dronedaron (uporablja se za zdravljenje motenj srčnega ritma);
- lovastatin, simvastatin (uporabljata se za zniževanje ravni holesterola v krvi);
- lomitapid (uporablja se za zniževanje ravni holesterola v krvi);
- alfuzosin (uporablja se pri moških za zdravljenje simptomov povečane prostate (benigne hiperplazije prostate (BHP)));
- fusidna kislina (uporablja se za zdravljenje kožnih okužb, ki jih povzročajo bakterije *Staphylococcus*); takšni okužbi sta npr. impetigo in okuženi dermatitis. Fusidno kislino za zdravljenje dolgotrajnih okužb kosti in sklepov se sme uporabljati pod nadzorstvom zdravnika (glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Kaletra);
- kolhicin (zdravilo za zdravljenje protina) – če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (uporablja se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez dasabuvirja (uporablja se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (uporablja se za zdravljenje raka dojke);
- avanafil ali vardenafil (uporablja se za zdravljenje erektilne disfunkcije);
- sildenafil - uporablja se za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak v pljučni arteriji). Za zdravljenje erektilne disfunkcije lahko sildenafil uporabljate pod zdravniškim nadzorom (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Kaletra**).
- izdelke, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Za informacije o drugih zdravilih, ki zahtevajo posebno pozornost, **preberite seznam zdravil spodaj v poglavju “Druga zdravila in zdravilo Kaletra”**.

Če trenutno jemljete katero od teh zdravil, se z zdravnikom pogovorite o potrebni spremembi zdravljenja drugih bolezenskih stanj ali protiretrovirusnega zdravljenja.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Kaletra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembni podatki

- Osebe, ki jemljejo zdravilo Kaletra, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z boleznijo HIV in AIDS-om. Zato je pomembno, da med jemanjem zdravila Kaletra ostanete pod nadzorstvom svojega zdravnika.

Povejte svojemu zdravniku, če vi ali vaš otrok imate ali ste imeli

- **hemofilijo** tipa A in B, ker zdravilo Kaletra lahko zviša tveganje za krvavitve.
- **sladkorno bolezen**, ker so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kaletra, poročali o zvišanem krvnem sladkorju.
- **bolezni jeter**. Bolniki, ki so kdaj imeli bolezen jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, imajo višje tveganje za hude ali potencialno usodne neželene učinke na jetrih.

Povejte svojemu zdravniku, če vi ali vaš otrok doživite kaj od naslednjega

- Siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, težave pri dihanju in hudo šibkost mišic nog in rok. To so lahko simptomi zvišanih nivojev mlečne kisline.
- Žejo, pogosto uriniranje, zamegljen vid ali izgubo telesne mase. To lahko kaže na zvišan sladkor v krvi.
- Siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, ker ti simptomi lahko nakazujejo na pankreatitis (vnetje trebušne slinavke). Veliko zvečanje količine trigliceridov (vrste maščob v krvi) velja za dejavnik tveganja za to bolezen.
- Pri bolnikih z napredovano HIV infekcijo in z zgodovino oportunistične infekcije se lahko znaki in simptomi vnetja prejšnje infekcije pojavijo kmalu po uvedbi zdravljenja virusa HIV. Predvideva se, da so simptomi posledica izboljšanja imunskega sistema, ki omogoča telesu, da se bori proti

infekcijam, ki so lahko bile prisotne brez očitnih simptomov. Po začetku jemanja zdravil za zdravljenje vaše infekcije s HIV se lahko poleg oportunističnih infekcij pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, ki se pojavi, ko imunski sistem napade zdravo tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome infekcij ali druge simptome, kot so mišična šibkost, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih ter se premika proti trupu, močno bitje srca, tresavica ali hiperaktivnost, takoj obvestite zdravnika, da vam določi primerno zdravljenje.

- **Togost sklepov, bolečine sklepov** (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se namreč lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunosupresija (zmanjšanje aktivnosti imunskega odziva) in višji indeks telesne mase.
- **Bolečine, občutljivost ali šibkost mišic**, zlasti v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili. V redkih primerih so bile te mišične motnje resne.
- Simptomi omotičnosti, vrtoglavice, omedlevice ali občutek nepravilnosti srčnega ritma. Zdravilo Kaletra lahko povzroči spremembe v srčnem ritmu in električni aktivnosti srca. Te spremembe je mogoče videti na EKG-ju (elektrokardiogramu).

Druga zdravila in zdravilo Kaletra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

- antibiotiki (npr. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- zdravila proti raku (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, večina zaviralcev tirozin kinaz kot sta dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin in vinblastin);
- antikoagulantni (npr. varfarin, rivaroksaban, vorapaksar);
- zdravila proti depresiji (npr. trazodon, bupropion);
- zdravila proti epilepsiji (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin in valproat);
- zdravila proti glivicam (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol);
- zdravila za zdravljenje protina (npr. kolhicin). Zdravila Kaletra ne smete jemati s kolhicinom, če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte tudi '**Ne jemljite zdravila Kaletra**' zgoraj);
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (bedakilin, delamanid);
- protivirusna zdravila za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir, simeprevir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir);
- zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (npr. sildenafil in tadalafil);
- fusidno kislino za zdravljenje dolgotrajnih okužb kosti in sklepov (npr. osteomielitisa);
- zdravila za srce:
 - digoksin;
 - zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - zdravila za urejanje srčnega ritma (npr. bepridil, sistemski lidokain, kinidin);
- zdravila, ki zavirajo HIV CCR5 (npr. maravirok);
- zdravila, ki zavirajo HIV-1 integrazo (npr. raltegravir);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nizkega števila rdečih krvničk (npr. fostamatnib);
- levotiroksin (za zdravljenje težav s ščitnico);
- zdravila za zniževanje holesterola v krvi (npr. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ali simvastatin);
- zdravila za zdravljenje astme in drugih pljučnih bolezni, npr. kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) (npr. salmeterol);
- zdravila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visokega krvnega tlaka v pljučni arteriji) (npr. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- zdravila z vplivom na imunski sistem (npr. ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus);
- zdravila, ki se uporabljajo za odvajanje od kajenja (npr. bupropion);
- zdravila za lajšanje bolečine (npr. fentanil);
- morfinu podobna zdravila (npr. metadon);

- peroralni kontraceptivi ali kontraceptivi v obližu za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje spodaj z naslovom “**Kontraceptivi**”);
- zaviralci proteaz (npr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir);
- pomirjevalna zdravila (npr. injicirani midazolam);
- steroidi (npr. budezonid, deksametazon, flutikazonpropionat, etinilestradiol, triamcinolon);
- zdravila, ki povzročijo reakcijo z alkoholom (npr. disulfiram).

Za informacije o zdravilih, ki jih ne smete jemati skupaj z zdravilom Kaletra, **preberite seznam zdravil v poglavju “Ne jemljite zdravila Kaletra, če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil”**.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne jemljite zdravila Kaletra**, če trenutno jemljete avanafil ali vardenafil.
- Zdravila Kaletra ne smete jemati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak v pljučni arteriji) (glejte poglavje zgoraj **Ne jemljite zdravila Kaletra**).
- Če sildenafil ali tadalafil in zdravilo Kaletra jemljete skupaj, vas lahko ogrožajo neželeni učinki kot npr. nizek krvni tlak, omedlevica, motnje vida in erekcija, ki traja več kot 4 ure. Če erekcija traja več kot 4 ure, **takoj** potrebujete zdravniško pomoč, da bi preprečili trajno okvaro spolnega uda. Te simptome vam lahko razloži zdravnik.

Kontraceptivi

- Če za preprečevanje nosečnosti jemljete peroralne kontraceptive ali kontraceptive v obližu, morate uporabiti dodatno ali drugačno kontracepcijsko zaščito (npr. kondom), kajti zdravilo Kaletra lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov ali kontraceptivov v obližu.

Nosečnost in dojenje

- Zdravniku **takoj** povejte, če nameravate zanositi, če ste ali če mislite, da bi lahko bili noseči.
- Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite s svojim zdravnikom.
- Če ste noseči ali dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo, ker vsebuje propilenglikol in alkohol.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravila Kaletra niso posebej preizkušali glede možnih učinkov na sposobnost za upravljanje vozil ali delo s stroji. Ne vozite in ne upravljajte s stroji, če se vam pojavi katerikoli neželeni učinek (npr. siljenje na bruhanje), ki bi vplival na vaše varno ravnanje. V takem primeru se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Kaletra vsebuje 42 % v/v alkohola. Količina alkohola v tem zdravilu lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje, upravljanja strojev ter vašo presojo in odzivne čase.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Kaletra

Zdravilo Kaletra vsebuje 42 % v/v alkohola in 15 % m/v propilenglikola. 1 ml zdravila Kaletra peroralna raztopina vsebuje 356,3 mg alkohola in 152,7 mg propilenglikola. Alkohol in propilenglikol lahko škodujeta bolnikom z boleznijo jeter, boleznijo ledvic, alkoholizmom, epilepsijo, okvaro ali boleznijo možganov ter nosečnicam in otrokom. Spremenijo ali zvečajo lahko učinke drugih zdravil.

Pri priporočenih odmerkih tega zdravila za odrasle je ocenjena koncentracija alkohola v krvi približno 0,002-0,01 g/dl. To je podobno, kot če bi odrasli spil 4-22 ml piva ali 1-4 ml vina.

Druga zdravila lahko prav tako vsebujejo alkohol, možno pa ga je zaužiti tudi s hrano in pijačo. Združeni učinki lahko povzročijo večjo koncentracijo alkohola in povečajo neželene učinke alkohola.

To zdravilo, uporabljeno skladno z navodili za odmerjanje, vsebuje do 0,8 g fruktoze na odmerek. To je neprimerno pri podedovani intoleranci za fruktozo. Zaradi možnosti neodkrite intolerance za fruktozo se sme to zdravilo dajati dojenčkom in otrokom samo po posvetu z zdravnikom.

Zdravilo Kaletra vsebuje glicerol, ki je v velikih odmerkih škodljiv. Povzroči lahko glavobol, želodčne težave in drisko.

Zdravilo Kaletra vsebuje makrogolglicerol hidrosistearat 40. Ta lahko v velikih odmerkih povzroči občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, črevesne krče in močan odvajalen učinek. Ne sme se uporabljati v primeru obstrukcije črevesa.

Zdravilo Kaletra vsebuje kalij v obliki kalijevega acesulfamata, kar lahko škoduje ljudem na dieti z malo kalija. Visok nivo kalija v krvi lahko povzroči želodčne težave in drisko.

Zdravilo Kaletra vsebuje natrij v obliki natrijevega saharinata, natrijevega klorida in natrijevega citrata, kar lahko škoduje ljudem na dieti z malo natrija.

Zdravilo Kaletra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 1 ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Kaletra

Zdravilo Kaletra je priporočeno za uporabo pri odraslih in otrocih, starih 14 dni in več, okuženih s HIV.

Odmerjanje pri otrocih zahteva previdnost. Za otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg, mora biti odmerek manjši od 5 ml dvakrat na dan.

Če vi ali vaš otrok nimate težav s požiranjem tablet, je zdravilo Kaletra na voljo tudi v obliki filmsko obloženih tablet, ki vsebujejo 200 mg lopinavirja in 50 mg ritonavirja ter v obliki filmsko obloženih tablet, ki vsebujejo 100 mg lopinavirja in 25 mg ritonavirja.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Koliko zdravila Kaletra naj uporabim in kdaj

Za otroke, stare 14 dni in več, ki tehtajo do 15 kg

- Pravi odmerek za otroka bo zdravnik določil na osnovi otrokove višine in telesne mase.
- Pomembno je, da vse odmerke zdravila Kaletra peroralna raztopina vzamete s hrano.
- Za odmerjanje uporabite **2 ml** brizgo za peroralno dajanje.

Za otroke, ki tehtajo več kot 15 kg

- Pravi odmerek za otroka bo zdravnik določil na osnovi otrokove višine in telesne mase.
- Pomembno je, da vse odmerke zdravila Kaletra peroralna raztopina vzamete s hrano.
- Za odmerjanje uporabite **5 ml** brizgo za peroralno dajanje.

Uporaba pri odraslih

- Običajni odmerek je 5 ml peroralne raztopine dvakrat na dan (tj. vsakih 12 ur) v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Zdravnik vam bo svetoval, koliko zdravila Kaletra morate vzeti.
- Pomembno je, da vse odmerke zdravila Kaletra peroralna raztopina vzamete s hrano.
- Za odmerjanje uporabite **5 ml** brizgo za peroralno dajanje.

Kako naj odmerim pravi odmerek

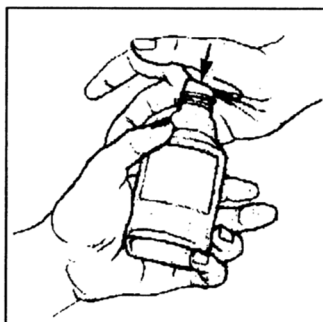
- Če je odmerek do 2 ml, za pripravo odmerka uporabite **2 ml** brizgo za peroralno dajanje.
- Če je odmerek med 2 ml in 5 ml, za pripravo odmerka uporabite **5 ml** brizgo za peroralno dajanje.

S farmacevtom preverite, da imate pravo velikost brizge. Če niste prepričani, kako uporabljati brizgo za peroralno dajanje, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Povedali vam bodo, kako pravilno uporabljati brizgo.

Pred prvo uporabo odmerne brizge operite bat in brizgo s toplo vodo in detergentom za umivanje posode. Sperite s čisto vodo in pustite, da se posuši na zraku.

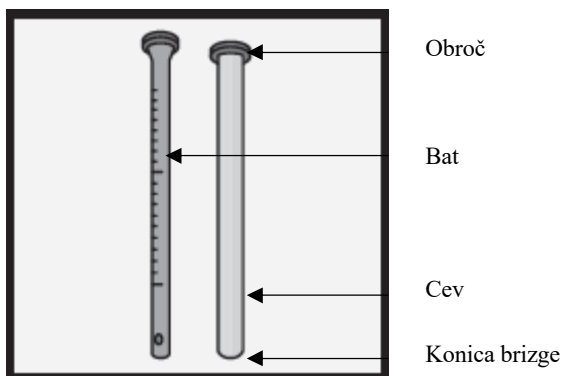
Plastenke ne stresajte, ker lahko nastanejo zračni mehurčki, ki bodo vplivali na natančnost pri odmerjanju.

Odprite za otroke varno zaporko tako, da jo z dlanjo pritisnete navzdol in zavrtite v smeri, nasprotni urinemu kazalcu oz. v smeri puščice, ki je na vrhu zaporke. Če imate z odpiranjem stekleničke težave, se posvetujte s farmacevtom.

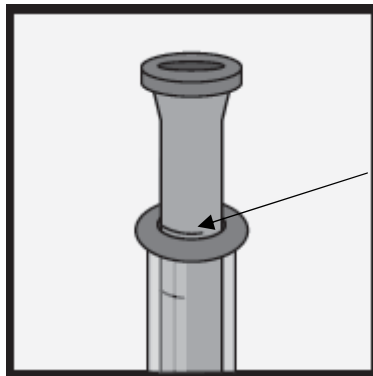


Uporaba 2 ml brizge za peroralno dajanje za odmerke do 2 ml

Brizga ima dva bistvena dela: bat in cev. Na tej skici smo izvlekli bat, da lahko jasno vidite vsak del posebej.



1. Bat potisnite do konca cevi.
2. Konico brizge potopite v tekočino.
3. Bat vlecite navzgor, dokler se na batu ne pokaže pravi odmerek. Oznako z 'ml' morate videti poravnano z vrhom obroča cevi.
4. Brizgo obrnite, tako da konica gleda navzgor in nežno potrkajte po njej ter potisnite bat, da odstranite morebitne zračne mehurčke.
5. Po odstranitvi zračnih mehurčkov, pogledajte kolikšen je odmerek.
 - Če oznaka z 'ml' na obroču kaže več kot predpisani odmerek, pritisnite na bat do predpisanega odmerka.
 - Če oznaka z 'ml' na obroču kaže manj kot je predpisani odmerek, v brizgo potegnite dodatno raztopino, da dobite predpisani odmerek.
6. Brizgo za peroralno dajanje vstavite otroku v usta v smeri proti licu in nežno potisnite bat navzdol, da zdravilo izteče.

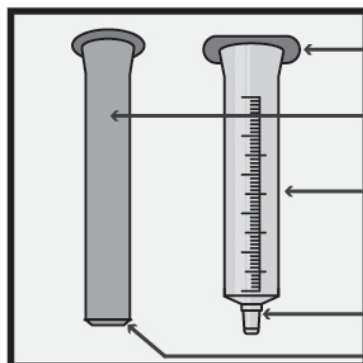


Oznaka z 'ml'

Po vsakem odmerku namestite zaporko na plastenko.

Uporaba 5 ml brizge za peroralno dajanje za odmerke, večje od 2 ml

Brizga ima dva bistvena dela: bat in cev. Na tej skici smo izvlekli bat, da lahko jasno vidite vsak del posebej.



Držalo za prste

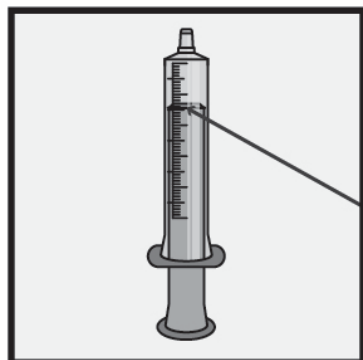
Bat

Cev

Konica brizge

Tesnilni obroč

1. Bat potisnite do konca cevi.
2. Konico brizge potopite v tekočino.
3. Bat vlecite navzgor, dokler tesnilni obroč ni poravnán z 'ml' oznako na cevi, ki določa pravi odmerek.
4. Brizgo obrnite, tako da konica gleda navzgor in nežno potrkajte po njej ter potisnite bat, da odstranite morebitne zračne mehurčke.
5. Po odstranitvi zračnih mehurčkov, pogledajte kolikšen je odmerek.



Oznaka z 'ml'

- Če je tesnilni obroč na oznaki z 'ml', ki je večja od predpisanega odmerka, pritisnite na bat do predpisanega odmerka.

- Če je tesnilni obroč na oznaki z 'ml', ki je manjša od predpisane odmerka, v brizgo potegnite dodatno raztopino, da dobite predpisani odmerek.
6. Brizgo za peroralno dajanje vstavite otroku v usta v smeri proti licu in nežno potisnite bat navzdol, da zdravilo izteče.

Po vsakem odmerku namestite zaporko na platenko.

Po vsakem odmerjanju zdravila Kaletra potegnite bat iz brizge. Bat in brizgo čim prej operite s tekočino za pomivanje posode in toplo vodo; oba lahko tudi do 15 minut namakate v milnati vodi. Brizgo in bat splaknite s čisto vodo. Brizgo nato spet sestavite ter vanjo oz. iz nje nekajkrat potegnite oz. iztisnite navadno vodo, da jo boste splaknili. Preden to isto brizgo znova uporabite za odmerjanje, jo morate pustiti, da se popolnoma posuši.

Brizgo za peroralno dajanje, ki so priložene k zdravilu Kaletra, ne uporabljajte za dajanje nobenega drugega zdravila, ki bi ga lahko jemali vi ali vaš otrok.

Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Kaletra, kot bi smeli

- Če ugotovite, da ste vzeli več zdravila Kaletra, kot bi bilo treba, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če ne morete kontaktirati svojega zdravnika, pojdite v bolnišnico.

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Kaletra

Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila v 6 urah od predvidenega časa jemanja, vzemite izpuščen odmerek čim prej in nato nadaljujte z odmerjanjem kot običajno, kakor vam je predpisal zdravnik.

Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila več kot 6 ur po predvidenem času jemanja, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo Kaletra

- Dnevne odmerke zdravila Kaletra ne spreminjajte in ne opuščajte, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.
- Da bo zdravilo Kaletra pomagala obvladovati okužbo s HIV, jo morate vzeti vsak dan dvakrat, ne glede na to, koliko bolje se počutite.
- Jemanje zdravila Kaletra po navodilih zagotavlja najboljšo možnost za odložitev pojava odpornosti proti temu zdravilu.
- Če vam neželen učinek prepreči, da bi zdravilo Kaletra jemali, kot je naročeno, to takoj povejte zdravniku.
- Vedno imejte pri roki dovolj zdravila Kaletra, da vam je ne bo zmanjkalo. Če greste na potovanje ali v bolnišnico, imejte s seboj vedno toliko zdravila Kaletra, da vam bo zadostovala, dokler ne dobite nove zaloge.
- To zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Kaletra neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Včasih je težko ločiti neželene učinke zaradi zdravila Kaletra od neželenih učinkov zaradi drugih sočasno uporabljenih zdravil ali od zapletov okužbe HIV.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov

v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Bolniki, ki so jemali to zdravilo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Zdravnika takoj obvestite o neželenih učinkih ali katerikoli drugih simptomih. Če stanje traja ali se poslabša, poiščite zdravniško pomoč.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- driska;
- slabost;
- okužbe zgornjih dihal.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- vnetje trebušne slinavke;
- bruhanje, povečan trebuh, bolečine v spodnjem in zgornjem delu trebuha, vetrovi, prebavne motnje, zmanjšan apetit, refluks iz želodca v požiralnik, ki je lahko boleč;
 - **zdravniku povejte**, če vam je slabo, bruha ali vas boli trebuh, ker bi to lahko kazalo na pankreatitis (vnetje trebušne slinavke);
- otekanje ali vnetje želodca, črevesja in debelega črevesa;
- povišan nivo holesterola v krvi, povišan nivo trigliceridov (oblika maščobe) v krvi, visok krvni tlak;
- zmanjšana sposobnost telesa za uravnavanje sladkorja vključno s sladkorno boleznijo, znižanje telesne mase;
- nizko število rdečih krvničk, nizko število belih krvničk, ki so potrebne za boj proti okužbi;
- izpuščaji, ekcem, nabiranje lusk mastne kože;
- omotica, anksioznost, težave s spanjem;
- utrujenost, pomanjkanje moči in energije, glavobol vključno z migreno;
- hemoroidi;
- vnetje jeter vključno s povišanimi jetrnimi encimi;
- alergijske reakcije vključno s koprivnico in vnetjem v ustih;
- okužbe spodnjih dihal;
- povečanje limfnih vozlov;
- impotenca, nenormalno močna ali podaljšana menstrualna krvavitev ali odsotnost menstruacije;
- mišične bolezni, kot so šibkost in krči, bolečine v sklepih, mišicah in hrbtu;
- poškodbe perifernih živcev;
- nočno potenje, srbenje, izpuščaji vključno z bulami na koži, okužbe kože, vnetje kože ali lasnih por, zastajanje tekočine v celicah ali tkivih.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nenormalne sanje;
- odsotnost ali spremenjen občutek za okus;
- izpadanje las;
- nenormalnost v elektrokardiogramu (EKG), ki se imenuje atrioventrikularni blok;
- nastajanje plakov v vaših arterijah, ki bi lahko vodili do srčnega infarkta in možganske kapi;
- vnetje krvnih žil in kapilar;
- vnetje žolčnih vodov;
- nekontrolirano tresenje telesa;
- zaprtje;
- globoka venska tromboza, povezana s krvnimi strdki;
- suha usta;
- nezmožnost kontrole črevesa;
- vnetje prvega dela tankega črevesa takoj za želodcem, rana ali razjeda v prebavilih, krvavitev iz prebavil ali rektuma;
- rdeče krvničke v urinu;
- porumenitev kože ali beločnic (zlatenica); maščobni depoziti v jetrih, povečana jetra;
- zmanjšano delovanje testisov;
- izbruh simptomov, povezanih z neaktivno okužbo v vašem telesu (imunska rekonstitucija);

- povečan apetit;
- nenormalno visok nivo bilirubina (pigment, ki nastaja ob razpadu rdečih krvničk) v krvi;
- zmanjšana želja po spolnosti;
- vnetje ledvic;
- odmrtje kosti zaradi slabe preskrbe s krvjo v to področje;
- bolečine ali razjede v ustih, vnetje želodca in črevesa;
- odpoved ledvic;
- razpad mišičnih vlaken, ki privede do sproščanja vsebine mišičnih vlaken (mioglobina) v krvni obtok;
- zvoki v enem ali v obeh ušesih, kot so brenčanje, zvonjenje ali žvižganje;
- tresavica;
- nenormalno zapiranje ene od zaklopk (trikuspidalna valva v vašem srcu);
- vrtoglavica (vertigo);
- boleznijo oči, nenormalen vid;
- povišanje telesne mase.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- hudi ali življenje-ogrožujoči izpuščaji in mehurji (Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem).

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- ledvični kamni.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V*](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kaletra

- To zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Kaletra ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na steklenički.
- Če opazite, da je raztopina drugače obarvana ali da vsebuje delce, tega zdravila ne uporabite.

Kako naj shranjujem zdravilo Kaletra in koliko časa

- Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C).
- Shranjevanje med uporabo: Če zdravila ne hranite v hladilniku, ga shranjujte pri temperaturi do 25°C, vso neporabljeno količino pa zavržite po 42 dneh (6 tednih). Na ovojnino je priporočljivo zapisati datum, ko ste zdravilo vzeli iz hladilnika.
- Pomembno je, da zdravilo Kaletra shranjujete v originalni plastenki in zaporko namestite po vsakem odmerku. Ne prelivajte je v noben drug vsebnik.

Kako naj zavržem neporabljeno zdravilo Kaletra

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kaletra

Učinkovini sta lopinavir in ritonavir.

1 ml zdravila Kaletra peroralna raztopina vsebuje 80 mg lopinavirja in 20 mg ritonavirja.

Druge sestavine zdravila so:

alkohol, visokofruktozni koruzni sirup, propilenglikol, prečiščena voda, glicerol, povidon, aroma Magnasweet-110 (mešanica monoamonijevega glicirizinata in glicerola), aroma vanilije (vsebuje p-hidroksibenzojsko kislino, p-hidroksibenzaldehid, vanilinsko kislino, vanilin, heliotropin, etilvanilin), makrogolglicerol hidrosistearat 40, aroma sladkorne pene (vsebuje etilmaltol, etilvanilin, acetoin, dihidrokumarin, propilenglikol), kalijev acesulfamat, natrijev saharinat, natrijev klorid, eterično olje poprove mete, natrijev citrat, citronska kislina, levomentol.

Izgled zdravila Kaletra in vsebina pakiranja

Zdravilo Kaletra peroralna raztopina je na voljo v 60-ml plastenkah za večkratno odmerjanje, ki so jantarne barve. 1 ml zdravila Kaletra vsebuje 80 mg lopinavirja in 20 mg ritonavirja.

Na voljo sta dve velikosti pakiranja:

- 120 ml (2 plastenki po 60 ml). Pakiranje z 2 plastenkama vsebuje dve 2 ml brizgi z 0,1 ml oznakami.
Za volumne do 2 ml. Za večje volumne je na voljo drugo pakiranje.
- 300 ml (5 plastenk po 60 ml). Pakiranje s 5 plastenkami vsebuje tudi pet 5 ml brizg z 0,1 ml oznakami.
Za volumne večje od 2 ml. Za manjše volumne je na voljo drugo pakiranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemčija

Izdelovalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano: {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Kaletra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Kaletra
3. Kako jemati zdravilo Kaletra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kaletra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kaletra in za kaj ga uporabljamo

- Zdravnik vam je predpisal zdravilo Kaletra za obvladovanje okužbe z virusom humane imunopomanjkljivosti (HIV). Zdravilo Kaletra to doseže tako, da upočasni širjenje okužbe v telesu.
- Zdravilo Kaletra ne ozdravi okužbe s HIV ali AIDS-a.
- Zdravilo Kaletra se uporablja pri otrocih, starih 2 leti ali več, mladostnikih in odraslih, okuženih s HIV, virusom, ki povzroča AIDS.
- Zdravilo Kaletra vsebuje učinkovini lopinavir in ritonavir. Zdravilo Kaletra je protivirusno zdravilo. Spada v skupino, ki jo imenujemo zaviralci proteaz.
- Zdravilo Kaletra se uporablja v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. Vaš zdravnik se bo pogovoril z vami in presodil, katera zdravila so za vas najprimernejša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Kaletra

Ne jemljite zdravila Kaletra,

- če ste alergični na lopinavir, ritonavir ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z jetri.

Ne jemljite zdravila Kaletra, če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:

- astemizol ali terfenadin (pogosto se uporabljata za zdravljenje simptomov alergije – ti zdravili sta lahko na voljo brez recepta);
- peroralni (zaužiti) midazolam, triazolam (uporabljata se za lajšanje tesnobe in/ali težav s spanjem);
- pimojid (uporablja se za zdravljenje shizofrenije);
- kvetiapin (uporablja se za zdravljenje shizofrenije, bipolarnih motenj in velike depresivne motnje);
- lurasidon (uporablja se za zdravljenje depresije);
- ranolazin (uporablja se za zdravljenje kronične bolečine v prsnem košu [angina pectoris]);
- cisaprid (uporablja se za lajšanje določenih težav z želodcem);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (uporabljajo se za zdravljenje glavobolov);
- amjodaron, dronedaron (uporablja se za zdravljenje motenj srčnega ritma);

- lovastatin, simvastatin (uporabljata se za zniževanje ravni holesterola v krvi);
- lomitapid (uporablja se za zniževanje ravni holesterola v krvi);
- alfuzosin (uporablja se pri moških za zdravljenje simptomov povečane prostate (benigne hiperplazije prostate (BHP)));
- fusidna kislina (uporablja se za zdravljenje kožnih okužb, ki jih povzročajo bakterije *Staphylococcus*); takšni okužbi sta npr. impetigo in okuženi dermatitis. Fusidno kislino za zdravljenje dolgotrajnih okužb kosti in sklepov se sme uporabljati pod nadzorstvom zdravnika (glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Kaletra);
- kolhicin (zdravilo proti protinu) – če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (uporablja se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez dasabuvirja (uporablja se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (uporablja se za zdravljenje raka dojke);
- avanafil ali vardenafil (uporablja se za zdravljenje erektilne disfunkcije);
- Zdravila Kaletra ne smete jemati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak v pljučni arteriji). (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Kaletra**);
- izdelke, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Za informacije o drugih zdravilih, ki zahtevajo posebno pozornost, **preberite seznam zdravil spodaj v poglavju “Druga zdravila in zdravilo Kaletra”**.

Če trenutno jemljete katero od teh zdravil, se z zdravnikom pogovorite o potrebni spremembi zdravljenja drugih bolezenskih stanj ali protiretrovirusnega zdravljenja.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Kaletra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembni podatki

- Osebe, ki jemljejo zdravilo Kaletra, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z boleznijo HIV in AIDS-om. Zato je pomembno, da med jemanjem zdravila Kaletra ostanete pod nadzorstvom svojega zdravnika.

Povejte svojemu zdravniku, če vi ali vaš otrok imate ali ste imeli

- **hemofilijo** tipa A in B, ker zdravilo Kaletra lahko zviša tveganje za krvavitve.
- **sladkorno bolezen**, ker so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kaletra, poročali o zvišanem krvnem sladkorju.
- **bolezni jeter**. Bolniki, ki so kdaj imeli bolezen jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, imajo višje tveganje za hude ali potencialno usodne neželene učinke na jetrih.

Povejte svojemu zdravniku, če vi ali vaš otrok doživite kaj od naslednjega

- Siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, težave pri dihanju in hudo šibkost mišic nog in rok. To so lahko simptomi zvišanih nivojev mlečne kisline.
- Žejo, pogosto uriniranje, zamegljen vid ali izgubo telesne mase. To lahko kaže na zvišan sladkor v krvi.
- Siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, ker ti simptomi lahko nakazujejo na pankreatitis (vnetje trebušne slinavke). Veliko zvečanje količine trigliceridov (vrste maščob v krvi) velja za dejavnik tveganja za to bolezen.
- Pri bolnikih z napredovano HIV infekcijo in z zgodovino oportunistične infekcije se lahko znaki in simptomi vnetja prejšnje infekcije pojavijo kmalu po uvedbi zdravljenja virusa HIV. Predvideva se, da so simptomi posledica izboljšanja imunskega sistema, ki omogoča telesu, da se bori proti infekcijam, ki so lahko bile prisotne brez očitnih simptomov. Po začetku jemanja zdravil za zdravljenje vaše infekcije s HIV se lahko poleg oportunističnih infekcij pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, ki se pojavi, ko imunski sistem napade zdravo tkivo). Avtoimunske bolezni se

lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome infekcij ali druge simptome, kot so mišična šibkost, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih ter se premika proti trupu, močno bitje srca, tresavica ali hiperaktivnost, takoj obvestite zdravnika, da vam določi primerno zdravljenje.

- **Togost sklepov, bolečine sklepov** (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se namreč lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvavitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunosupresija (zmanjšanje aktivnosti imunskega odziva) in višji indeks telesne mase.
- **Bolečine, občutljivost ali šibkost mišic**, zlasti v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili. V redkih primerih so bile te mišične motnje resne.
- Simptomi omotičnosti, vrtoglavice, omedlevice ali občutek nepravilnosti srčnega ritma. Zdravilo Kaletra lahko povzroči spremembe v srčnem ritmu in električni aktivnosti srca. Te spremembe je mogoče videti na EKG-ju (elektrokardiogramu).

Druga zdravila in zdravilo Kaletra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

- antibiotiki (npr. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- zdravila proti raku (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, večina zaviralcev tirozin kinaz kot sta dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin in vinblastin);
- antikoagulantni (npr. varfarin, rivaroksaban, vorapaksar);
- zdravila proti depresiji (npr. trazodon, bupropion);
- zdravila proti epilepsiji (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin in valproat);
- zdravila proti glivicam (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol);
- zdravila za zdravljenje protina (npr. kolhicin). Zdravila Kaletra ne smete jemati skupaj s kolhicinom, če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte tudi '**Ne jemljite zdravila Kaletra**' zgoraj);
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (bedakilin, delamanid);
- protivirusna zdravila za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir, simeprevir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir);
- zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (npr. sildenafil in tadalafil);
- fusidno kislino za zdravljenje dolgotrajnih okužb kosti in sklepov (npr. osteomielitisa);
- zdravila za srce:
 - digoksin;
 - zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - zdravila za urejanje srčnega ritma (npr. bepridil, sistemski lidokain, kinidin);
- zdravila, ki zavirajo HIV CCR5 (npr. maravirok);
- zdravila, ki zavirajo HIV-1 integrazo (npr. raltegravir);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nizkega števila rdečih krvničk (npr. fostamatinib);
- levotiroksin (za zdravljenje težav s ščitnico);
- zdravila za zniževanje holesterola v krvi (npr. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ali simvastatin);
- zdravila za zdravljenje astme in drugih pljučnih bolezni, npr. kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) (npr. salmeterol);
- zdravila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visokega krvnega tlaka v pljučni arteriji) (npr. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- zdravila z vplivom na imunski sistem (npr. ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus);
- zdravila, ki se uporabljajo za odvajanje od kajenja (npr. bupropion);
- zdravila za lajšanje bolečine (npr. fentanil);
- morfinu podobna zdravila (npr. metadon);
- nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI - Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) (npr. efavirenz, nevirapin);

- peroralni kontraceptivi ali kontraceptivi v obližu za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje spodaj z naslovom “**Kontraceptivi**”);
- zaviralci proteaz (npr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir);
- pomirjevalna zdravila (npr. injicirani midazolam);
- steroidi (npr. budezonid, deksametazon, flutikazonpropionat, etinilestradiol, triamcinolon).

Za informacije o zdravilih, ki jih ne smete jemati skupaj z zdravilom Kaletra, **preberite seznam zdravil zgoraj v poglavju “Ne jemljite zdravila Kaletra, če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil”**.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne jemljite zdravila Kaletra**, če trenutno jemljete avanafil ali vardenafil.
- Zdravila Kaletra ne smete jemati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak v pljučni arteriji) (glejte poglavje zgoraj **Ne jemljite zdravila Kaletra**).
- Če sildenafil ali tadalafil in zdravilo Kaletra jemljete skupaj, vas lahko ogrožajo neželeni učinki kot npr. nizek krvni tlak, omedlevica, motnje vida in erekcija, ki traja več kot 4 ure. Če erekcija traja več kot 4 ure, **takoj** potrebujete zdravniško pomoč, da bi preprečili trajno okvaro spolnega uda. Te simptome vam lahko razloži zdravnik.

Kontraceptivi

- Če za preprečevanje nosečnosti jemljete peroralne kontraceptive ali kontraceptive v obližu, morate uporabiti dodatno ali drugačno kontracepcijsko zaščito (npr. kondom), kajti zdravilo Kaletra lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov ali kontraceptivov v obližu.

Nosečnost in dojenje

- Zdravniku **takoj** povejte, če nameravate zanositi, če ste ali če mislite, da bi lahko bili noseči.
- Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite s svojim zdravnikom.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravila Kaletra niso posebej preizkušali glede možnih učinkov na sposobnost za upravljanje vozil ali delo s stroji. Ne vozite in ne upravljajte s stroji, če se vam pojavi katerikoli neželeni učinek (npr. siljenje na bruhanje), ki bi vplival na vaše varno ravnanje. V takem primeru se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Kaletra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Kaletra

Pomembno je, da tablete zdravila Kaletra zaužijete cele in jih ne žvečite, ne lomite in ne drobite.

- Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.
- Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Koliko zdravila Kaletra naj uporabim in kdaj

Uporaba pri odraslih

- Običajni odmerek za odrasle je 400 mg/100 mg dvakrat na dan, to je vsakih 12 ur, v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Odrasli bolniki, ki predhodno še niso dobivali drugih protiretrovirusnih zdravil, lahko tablete zdravila Kaletra jemljejo tudi enkrat na dan v odmerku 800 mg/200 mg. Zdravnik vam bo svetoval, koliko tablet morate vzeti. Odrasli bolniki, ki so predhodno dobivali druga protiretrovirusna zdravila, lahko tablete zdravila Kaletra jemljejo enkrat na dan v odmerku 800 mg/200 mg, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno.
- V primeru uporabe enkrat na dan se zdravila Kaletra ne sme jemati z efavirenzem, nevirapinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ali fenitoinom.
- Zdravilo Kaletra tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Uporaba pri otrocih

- Pravi odmerek (število tablet) za otroka bo zdravnik določil na temelju otrokove višine in telesne mase.
- Zdravilo Kaletra tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Kaletra je na voljo tudi kot 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete. Zdravilo Kaletra peroralna raztopina je na voljo za bolnike, ki ne morejo zaužiti tablet.

Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Kaletra, kot bi smeli

- Če ugotovite, da ste vzeli več zdravila Kaletra, kot bi bilo treba, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če ne morete kontaktirati svojega zdravnika, pojdite v bolnišnico.

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Kaletra

Če jemljete zdravilo Kaletra dvakrat na dan

Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila v 6 urah od predvidenega časa jemanja, vzemite izpuščen odmerek čim prej in nato nadaljujte z odmerjanjem kot običajno, kakor vam je predpisal zdravnik.

Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila več kot 6 ur po predvidenem času jemanja, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če jemljete zdravilo Kaletra enkrat na dan

Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila v 12 urah od predvidenega časa jemanja, vzemite izpuščen odmerek čim prej in nato nadaljujte z odmerjanjem kot običajno, kakor vam je predpisal zdravnik.

Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila več kot 12 ur po predvidenem času jemanja, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo Kaletra

- Dnevnega odmerka zdravila Kaletra ne spreminjajte in ne opuščajte, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.
- Da bo zdravilo Kaletra pomagalo obvladovati okužbo s HIV, jo morate vzeti vsak dan, ne glede na to, koliko bolje se počutite.
- Jemanje zdravila Kaletra po navodilih zagotavlja najboljšo možnost za odložitev pojava odpornosti proti temu zdravilu.

- Če vam neželen učinek prepreči, da bi zdravilo Kaletra jemali, kot je naročeno, to takoj povejte zdravniku.
- Vedno imejte pri roki dovolj zdravila Kaletra, da vam ga ne bo zmanjkalo. Če greste na potovanje ali v bolnišnico, imejte s seboj vedno toliko zdravila Kaletra, da vam bo zadostovalo, dokler ne dobite nove zaloge.
- To zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Kaletra neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Včasih je težko ločiti neželene učinke zaradi zdravila Kaletra od neželenih učinkov zaradi drugih sočasno uporabljenih zdravil ali od zapletov okužbe HIV.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Bolniki, ki so jemali to zdravilo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Zdravnika takoj obvestite o neželenih učinkih ali katerikoli drugih simptomih. Če stanje traja ali se poslabša, poiščite zdravniško pomoč.

Zelo pogosti: pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov

- driska;
- slabost;
- okužbe zgornjih dihal.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 do 10 bolnikov

- vnetje trebušne slinavke;
- bruhanje, povečan trebuh, bolečine v spodnjem in zgornjem delu trebuha, vetrovi, prebavne motnje, zmanjšan apetit, refluks iz želodca v požiralnik, ki je lahko boleč;
- **zdravniku povejte**, če vam je slabo, bruha ali vas boli trebuh, ker bi to lahko kazalo na pankreatitis (vnetje trebušne slinavke);
- otekanje ali vnetje želodca, črevesja in debelega črevesa;
- povišan nivo holesterola v krvi, povišan nivo trigliceridov (oblika maščobe) v krvi, visok krvni tlak;
- zmanjšana sposobnost telesa za uravnavanje sladkorja vključno s sladkorno boleznijo, znižanje telesne mase;
- nizko število rdečih krvničk, nizko število belih krvničk, ki so potrebne za boj proti okužbi;
- izpuščaj, ekcem, nabiranje lusk mastne kože;
- omotica, anksioznost, težave s spanjem;
- utrujenost, pomanjkanje moči in energije, glavobol vključno z migreno;
- hemoroidi;
- vnetje jeter vključno s povišanimi jetrnimi encimi;
- alergijske reakcije vključno s koprivnico in vnetjem v ustih;
- okužbe spodnjih dihal;
- povečanje limfnih vozlov;
- impotenca, nenormalno močna ali podaljšana menstrualna krvavitev ali odsotnost menstruacije;
- mišične bolezni, kot so šibkost in krči, bolečine v sklepih, mišicah in hrbtu;
- poškodbe perifernih živcev;
- nočno potenje, srbenje, izpuščaj vključno z bulami na koži, okužbe kože, vnetje kože ali lasnih por, zastajanje tekočine v celicah ali tkivih.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nenormalne sanje;
- odsotnost ali spremenjen občutek za okus;

- izpadanje las;
- nenormalnost v elektrokardiogramu (EKG), ki se imenuje atrioventrikularni blok;
- nastajanje plakov v vaših arterijah, ki bi lahko vodili do srčnega infarkta in možganske kapi;
- vnetje krvnih žil in kapilar;
- vnetje žolčnih vodov;
- nekontrolirano tresenje telesa;
- zaprtje;
- globoka venska tromboza, povezana s krvnimi strdki;
- suha usta;
- nezmožnost kontrole črevesa;
- vnetje prvega dela tankega črevesa takoj za želodcem, rana ali razjeda v prebavilih, krvavitev iz prebavil ali rektuma;
- rdeče krvničke v urinu;
- porumenitev kože ali beločnic (zlatenica);
- maščobni depoziti v jetrih, povečana jetra;
- zmanjšano delovanje testisov;
- izbruh simptomov, povezanih z neaktivno okužbo v vašem telesu (imunska rekonstitucija);
- povečan apetit;
- nenormalno visok nivo bilirubina (pigment, ki nastaja ob razpadu rdečih krvničk) v krvi;
- zmanjšana želja po spolnosti;
- vnetje ledvic;
- odmrtje kosti zaradi slabe preskrbe s krvjo v to področje;
- bolečine ali razjede v ustih, vnetje želodca in črevesa;
- odpoved ledvic;
- razpad mišičnih vlaken, ki privede do sproščanja vsebine mišičnih vlaken (mioglobina) v krvni obtok;
- zvoki v enem ali v obeh ušesih, kot so brenčanje, zvonjenje ali žvižganje;
- tresavica;
- nenormalno zapiranje ene od zaklopk (trikuspidalna valva v vašem srcu);
- vrtoglavica (vertigo);
- boleznijo oči, nenormalen vid;
- povišanje telesne mase.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- hudi ali življenje-ogrožujoči izpuščaji in mehurji (Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem).

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- ledvični kamni.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V*](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kaletra

- To zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Kaletra ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

- Če opazite, da se je barva tega zdravila spremenila, ga ne uporabite.

Kako naj zavržem neporabljeno zdravilo Kaletra

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kaletra

Učinkovini sta lopinavir in ritonavir.

Ena tableta zdravila Kaletra vsebuje 200 mg lopinavirja in 50 mg ritonavirja.

Druge sestavine zdravila so:

Tableta

Kopovidon, sorbitan lavrat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat.

Filmska obloga

Hipromeloza, titanov dioksid, makrogol 400 (polietilenglikol 400), hidroksipropilceluloza, smukec, brezvodni koloidni silicijev dioksid, makrogol 3350 (polietilenglikol 3350), rdeči železov oksid E172, polisorbat 80.

Izgled zdravila Kaletra in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete zdravila Kaletra so rdeče in imajo vtisnjeni oznaki [Abbottov logo] in "AL".

Zdravilo Kaletra filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranju, ki vsebuje 120 tablet (1 platenka s 120 tabletami) in multipakiranju, ki vsebuje 3 plastenke, od katerih vsaka vsebuje 120 tablet (360 tablet). Na voljo so tudi multipakiranja s 120 tabletami v pretisnih omotih (1 pakiranje s 120 tabletami ali 3 pakiranja, od katerih vsako vsebuje 40 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Izdelovalec

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano: {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Kaletra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Kaletra
3. Kako jemati zdravilo Kaletra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kaletra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kaletra in za kaj ga uporabljamo

- Zdravnik vam je predpisal zdravilo Kaletra za obvladovanje okužbe z virusom humane imunopomanjkljivosti (HIV). Zdravilo Kaletra to doseže tako, da upočasni širjenje okužbe v telesu.
- Zdravilo Kaletra ne ozdravi okužbe s HIV ali AIDS-a.
- Zdravilo Kaletra se uporablja pri otrocih, starih 2 leti ali več, mladostnikih in odraslih, okuženih s HIV, virusom, ki povzroča AIDS.
- Zdravilo Kaletra vsebuje učinkovini lopinavir in ritonavir. Zdravilo Kaletra je protivirusno zdravilo. Spada v skupino, ki jo imenujemo zaviralci proteaz.
- Zdravilo Kaletra se uporablja v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. Vaš zdravnik se bo pogovoril z vami in presodil, katera zdravila so za vas najprimernejša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Kaletra

Ne jemljite zdravila Kaletra,

- če ste alergični na lopinavir, ritonavir ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z jetri.

Ne jemljite zdravila Kaletra, če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil

- astemizol ali terfenadin (pogosto se uporabljata za zdravljenje simptomov alergije – ti zdravili sta lahko na voljo brez recepta);
- peroralni (zaužiti) midazolam, triazolam (uporabljata se za lajšanje tesnobe in/ali težav s spanjem);
- pimozid (uporablja se za zdravljenje shizofrenije);
- kvetiapin (uporablja se za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresivne motnje);
- lurasidon (uporablja se za zdravljenje depresije);
- ranolazin (uporablja se za zdravljenje kronične bolečine v prsnem košu [angina pectoris]);
- cisaprid (uporablja se za lajšanje določenih težav z želodcem);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (uporabljajo se za zdravljenje glavobolov);

- amjodaron, dronedaron (uporablja se za zdravljenje motenj srčnega ritma);
- lovastatin, simvastatin (uporabljata se za zniževanje ravni holesterola v krvi);
- lomitapid (uporablja se za zniževanje ravni holesterola v krvi);
- alfuzosin (uporablja se pri moških za zdravljenje simptomov povečane prostate (benigne hiperplazije prostate (BHP)));
- fusidna kislina (uporablja se za zdravljenje kožnih okužb, ki jih povzročajo bakterije *Staphylococcus*; takšni okužbi sta npr. impetigo in okuženi dermatitis. Fusidno kislino za zdravljenje dolgotrajnih okužb kosti in sklepov se sme uporabljati pod nadzorstvom zdravnika (glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Kaletra);
- kolhicin (zdravilo proti protinu) – če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (uporablja se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez dasabuvirja (uporablja se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (uporablja se za zdravljenje raka dojke);
- avanafil ali vardenafil (uporablja se za zdravljenje erektilne disfunkcije);
- zdravila Kaletra ne smete jemati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak v pljučni arteriji) (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Kaletra**);
- izdelke, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Za informacije o drugih zdravilih, ki zahtevajo posebno pozornost, **preberite seznam zdravil spodaj v poglavju “Druga zdravila in zdravilo Kaletra”**.

Če trenutno jemljete katero od teh zdravil, se z zdravnikom pogovorite o potrebni spremembi zdravljenja drugih bolezenskih stanj ali protiretrovirusnega zdravljenja.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Kaletra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembni podatki

- Osebe, ki jemljejo zdravilo Kaletra, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z boleznijo HIV in AIDS-om. Zato je pomembno, da med jemanjem zdravila Kaletra ostanete pod nadzorstvom svojega zdravnika.

Povejte svojemu zdravniku, če vi ali vaš otrok imate ali ste imeli

- **hemofilijo** tipa A in B, ker zdravilo Kaletra lahko zviša tveganje za krvavitve.
- **sladkorno bolezen**, ker so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kaletra, poročali o zvišanem krvnem sladkorju.
- **bolezni jeter**. Bolniki, ki so kdaj imeli bolezen jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, imajo višje tveganje za hude ali potencialno usodne neželene učinke na jetrih.

Povejte svojemu zdravniku, če vi ali vaš otrok doživite kaj od naslednjega

- Siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, težave pri dihanju in hudo šibkost mišic nog in rok. To so lahko simptomi zvišanih nivojev mlečne kisline.
- Žejo, pogosto uriniranje, zamegljen vid ali izgubo telesne mase. To lahko kaže na zvišan sladkor v krvi.
- Siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, ker ti simptomi lahko nakazujejo na pankreatitis (vnetje trebušne slinavke). Veliko zvečanje količine trigliceridov (vrste maščob v krvi) velja za dejavnik tveganja za to bolezen.

- Pri bolnikih z napredovano HIV infekcijo in z zgodovino oportunistične infekcije se lahko znaki in simptomi vnetja prejšnje infekcije pojavijo kmalu po uvedbi zdravljenja virusa HIV. Predvideva se, da so simptomi posledica izboljšanja imunskega sistema, ki omogoča telesu, da se bori proti infekcijam, ki so lahko bile prisotne brez očitnih simptomov. Po začetku jemanja zdravil za zdravljenje vaše infekcije s HIV se lahko poleg oportunističnih infekcij pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, ki se pojavi, ko imunski sistem napade zdravo tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome infekcij ali druge simptome, kot so mišična šibkost, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih ter se premika proti trupu, močno bitje srca, tresavica ali hiperaktivnost, takoj obvestite zdravnika, da vam določi primerno zdravljenje.
- **Togost sklepov, bolečine sklepov** (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se namreč lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunosupresija (zmanjšanje aktivnosti imunskega odziva) in višji indeks telesne mase.
- **Bolečine, občutljivost ali šibkost mišic**, zlasti v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili. V redkih primerih so bile te mišične motnje resne.
- Simptomi omotičnosti, vrtoglavice, omedlevice ali občutek nepravilnosti srčnega ritma. Zdravilo Kaletra lahko povzroči spremembe v srčnem ritmu in električni aktivnosti srca. Te spremembe je mogoče videti na EKG-ju (elektrokardiogramu).

Druga zdravila in zdravilo Kaletra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

- antibiotiki (npr. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- zdravila proti raku (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, večina zaviralcev tirozin kinaz kot sta dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin in vinblastin);
- antikoagulanti (npr. varfarin, rivaroksaban, vorapaksar);
- zdravila proti depresiji (npr. trazodon, bupropion);
- zdravila proti epilepsiji (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin in valproat);
- zdravila proti glivicam (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol);
- zdravila za zdravljenje protina (npr. kolhicin). Zdravila Kaletra ne smete jemati skupaj s kolhicinom, če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte tudi 'Ne jemljite zdravila Kaletra', zgoraj);
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (bedakilin, delamanid);
- protivirusna zdravila za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir, simeprevir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir);
- zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (npr. sildenafil in tadalafil);
- fusidno kislino za zdravljenje dolgotrajnih okužb kosti in sklepov (npr. osteomielitisa);
- zdravila za srce:
 - digoksin;
 - zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - zdravila za urejanje srčnega ritma (npr. bepridil, sistemski lidokain, kinidin);
- zdravila, ki zavirajo HIV CCR5 (npr. maravirok);
- zdravila, ki zavirajo HIV-1 integrazo (npr. raltegravir);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nizkega števila rdečih krvničk (npr. fostamatinib);
- levotiroksin (za zdravljenje težav s ščitnico);
- zdravila za zniževanje holesterola v krvi (npr. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ali simvastatin);
- zdravila za zdravljenje astme in drugih pljučnih bolezni, npr. kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) (npr. salmeterol);
- zdravila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visokega krvnega tlaka v pljučni arteriji) (npr. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- zdravila z vplivom na imunski sistem (npr. ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus);

- zdravila, ki se uporabljajo za odvajanje od kajenja (npr. bupropion);
- zdravila za lajšanje bolečine (npr. fentanil);
- morfinu podobna zdravila (npr. metadon);
- nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI - Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) (npr. efavirenz, nevirapin);
- peroralni kontraceptivi ali kontraceptivi v obližu za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje spodaj z naslovom “**Kontraceptivi**”);
- zaviralci proteaz (npr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir);
- pomirjevalna zdravila (npr. injicirani midazolam);
- steroidi (npr. budezonid, deksametazon, flutikazonpropionat, etinilestradiol, triamcinolon);

Za informacije o zdravilih, ki jih ne smete jemati skupaj z zdravilom Kaletra, **preberite seznam zdravil zgoraj v poglavju “Ne jemljite zdravila Kaletra, če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil”**.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne jemljite zdravila Kaletra**, če trenutno jemljete avanafil ali vardenafil.
- Zdravila Kaletra ne smete jemati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak v pljučni arteriji) (glejte poglavje zgoraj **Ne jemljite zdravila Kaletra**).
- Če sildenafil ali tadalafil in zdravilo Kaletra jemljete skupaj, vas lahko ogrožajo neželeni učinki kot npr. nizek krvni tlak, omedlevica, motnje vida in erekcija, ki traja več kot 4 ure. Če erekcija traja več kot 4 ure, **takoj** potrebujete zdravniško pomoč, da bi preprečili trajno okvaro spolnega uda. Te simptome vam lahko razloži zdravnik.

Kontraceptivi

- Če za preprečevanje nosečnosti jemljete peroralne kontraceptive ali kontraceptive v obližu, morate uporabiti dodatno ali drugačno kontracepcijsko zaščito (npr. kondom), kajti zdravilo Kaletra lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov ali kontraceptivov v obližu.

Nosečnost in dojenje

- Zdravniku **takoj** povejte, če nameravate zanositi, če ste ali če mislite, da bi lahko bili noseči.
- Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se o tem čim prej pogovorite s svojim zdravnikom.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravila Kaletra niso posebej preizkušali glede možnih učinkov na sposobnost za upravljanje vozil ali delo s stroji. Ne vozite in ne upravljajte s stroji, če se vam pojavi katerikoli neželeni učinek (npr. siljenje na bruhanje), ki bi vplival na vaše varno ravnanje. V takem primeru se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Kaletra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Kaletra

Pomembno je, da tablete zdravila Kaletra zaužijete cele in jih ne žvečite, ne lomite in ne drobite.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Koliko zdravila Kaletra naj uporabim in kdaj

Uporaba pri odraslih

- Običajni odmerek za odrasle je 400 mg/100 mg dvakrat na dan, to je vsakih 12 ur, v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Odrasli bolniki, ki predhodno še niso dobivali drugih protiretrovirusnih zdravil, lahko tablete zdravila Kaletra jemljejo tudi enkrat na dan v odmerku 800 mg/200 mg. Zdravnik vam bo svetoval, koliko tablet morate vzeti. Odrasli bolniki, ki predhodno dobivali druga protiretrovirusna zdravila, lahko tablete zdravila Kaletra jemljejo enkrat na dan v odmerku 800 mg/200 mg, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno.
- V primeru uporabe enkrat na dan se zdravila Kaletra ne sme jemati z efavirenzem, nevirapinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ali fenitoinom.
- Zdravilo Kaletra tablete se lahko jemljejo s harno ali brez nje.

Uporaba pri otrocih, starih 2 leti in več

- Pravi odmerek (število tablet) za otroka bo zdravnik določil na osnovi otrokove višine in telesne mase.
- Zdravilo Kaletra tablete se lahko jemljejo s harno ali brez nje.

Zdravilo Kaletra je na voljo tudi kot 200/50 mg filmsko obložene tablete. Zdravilo Kaletra peroralna raztopina je na voljo za bolnike, ki ne morejo zaužiti tablet.

Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Kaletra, kot bi smeli

- Če ugotovite, da ste vzeli več zdravila Kaletra, kot bi bilo treba, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če ne morete kontaktirati svojega zdravnika, pojdite v bolnišnico.

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Kaletra

Če jemljete zdravilo Kaletra dvakrat na dan

Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila v 6 urah od predvidenega časa jemanja, vzemite izpuščen odmerek čim prej in nato nadaljujte z odmerjanjem kot običajno, kakor vam je predpisal zdravnik.

Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila več kot 6 ur po predvidenem času jemanja, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če jemljete zdravilo Kaletra enkrat na dan

Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila v 12 urah od predvidenega časa jemanja, vzemite izpuščen odmerek čim prej in nato nadaljujte z odmerjanjem kot običajno, kakor vam je predpisal zdravnik.

Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila več kot 12 ur po predvidenem času jemanja, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo Kaletra

- Dnevne odmerke zdravila Kaletra ne opuščajte in ne spreminjajte, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.
- Da bo zdravilo Kaletra pomagala obvladovati okužbo s HIV, jo morate vzeti vsak dan dvakrat, ne glede na to, koliko bolje se počutite.
- Jemanje zdravila Kaletra po navodilih zagotavlja najboljšo možnost za odložitev pojava odpornosti proti temu zdravilu.
- Če vam neželen učinek prepreči, da bi zdravilo Kaletra jemali, kot je naročeno, to takoj povejte zdravniku.
- Vedno imejte pri roki dovolj zdravila Kaletra, da vam je ne bo zmanjkalo. Če greste na potovanje ali v bolnišnico, imejte s seboj vedno toliko zdravila Kaletra, da vam bo zadostovala, dokler ne dobite nove zaloge.
- To zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Kaletra neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Včasih je težko ločiti neželene učinke zaradi zdravila Kaletra od neželenih učinkov zaradi drugih sočasno uporabljenih zdravil ali od zapletov okužbe HIV.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Bolniki, ki so jemali to zdravilo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Zdravnika takoj obvestite o neželenih učinkih ali katerih koli drugih simptomih. Če stanje traja ali se poslabša, poiščite zdravniško pomoč.

Zelo pogosti: pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov

- driska;
- slabost;
- okužbe zgornjih dihal.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- vnetje trebušne slinavke;
- bruhanje, povečan trebuh, bolečine v spodnjem in zgornjem delu trebuha, vetrovi, prebavne motnje, zmanjšan apetit, refluks iz želodca v požiralnik, ki je lahko boleč;
- **zdravniku povejte**, če vam je slabo, bruhate ali vas boli trebuh, ker bi to lahko kazalo na pankreatitis (vnetje trebušne slinavke);
- otekanje ali vnetje želodca, črevesja in debelega črevesa;
- povišan nivo holesterola v krvi, povišan nivo trigliceridov (oblika maščobe) v krvi, visok krvni tlak;
- zmanjšana sposobnost telesa za uravnavanje sladkorja vključno s sladkorno boleznijo, znižanje telesne mase;
- nizko število rdečih krvničk, nizko število belih krvničk, ki so potrebne za boj proti okužbi;
- izpuščaji, ekcem, nabiranje lusk mastne kože;
- omotica, anksioznost, težave s spanjem;
- utrujenost, pomanjkanje moči in energije, glavobol vključno z migreno;
- hemoroidi;
- vnetje jeter vključno s povišanimi jetrnimi encimi;
- alergijske reakcije vključno s koprivnico in vnetjem v ustih;
- okužbe spodnjih dihal;
- povečanje limfnih vozlov;
- impotenca, nenormalno močna ali podaljšana menstrualna krvavitev ali odsotnost menstruacije;

- mišične bolezni, kot so šibkost in krči, bolečine v sklepih, mišicah in hrbtu;
- poškodbe perifernih živcev;
- nočno potenje, srbenje, izpuščaji vključno z bulami na koži, okužbe kože, vnetje kože ali lasnih por, zastajanje tekočine v celicah ali tkivih.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nenormalne sanje;
- odsotnost ali spremenjen občutek za okus;
- izpadanje las;
- nenormalnost v elektrokardiogramu (EKG), ki se imenuje atrioventrikularni blok;
- nastajanje plakov v vaših arterijah, ki bi lahko vodili do srčnega infarkta in možganske kapi;
- vnetje krvnih žil in kapilar;
- vnetje žolčnih vodov;
- nekontrolirano tresenje telesa;
- zaprtje;
- globoka venska tromboza, povezana s krvnimi strdki;
- suha usta;
- nezmožnost kontrole črevesa;
- vnetje prvega dela tankega črevesa takoj za želodcem, rana ali razjeda v prebavilih, krvavitev iz prebavil ali rektuma;
- rdeče krvničke v urinu;
- porumenitev kože ali beločnic (zlatenica);
- maščobni depoziti v jetrih, povečana jetra;
- zmanjšano delovanje testisov;
- izbruh simptomov, povezanih z neaktivno okužbo v vašem telesu (imunska rekonstitucija);
- povečan apetit;
- nenormalno visok nivo bilirubina (pigment, ki nastaja ob razpadu rdečih krvničk) v krvi;
- zmanjšana želja po spolnosti;
- vnetje ledvic;
- odmrtje kosti zaradi slabe preskrbe s krvjo v to področje;
- bolečine ali razjede v ustih, vnetje želodca in črevesa;
- odpoved ledvic;
- razpad mišičnih vlaken, ki privede do sproščanja vsebine mišičnih vlaken (mioglobina) v krvni obtok;
- zvoki v enem ali v obeh ušesih, kot so brenčanje, zvonjenje ali žvižganje;
- tresavica;
- nenormalno zapiranje ene od zaklopk (trikuspidalna valva v vašem srcu);
- vrtočlavica (vertigo);
- bolezni oči, nenormalen vid;
- povišanje telesne mase.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- hudi ali življenje-ogrožujoči izpuščaji in mehurji (Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem).

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- ledvični kamni.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V*](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kaletra

- To zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Kaletra ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Če opazite, da se je barva tega zdravila spremenila, ga ne uporabite.

Kako naj zavržem neporabljeno zdravilo Kaletra

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kaletra

Učinkovini sta lopinavir in ritonavir.

Ena tableta zdravila Kaletra vsebuje 100 mg lopinavirja in 25 mg ritonavirja.

Druge sestavine zdravila so:

Tableta

Koloidni brezvodni silicijev dioksid, kopovidon, natrijev stearilfumarat, sorbitan lavrat.

Filmska obloga

Polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid, makrogol 3350, rdeči železov oksid E172.

Izgled zdravila Kaletra in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete zdravila Kaletra so blede rožnate in imajo vtisnjeni oznaki [Abbottov logo] in "AC".

Filmsko obložene tablete zdravila Kaletra z jakostjo 100 mg/25 mg so na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 60 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemčija

Izdelovalec

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano: {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.