PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý 1 ml perorálneho roztoku Kaletry obsahuje 80 mg lopinaviru spolu s 20 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetických vlastností.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý1 ml obsahuje 356,3 mg etanolu (42,4 % v/v); 168,6 mg tekutého hydrolyzovaného kukuričného škrobu; 152,7 mg propylénglykolu (15,3 % w/v) (pozri časť 4.3); 10,2 mg hydrogenricínomakrogolu a 4,1 mg draselnej soli acesulfámu (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Roztok je bledožltej až oranžovej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kaletra je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 14 dní a starších, infikovaných vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV-1).

U pacientov infikovaných HIV-1, ktorí už užívali inhibítor proteáz, má byť výber Kaletry založený na skúsenostiach s individuálnou vírusovou rezistenciou a predchádzajúcou liečbou pacientov (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Kaletrou má viesť lekár so skúsenosťami s liečbou HIV infekcie.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci
Odporúčané dávkovanie Kaletry je 5 ml perorálneho roztoku (400/100 mg) dvakrát denne, užité spolu s jedlom.

Pediatrická populácia vo veku od 14 dní a starší
Lieková forma perorálny roztok sa u detí odporúča ako najvhodnejší spôsob dávkovania, založený na veľkosti plochy povrchu tela a telesnej hmotnosti. Ak sa však usúdi, že je potrebné siahnuť po pevnej liekovej forme u detí s hmotnosťou menej ako 40 kg alebo plochou povrchu tela (Body Surface Area, BSA) v rozmedzí 0,5 až 1,4 m^2 a deti sú schopné tablety prehltnúť, majú sa použiť tablety Kaletry 100 mg/25 mg. Tablety Kaletry s dávkou pre dospelých (400/100 mg dvakrát denne) možno použiť u detí s hmotnosťou viac ako 40 kg alebo s BSA* vyššou ako 1,4 m^2. Tablety Kaletry sa podávajú

perorálne a musia sa prehltnúť vcelku, bez hryzenia, lámania alebo drvenia. Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Kaletra 100 mg/25 mg filmom obalené tablety.

U všetkých liekov, ktoré sa majú podať dojčatám, vrátane Kaletry perorálneho roztoku, je nutné vziať do úvahy celkové množstvo alkoholu a propylénglykolu, aby sa zabránilo toxickému účinku týchto pomocných látok (pozri časť 4.4).

Odporúčané dávkovanie pre pediatrických pacientov vo veku od 14 dní do 6 mesiacov

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov 2 týždne až 6 mesiacov		
Na základe hmotnosti (mg/kg)	**Na základe BSA (mg/m^2)***	**Frekvencia**
16/4 mg/kg (zodpovedajúce 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m^2 (zodpovedajúce 3,75 ml/m^2)	Podávať dvakrát denne s jedlom.

*Plocha povrchu tela sa vypočíta pomocou nasledujúceho vzorca
BSA (m^2) = √ (Výška (cm) X Hmotnosť (kg)/3600)

Neodporúča sa podávanie Kaletry v kombinácii s efavirenzom alebo nevirapínom pacientom, ktorí majú menej ako 6 mesiacov.

Odporúčané dávkovanie pre pediatrických pacientov starších ako 6 mesiacov a mladších ako 18 rokov

Bez súbežného podávania efavirenzu alebo nevirapínu

Nasledujúce tabuľky obsahujú pokyny pre dávkovanie Kaletry perorálneho roztoku na základe telesnej hmotnosti a plochy povrchu tela.

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov na základe telesnej hmotnosti* > 6 mesiacov až 18 rokov		
Telesná hmotnosť (kg)	**Dávka perorálneho roztoku dvakrát denne (dávka v mg/kg)**	**Objem perorálneho roztoku dvakrát denne s jedlom (80 mg lopinaviru/20 mg ritonaviru na ml)****
7 až < 15 kg	12/3 mg/kg	
7 až 10 kg		1,25 ml
> 10 až < 15 kg		1,75 ml
≥ 15 až 40 kg	10/2,5 mg/kg	
15 až 20 kg		2,25 ml
> 20 až 25 kg		2,75 ml
> 25 až 30 kg		3,50 ml
> 30 až 35 kg		4,00 ml
> 35 až 40 kg		4,75 ml
≥ 40 kg	Pozri odporúčané dávkovanie pre dospelých	

*odporúčania pre dávkovanie na základe hmotnosti sú založené na obmedzených údajoch
**objem (ml) perorálneho roztoku predstavuje priemernú dávku pre hmotnostný rozsah

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov pre dávku 230/57,5 mg/m^2 > 6 mesiacov až 18 rokov	
Plocha povrchu tela* (m^2)	**Dávka dvakrát denne (dávka 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)

* Plocha povrchu tela sa vypočíta pomocou nasledujúceho vzorca
Plocha povrchu tela (m^2) = √ (Výška (cm) x Hmotnosť (kg)/3600)

Súbežná liečba: efavirenz alebo nevirapín

Dávka 230/57,5 mg/m^2 môže byť u niektorých detí nedostatočná, ak sa podáva spolu s nevirapínom alebo efavirenzom. U týchto pacientov sa má zvážiť zvýšenie dávky Kaletry na 300/75 mg/m^2. Odporúčaná dávka 533/133 mg alebo 6,5 ml dvakrát denne sa nesmie prekročiť.

Deti mladšie ako 14 dní a predčasne narodení novorodenci
Kaletra perorálny roztok sa nemá podávať novorodencom pred dosiahnutím postmenštruačného veku (prvý deň posledného menštruačného cyklu matky plus čas, ktorý uplynul od pôrodu) 42 týždňov a postnatálneho veku 14 dní (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene
U HIV-infikovaných pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bol pozorovaný nárast o približne 30 % v expozícii lopinavirom, nepredpokladá sa však, že je klinicky významný (pozri časť 5.2). Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene. Týmto pacientom sa nesmie Kaletra podávať (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek
Nakoľko je renálny klírens lopinaviru a ritonaviru zanedbateľný, neočakáva sa zvýšenie plazmatických koncentrácií u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže sa lopinavir a ritonavir vo vysokej miere viažu na plazmatické bielkoviny, je nepravdepodobné, že ich bude možné v signifikantnom množstve odstrániť pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy.

Spôsob podávania

Kaletra sa podáva perorálne a má sa užívať vždy s jedlom (pozri časť 5.2). Dávka sa má podávať pomocou kalibrovanej 2 ml alebo 5 ml perorálnej dávkovacej striekačky, ktorá najlepšie zodpovedá predpísanému objemu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažká insuficiencia pečene.

Kaletra obsahuje lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítormi izoformy CYP3A cytochrómu P450. Kaletra sa nemá podávať spoločne s liečivami, ktorých metabolizmus je vysoko závislý od CYP3A,

a ktorých zvýšené plazmatické hladiny sú spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi účinkami. Medzi tieto liečivá patria:

Skupina liečiv	**Liečivá v rámci skupiny**	**Odôvodnenie**
Zvýšené koncentrácie súbežne podávaného liečiva		
Antagonisty alfa$_1$-adrenergných receptorov	alfuzosín	Zvýšené koncentrácie alfuzosínu v plazme, ktoré môžu viesť k ťažkej hypotenzii. Súbežné podávanie s alfuzosínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Antianginózne lieky	ranolazín	Zvýšené koncentrácie ranolazínu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
Antiarytmiká	amiodarón, dronedarón	Zvýšené koncentrácie amiodarónu a dronedarónu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko arytmií alebo iných závažných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5).
Antibiotikum	kyselina fusidová	Zvýšené koncentrácie kyseliny fusidovej v plazme. Súbežné podávanie s kyselinou fusidovou je kontraindikované pri dermatologických infekciách (pozri časť 4.5).
Protinádorové lieky	neratinib	Zvýšené koncentrácie neratinibu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	venetoklax	Zvýšené koncentrácie venetoklaxu v plazme. Zvýšené riziko syndrómu z rozpadu nádoru na začiatku dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.5).
Lieky proti dne	kolchicín	Zvýšené koncentrácie kolchicínu v plazme. Možné riziko vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.4 a 4.5).
Antihistaminiká	astemizol, terfenadín	Zvýšené koncentrácie astemizolu a terfenadínu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobených týmito liečivami (pozri časť 4.5).
Antipsychotiká/ neuroleptiká	lurasidón	Zvýšené koncentrácie lurasidónu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	pimozid	Zvýšené koncentrácie pimozidu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných hematologických abnormalít alebo iných závažných nežiaducich reakcií spôsobených týmto liečivom (pozri časť 4.5).

	kvetiapín	Zvýšené koncentrácie kvetiapínu v plazme, čo môže viesť ku kóme. Súbežné podávanie s kvetiapínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Námeľové alkaloidy	dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín	Zvýšené koncentrácie námeľových alkaloidov vedúce k akútnej toxicite spôsobenej námeľovými alkaloidmi vrátane vazospazmu a ischémie (pozri časť 4.5).
Prokinetikum	cisaprid	Zvýšené koncentrácie cisapridu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobené týmto liečivom (pozri časť 4.5).
Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)	elbasvir/grazoprevir	Zvýšené riziko zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) (pozri časť 4.5).
	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho	Zvýšené plazmatické koncentrácie paritapreviru; čím sa zvyšuje riziko zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) (pozri časť 4.5).
Látky upravujúce lipidy		
Inhibítory HMG Co-A reduktázy	lovastatín, simvastatín	Zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu v plazme; tým sa zvyšuje riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.5).
Inhibítor mikrozomálneho triglyceridového transportného proteínu (MTTP)	lomitapid	Zvýšené koncentrácie lomitapidu v plazme (pozri časť 4.5).
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)	avanafil	Zvýšené koncentrácie avanafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
	sildenafil	Kontraindikované iba pri použití v liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie (PAH). Zvýšené koncentrácie sildenafilu v plazme. Tým sa zvyšuje možnosť nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (zahŕňajúcich hypotenziu a synkopu). Pozri časti 4.4 a 4.5 týkajúcu sa súbežného podávania sildenafilu pacientom s erektilnou dysfunkciou.
	vardenafil	Zvýšené koncentrácie vardenafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
Sedatíva/hypnotiká	perorálne podávaný midazolam, triazolam	Zvýšené koncentrácie perorálne podávaného midazolamu a triazolamu. Tým sa zvyšuje riziko nadmernej sedácie a útlmu dýchania spôsobené týmito liečivami. Upozornenia týkajúce sa parenterálne podávaného midazolamu, pozri časť 4.5.
Znížená koncentrácia lopinaviru/ritonaviru v plazme		

Rastlinné produkty	ľubovník bodkovaný	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum)* spôsobujú riziko znížených koncentrácií lopinaviru a ritonaviru v plazme a zníženie klinických účinkov (pozri časť 4.5).

Kaletra perorálny roztok je kontraindikovaný u detí mladších ako 14 dní , tehotných žien, pacientov so zlyhaním funkcie pečene alebo obličiek a u pacientov liečených disulfiramom alebo metronidazolom vzhľadom na potenciálne riziko toxicity pomocnej látky propylénglykolu (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s pridruženými ochoreniami

Porucha funkcie pečene
Bezpečnosť a účinnosť Kaletry nebola stanovená u pacientov so signifikantnými poruchami funkcie pečene. Kaletra je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a pacienti liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej protivírusovej terapie hepatitídy B alebo C si preštudujte relevantné informácie o týchto liekoch.

Pacienti s poškodením funkcie pečene vrátane chronickej hepatitídy majú zvýšený výskyt abnormalít pečeňovej funkcie v priebehu kombinovanej antiretrovírusovej terapie a majú byť sledovaní v súlade so štandardnou praxou. Ak u týchto pacientov dôjde k zhoršeniu pečeňového ochorenia, má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U pacientov s monoinfekciou HIV-1 a jedincov užívajúcich liek ako postexpozičnú profylaktickú liečbu boli hlásené zvýšené hodnoty transamináz so zvýšením hodnôt bilirubínu alebo bez nich, a to už po 7 dňoch liečby lopinavirom/ritonavirom súčasne s ďalšími antiretrovírusovými liečivami. V niektorých prípadoch bola hepatálna dysfunkcia závažná.

Pred začiatkom liečby lopinavirom/ritonavirom je potrebné vykonať príslušné laboratórne vyšetrenia a počas liečby treba pacienta starostlivo sledovať.

Porucha funkcie obličiek
Keďže vylučovanie lopinaviru a ritonaviru obličkami je nepatrné, nepredpokladajú sa ich zvýšené plazmatické hladiny u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže lopinavir a ritonavir sú pevne viazané na proteíny, nie je pravdepodobné, že by mohli byť významne eliminované hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

Hemofília
U pacientov s hemofíliou typu A a B, liečených inhibítormi proteáz, bolo hlásené zvýšené krvácanie vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartrózy. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný faktor VIII. Vo viac než polovici hlásených prípadov liečba inhibítormi proteáz pokračovala alebo bola po prerušení opäť zahájená. Predpokladá sa kauzálny vzťah, aj keď mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Pacienti s hemofíliou sa majú upozorniť na možnosť zvýšeného krvácania.

Pankreatitída
U pacientov užívajúcich Kaletru vrátane tých, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia, boli hlásené prípady pankreatitídy. Vo väčšine prípadov išlo o pacientov s predchádzajúcou pankreatitídou v anamnéze a/alebo pacientov so súbežnou terapiou s inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať pankreatitídu. Výrazné zvýšenie hladiny triglyceridov je rizikovým faktorom pre vznik pankreatitídy. Pacienti s pokročilým HIV ochorením majú riziko zvýšenej hladiny triglyceridov a pankreatitídy.

O pankreatitíde sa má uvažovať, ak sa objavia klinické príznaky (nauzea, vracanie, bolesť brucha) alebo odchýlky hodnôt laboratórnych testov, typické pre pankreatitídu (ako zvýšená hladina lipázy alebo amylázy v sére). Pacienti s týmito znakmi alebo príznakmi majú byť vyšetrení a terapia Kaletrou sa má ukončiť, ak sa potvrdí diagnóza pankreatitídy (pozri časť 4.8).

Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm
U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže vzniknúť v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

Pri imunitnej rekonštitúcii boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza
Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapii ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Predĺženie PR intervalu
Preukázalo sa, že lopinavir/ritonavir spôsobuje u niektorých zdravých dospelých jedincov mierne asymptomatické predĺženie PR intervalu. U pacientov, ktorí užívali lopinavir/ritonavir, a mali štrukturálnu chorobu srdca a už existujúce abnormality prevodového systému alebo dostávali lieky, o ktorých je známe, že predlžujú PR interval (také ako verapamil alebo atazanavir), boli zriedkavé hlásenia o výskyte atrioventrikulárnej blokády II. alebo III. stupňa. U takýchto pacientov sa má Kaletra používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Telesná hmotnosť a metabolické parametre
Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Interakcie s liekmi

Kaletra obsahuje lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítormi izoformy CYP3A cytochrómu P450. Kaletra pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie liečiv, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A. Toto zvýšenie plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liečiv môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce účinky (pozri časti 4.3 a 4.5).

Silné inhibítory CYP3A4, ako sú inhibítory proteázy, môžu zvýšiť expozíciu bedachilínu, čo môže potenciálne zvýšiť riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom. Preto je potrebné vyhnúť sa kombinácii bedachilínu s lopinavirom/ritonavirom. Avšak ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s lopinavirom/ritonavirom je nutné vykonávať s opatrnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.5 a SPC bedachilínu).

Súbežné podávanie delamanidu so silným inhibítorom CYP3A (ako lopinavir/ritonavir) môže zvýšiť expozíciu metabolitu delamanidu, ktorý je spojený s predĺžením intervalu QTc. Preto, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s lopinavirom/ritonavirom, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.5 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).

Život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A ako ritonavir. Súbežné podávanie s kolchicínom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.3 a 4.5).

Kombinácia Kaletry s:
- tadalafilom, indikovaným v liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- riociguátom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- vorapaxarom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- kyselinou fusidovou podávanou v liečbe osteoartikulárnych infekcií sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- salmeterolom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- rivaroxabánom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Kombinácia Kaletry s atorvastatínom sa neodporúča. Ak je užívanie atorvastatínu nevyhnutné, má sa podávať v najnižšej možnej dávke za starostlivého monitorovania bezpečnosti. Súbežné použitie Kaletry s rosuvastatínom si tiež vyžaduje opatrnosť a majú sa zvážiť nižšie dávky. Ak je indikovaná liečba s inhibítormi HMG-CoA reduktázy, odporúča sa použiť pravastatín alebo fluvastatín (pozri časť 4.5).

Inhibítory PDE5
Zvýšená opatrnosť je potrebná pri predpisovaní sildenafilu alebo tadalafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie pacientom, užívajúcim Kaletru. Predpokladá sa, že pri súbežnom užívaní Kaletry s týmito liečivami sa výrazne zvýšia ich koncentrácie a môže dôjsť k výskytu nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia, synkopa, zmeny zraku a predĺžená erekcia (pozri časť 4.5). Súbežné užívanie avanafilu alebo vardenafilu a lopinaviru/ritonaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie sildenafilu, predpísaného na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie, a Kaletry je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Zvýšená opatrnosť je nutná, ak sa užíva Kaletra spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval ako: chlórfenamín, chinidín, erytromycín, klaritromycín. Kaletra môže zvýšiť koncentráciu týchto liekov, čo môže viesť k zvýšeniu výskytu ich kardiálnych nežiaducich účinkov.
V predklinických štúdiách s Kaletrou boli hlásené kardiálne príhody; takže nie je možné vylúčiť potencionálne kardiálne účinky Kaletry (pozri časti 4.8 a 5.3).

Súbežné podávanie Kaletry s rifampicínom sa neodporúča. Rifampicín v kombinácii s Kaletrou zapríčiňuje výrazné zníženie hladín lopinaviru a tým môže významne znížiť terapeutický účinok lopinaviru. Primeraná expozícia lopinaviru/ritonaviru sa môže dosiahnuť vtedy, ked sa použije vyššia dávka Kaletry, ale to je spojené s vyšším rizikom pečeňovej a gastrointestinálnej toxicity. Preto je potrebné sa vyhnúť ich súbežnému podaniu, pokiaľ sa to nepovažuje za striktne nevyhnutné (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie Kaletry a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A4, ako je budezonid a triamcinolón, sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

<u>Iné</u>

Pacienti užívajúci perorálny roztok, najmä tí, ktorí majú poruchu funkcie obličiek alebo zníženú schopnosť metabolizovať propylénglykol (napr. pacienti ázijského pôvodu), majú byť monitorovaní na nežiaduce účinky, ktoré môžu byť dôsledkom toxicity propylénglykolu (t. j. kŕče, stupor, tachykardia, hyperosmolarita, laktátová acidóza, renálna toxicita, hemolýza) (pozri časť 4.3).

Kaletra nevylieči HIV infekciu alebo AIDS. Aj u ľudí, užívajúcich Kaletru, môžu vzniknúť infekcie alebo iné ochorenia spojené s ochorením HIV alebo AIDS.

Okrem vyššie spomínaného propylénglykolu perorálny roztok Kaletra obsahuje alkohol (42 % V/V), ktorý môže byť potenciálne škodlivý u ľudí s pečeňovými ochoreniami, alkoholizmom, epilepsiou, poranením alebo ochorením mozgu, ako aj u tehotných žien a detí. Môže meniť alebo zvyšovať účinky iných ochorení. Kaletra perorálny roztok obsahuje pri užívaní podľa odporúčaného dávkovania do 0,8 g fruktózy v jednej dávke. Toto môže byť nevhodné u pacientov s vrodenou intoleranciou fruktózy. Kaletra perorálny roztok obsahuje do 0,3 g glycerolu v jednej dávke. Iba pri neúmyselnom užití vysokých dávok môže spôsobiť glycerol bolesť hlavy a gastrointestinálne poruchy. Navyše aj hydrogenricínomakrogol a draslík, ktoré obsahuje perorálny roztok Kaletra, môžu vo vysokých dávkach spôsobovať gastrointestinálne ťažkosti. Opatrnosť je potrebná u pacientov s diétou s nízkym obsahom draslíka.

<u>Zvláštne riziko toxicity vo vzťahu k množstvu alkoholu a propylénglykolu obsiahnutého v Kaletre perorálny roztok</u>

Zdravotnícki pracovníci si musia byť vedomí, že Kaletra perorálny roztok je vysoko koncentrovaný a obsahuje 42,4 % alkoholu (v/v) a 15,3 % propylénglykolu (w/v). Jeden ml Kaletry perorálny roztok obsahuje 356,3 mg alkoholu a 152,7 mg propylénglykolu.

Zvláštna pozornosť sa musí venovať presnému výpočtu dávky Kaletry, vypísaniu objednávky lieku, informáciám pre výdaj lieku a pokynom na dávkovanie, aby sa minimalizovalo riziko pochybenia v liečbe a predávkovania. Toto je mimoriadne dôležité u dojčiat a detí v útlom veku.

Celkové množstvo alkoholu a propylénglykolu je nutné vziať do úvahy u všetkých liekov, ktoré sa majú podať deťom, aby sa zabránilo toxickému účinku týchto pomocných látok. Deti musia byť starostlivo sledované na toxicitu súvisacu s Kaletrou perorálny roztok, ku ktorej patrí: hyperosmolalita - s alebo bez laktátovej acidózy, renálna toxicita, útlm centrálneho nervového systému (CNS) (vrátane stuporu, kómy a apnoe), epileptické kŕče, hypotónia, srdcové arytmie a zmeny v EKG a hemolýza. Po uvedení lieku na trh boli hlásené život ohrozujúce prípady kardiálnej toxicity (vrátane úplnej atrioventrikulárnej (AV) blokády, bradykardie a kardiomyopatie), laktátová acidóza, akútne zlyhanie obličiek, útlm CNS a respiračné komplikácie so smrteľnými následkami, najmä u predčasne narodených novorodencov, ktorým sa podávala Kaletra perorálny roztok (pozri časti 4.3 a 4.9).

Na základe zistení v pediatrickej štúdii (pozorované expozície boli nižšie približne o 35 % AUC_{12} a o 75 % C_{min} v porovaní s dospelými) by mohli mať malé deti od 14 dní do 3 mesiacov suboptimálnu expozíciu s možným rizikom nedostatočnej virologickej supresie a vzniku rezistencie (pozri časť 5.2).

Keďže Kaletra perorálny roztok obsahuje alkohol, neodporúča sa používať ho s polyuretánovou sondou na kŕmenie kvôli potenciálnej inkompatibilite.

<u>Sodík</u>

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kaletra obsahuje lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítormi izoformy CYP3A cytochrómu P450 *in vitro*. Súbežné podávanie Kaletry s iným liekmi, primárne metabolizovanými CYP3A, môže viesť

k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť jej terapeutické alebo nežiaduce reakcie. Kaletra neinhibuje CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ani CYP1A2 v klinicky používaných koncentráciách (pozri časť 4.3).

Ukázalo sa, že Kaletra *in vivo* indukuje svoj vlastný metabolizmus a zvyšuje biotransformáciu niektorých liekov metabolizovaných enzýmami cytochrómu P450 (vrátane CYP2C9 a CYP2C19) a glukuronidáciou. To môže viesť k zníženej plazmatickej koncentrácii a prípadne znižovať účinnosť súbežne podávaných liekov.

Lieky, ktorých podávanie je špeciálne kontraindikované vzhľadom na očakávanú intenzitu interakcií a riziko závažných nežiaducich účinkov, sú uvedené v časti 4.3.

Známe a teoreticky možné interakcie s vybranými antiretrovirotikami a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke. Tento zoznam nie je úplný ani konečný. Je potrebné si preštudovať jednotlivé SPC.

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi Kaletrou a súbežne podávanými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke (zvýšenie je označené ako "↑", zníženie ako "↓", bez zmeny sa označuje ako "↔", raz denne ako "QD", dvakrát denne ako "BID" a trikrát denne ako "TID").

Ak nie je uvedené inak, v nižšie popísaných skúšaniach bolo použité odporúčané dávkovanie lopinaviru/ritonaviru (t.j. 400/100 mg dvakrát denne).

Súbežne podávané lieky podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Geometrický priemer zmien (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Mechanizmus interakcie**	**Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Kaletrou**
Antiretrovírusové látky		
Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
Stavudín, Lamivudín	Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Abakavir, Zidovudín	Abakavir, Zidovudín: Koncentrácie sa môžu znížiť v dôsledku zvýšenej glukuronidácie spôsobenej lopinavirom/ritonavirom.	Klinický význam znížených koncentrácií abakaviru a zidovudínu nie je známy.
Tenofovir dizoproxilfumarát (DF) 300 mg QD (zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxilu)	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná. Vyššie koncentrácie tenofoviru môžu zosilniť nežiaduce účinky spojené s tenofovirom vrátane obličkových porúch.
Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Pri súbežnom podávaní s efavirenzom sa má dávkovanie tabliet Kaletry zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (v porovnaní s dávkou 400/100 mg BID podávanou samostatne)	

Nevirapín, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Pri súbežnom podávaní s nevirapínom sa má dávkovanie tabliet Kaletry zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne.
Etravirín (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg BID)	Etravirín: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 30 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Rilpivirín (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg BID)	Rilpivirín: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (inhibícia enzýmov CYP3A)	Súbežné používanie Kaletry s rilpivirínom spôsobuje zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu, ale úprava dávky nie je potrebná.
Antagonista HIV CCR5		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Spôsobené inhibíciou CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní s Kaletrou 400/100 mg dvakrát denne sa má dávka maraviroku znížiť na 150 mg dvakrát denne.
Inhibítor integrázy		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Súbežné podávanie s inými inhibítormi HIV proteázy (PI) Na základe aktuálnych liečebných smerníc sa duálna liečba inhibítormi proteáz vo všeobecnosti neodporúča.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) alebo Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: koncentrácie amprenaviru sa signifikantne znižujú.	Súbežné podávanie zvýšených dávok fosamprenaviru (1400 mg BID) s Kaletrou (533/133 mg BID) pacientom, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy, malo pri tomto kombinovanom režime v porovnaní so štandardnými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru za následok vyšší výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zvýšenie triacylglycerolov bez zvýšenia virologickej účinnosti. Preto sa súbežné podávanie týchto liekov neodporúča.

Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-násobne C_{max}: ↓ (v porovnaní so samotným indinavirom 800 mg TID) Lopinavir: ↔ (na základe predchádzajúcich porovnaní)	Vhodné dávky pre túto kombináciu, s ohľadom na účinnosť a bezpečnosť, neboli stanovené.
Sachinavir 1000 mg BID	Sachinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Súbežné podávanie týchto liekov sa neodporúča.
Antacidá		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Ranitidín (150 mg jednorazová dávka)	Ranitidín: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Antagonisty alfa[1] adrenoreceptoru		
Alfuzosín	Alfuzosín: kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie alfuzosínu.	Súbežné podávanie Kaletry a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože sa môže zvýšiť toxicita súvisiaca s alfuzosínom vrátane hypotenzie.
Analgetiká		
Fentanyl	Fentanyl: zvýšené riziko nežiaducich účinkov (respiračná depresia, sedácia) kvôli vyšším plazmatickým koncentráciám z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní fentanylu s Kaletrou sa odporúča starostlivé monitorovanie nežiaducich účinkov (najmä respiračnej depresie, ale aj sedácie).
Antianginózne lieky		
Ranolazín	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie ranolazínu.	Súbežné podávanie Kaletry a ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antiarytmiká		
Amiodarón, dronedarón	Amiodarón, dronedarón: koncentrácie môžu byť zvýšené následkom inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry a amiodarónu alebo dronedarónu je kontraindikované (pozri časť 4.3) kvôli možnému zvýšenému riziku arytmií alebo iných závažných nežiaducich účinkov.
Digoxín	Digoxín: plazmatické koncentrácie sa môžu zvýšiť z dôvodu inhibície P-glykoproteínu lopinavirom/ritonavirom. Zvýšená hladina digoxínu sa môže časom znížiť, pretože sa vyvinie indukcia P-gp.	V prípade súbežného podávania Kaletry a digoxínu je potrebná opatrnosť a pokiaľ je to možné, odporúča sa terapeutické monitorovanie koncentrácií digoxínu. Osobitná pozornosť je nutná pri predpisovaní Kaletry pacientom užívajúcim digoxín, pretože je možné očakávať, že akútny inhibičný účinok

		ritonaviru na P-gp výrazne zvýši hladiny digoxínu. Predpokladá sa, že začatie liečby digoxínom u pacientov, ktorí už užívajú Kaletru, má za následok nižší vzostup koncentrácií digoxínu.
Bepridil, systémovo podaný lidokaín a chinidín	Bepridil, systémovo podaný lidokaín a chinidín: pri súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom môžu byť ich koncentrácie zvýšené.	Je nutná zvýšená opatrnosť a odporúča sa monitorovanie terapeutických koncentrácií, ak je to možné.
Antibiotiká		
Klaritromycín	Klaritromycín: mierne zvýšenie AUC klaritromycínu sa očakáva na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	U pacientov s poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min) sa má zvážiť zníženie dávky klaritromycínu (pozri časť 4.4). Pri podávaní klaritromycínu s Kaletrou pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obličiek je potrebná zvýšená opatrnosť.
Protinádorové lieky a inhibítory kináz		
Abemaciklib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavirom.	Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu abemaciklibu a Kaletry. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, pozri odporúčania týkajúce sa úpravy dávkovania v súhrne charakteristických vlastností pre abemaciklib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním abemaciklibu.
Apalutamid	Apalutamid je stredne silný až silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii lopinaviru/ritonaviru. Sérové koncentrácie apalutamidu môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Znížená expozícia Kaletry môže viesť k potenciálnej strate virologickej odpovede. Súbežné podávanie apalutamidu a Kaletry môže navyše viesť k závažným nežiaducim udalostiam vrátane záchvatu v dôsledku vyšších hladín apalutamidu. Súbežné užívanie Kaletry a apalutamidu sa neodporúča.
Afatinib (Ritonavir 200 mg dvakrát denne)	Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Rozsah zvýšenia závisí od načasovania podávania ritonaviru. Z dôvodu inhibície BCRP (proteín rezistencie rakoviny prsníka/ABCG2) a akútnej inhibície P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní afatinibu a Kaletry je potrebná zvýšená opatrnosť. Pozri súhrn charakteristických vlastností pre afatinib kvôli odporúčaniam na úpravu dávkovania. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním afatinibu.
Ceritinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní ceritinibu s Kaletrou je nutná zvýšená opatrnosť. Odporúčania týkajúce sa úpravy dávkovania pozri v súhrne charakteristických vlastností pre

		ceritinib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním ceritinibu.
Väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib, vinkristín, vinblastín	Väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib a tiež vinkristín a vinblastín: riziko zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov kvôli vyšším sérovým koncentráciám z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Starostlivé monitorovanie tolerancie týchto cytostatík.
Enkorafenib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie enkorafenibu a Kaletry môže zvýšiť expozíciu enkorafenibu, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu enkorafenibu a Kaletry. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a Kaletra sa musí použiť, pacientov treba starostlivo sledovať kvôli bezpečnosti.
Fostamatinib	Zvýšenie expozície metabolitu fostamatinibu R406.	Súbežné podávanie fostamatinibu s Kaletrou môže zvýšiť expozíciu metabolitu fostamatinibu R406, čo vedie k nežiaducim účinkom súvisiacim s dávkou, ako je hepatotoxicita, neutropénia, hypertenzia alebo hnačka. Ak sa takéto udalosti vyskytnú, pozrite si odporúčania na zníženie dávky v súhrne charakteristických vlastností pre fostamatinib.
Ibrutinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie ibrutinibu a Kaletry môže zvýšiť expozíciu ibrutinibu, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu ibrutinibu a Kaletry. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a Kaletra sa musí použiť, znížte dávku ibrutinibu na 140 mg a u pacienta sledujte pozorne toxicitu.

Neratinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavirom.	Súbežné používanie neratinibu a Kaletry je kontraindikované z dôvodu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.3).
Venetoklax	Spôsobené inhibíciou CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom, čo vedie k zvýšenému riziku syndrómu z rozpadu nádoru pri začatí dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.3 a súhrn charakteristických vlastností pre venetoklax). U pacientov, ktorí ukončili fázu titrácie dávky a ktorí sú na stabilnej dennej dávke venetoklaxu, znížte dávku venetoklaxu o najmenej 75 %, ak sa používa so silnými inhibítormi CYP3A (informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností pre venetoklax). Pacienti majú byť starostlivo sledovaní pre príznaky súvisiace s toxicitou venetoklaxu.
Antikoagulanciá		
Warfarín	Warfarín: pri súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom môžu byť koncentrácie ovplyvnené na základe indukcie CYP2C9.	Odporúča sa monitorovanie INR (international normalised ratio).
Rivaroxabán (Ritonavir 600 mg dvakrát denne)	Rivaroxabán: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Spôsobené inhibíciou CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Súčasné podávanie rivaroxabánu a Kaletry môže zvýšiť vystavenie rivaroxabánu, čo môže zvýšiť riziko krvácania. Použitie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú Kaletru (pozri časť 4.4).
Dabigatran-etexilát, Edoxabán	Dabigatran-etexilát, Edoxabán: Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky priamych perorálnych antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) sa má zvážiť, keď sa DOAC transportovaný P-gp, ale nemetabolizovaný CYP3A, vrátane dabigatran-etexilátu a edoxabánu, podáva súbežne s Kaletrou.
Vorapaxar	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie vorapaxaru s Kaletrou sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre vorapaxar).

Antikonvulzíva		
Fenytoín	Fenytoín: rovnovážne koncentrácie boli mierne znížené z dôvodu indukcie CYP2C9 a CYP2C19 lopinavirom/ritonavirom. Lopinavir: koncentrácie sú znížené z dôvodu indukcie CYP3A fenytoínom.	Pri súbežnom užívaní fenytoínu a Kaletry je potrebná zvýšená opatrnosť. Keď sa fenytoín podáva spolu s Kaletrou, majú sa monitorovať jeho hladiny. Pri súbežnom podávaní s fenytoínom možno uvažovať o zvýšení dávky Kaletry. Úprava dávky nebola hodnotená v klinickej praxi.
Karbamazepín a fenobarbital	Karbamazepín: sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom. Lopinavir: koncentrácie sa môžu znížiť na základe indukcie CYP3A karbamazepínom a fenobarbitalom.	Pri podávaní karbamazepínu alebo fenobarbitalu s Kaletrou je potrebná zvýšená opatrnosť. Keď sa karbamazepín a fenobarbital podáva spolu s Kaletrou, majú sa monitorovať ich hladiny. Pri súbežnom podávaní s karbamazepínom alebo fenobarbitalom treba zvážiť zvýšenie dávky Kaletry. Úprava dávky nebola hodnotená v klinickej praxi.
Lamotrigín a valproát	Lamotrigín: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % Spôsobené indukciou lamotrigínu glukuronidáciou. Valproát: ↓	Keď sa Kaletra a kyselina valproová alebo valproát podávajú súbežne, je potrebné pacientov starostlivo monitorovať na znížený účinok VPA. <u>Pacienti, ktorí začínajú alebo ukončujú liečbu Kaletrou počas súbežného užívania udržiavacej dávky lamotrigínu</u>: môže byť potrebné zvýšiť dávku lamotrigínu, keď sa pridáva Kaletra, alebo znížiť, keď sa ukončuje liečba Kaletrou, a preto sa má monitorovať plazmatický lamotrigín, najmä pred a počas 2 týždňov po začatí alebo zastavení liečby Kaletrou, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky lamotrigínu. <u>Pacienti, ktorí užívajú v súčasnej dobe Kaletru a začínajú liečbu lamotrigínom:</u> nie je potrebná žiadna úprava dávky odporúčaného zvyšovania dávky lamotrigínu.
Antidepresíva a anxiolytiká		
Trazodón jednorazová dávka (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodón: AUC: ↑ 2,4-násobne	Nie je známe, či kombinácia s Kaletrou spôsobuje podobné zvýšenie expozície trazodónu. Kombinácia sa má používať

	Pri súbežnom podaní trazodonu a ritonaviru sa zaznamenali nežiaduce účinky ako nauzea, závrat, hypotenzia a synkopa.	s opatrnosťou a má sa zvážiť nižšia dávka trazodónu.
Antimykotiká		
Ketokonazol a itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Neodporúča sa podávať vysoké dávky ketokonazolu a itrakonazolu (> 200 mg/deň).
Vorikonazol	Vorikonazol: koncentrácie sa môžu znížiť.	Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu vorikonazolu spolu s ritonavirom obsiahnutým v Kaletre v nízkych dávkách (100 mg BID), pokiaľ zhodnotenie pomeru prínosu/rizika pre pacienta neodôvodní použitie vorikonazolu.
Liečivá proti dne		
Kolchicín jednorazová dávka (Ritonavir 200 mg 2x denne)	Kolchicín: AUC: ↑ 3-násobne C_{max}: ↑ 1,8-násobne Z dôvodu inhibície P-gp a/alebo CYP3A4 ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry s kolchicínom pacientom s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene je kontraindikované kvôli možnému zvýšeniu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií súvisiacich s kolchicínom, ako je neuromuskulárna toxicita (vrátane rabdomyolýzy) (pozri časti 4.3 a 4.4). Zníženie dávky kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom sa odporúča u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene, ak je nutná liečba Kaletrou. Pozri súhrn charakteristických vlastností pre kolchicín.
Antihistaminiká		
Astemizol, terfenadín	Môžu sa zvýšiť sérové koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry a astemizolu a terfenadínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť riziko závažných arytmií spôsobených týmito liečivami (pozri časť 4.3).
Antiinfektíva		
Kyselina fusidová	Kyselina fusidová: Môžu sa zvýšiť koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry s kyselinou fusidovou je kontraindikované pri dermatologických indikáciách kvôli zvýšenému riziku nežiaducich účinkov súvisiacich s kyselinou fusidovou, najmä rabdomyolýzy (pozri časť 4.3). Pri použití v liečbe osteoartikulárnych infekcií, kde sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, sa dôrazne odporúča starostlivé monitorovanie nežiaducich účinkov týkajúcich sa svalov (pozri časť 4.4).
Antimykobakteriálne lieky		
Bedachilín (jednorazová dávka)	Bedachilín: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔	Vzhľadom na riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom je potrebné vyhnúť sa kombinácii

(Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID, opakovaná dávka)	Výraznejší vplyv na plazmatické expozície bedachilínu sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom. Inhibícia CYP3A4 pravdepodobne spôsobená lopinavirom/ritonavirom.	bedachilínu a Kaletry. Ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s Kaletrou je nutné vykonávať s opatrnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.4 a SPC bedachilínu).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x denne)	Delamanid: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (aktívny metabolit delamanidu): AUC: ↑ 30 % Výraznejší vplyv na expozície DM-6705 sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom.	Vzhľadom na riziko predĺženia intervalu QTc spojené s DM-6705, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s Kaletrou, odporúča sa veľmi veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).
Rifabutín, 150 mg QD	Rifabutín (materské liečivo a aktívny 25-O-desacetylový metabolit): AUC: ↑ 5,7-násobne C_{max}: ↑ 3,5-násobne	Pri súbežnom podávaní s Kaletrou je odporúčaná dávka rifabutínu 150 mg 3-krát týždenne v určených dňoch (napr. pondelok - streda - piatok). Starostlivé monitorovanie s rifabutínom súvisiacich nežiaducich účinkov vrátane neutropénie a uveitídy sa vyžaduje kvôli očakávanému zvýšeniu expozície rifabutínu. Ďalšia redukcia dávky rifabutínu na 150 mg 2-krát týždenne v určených dňoch sa odporúča u pacientov, ktorí netolerovali dávku 150 mg 3-krát týždenne. Treba brať do úvahy, že dávkovanie 150 mg 2-krát denne nemusí poskytovať optimálnu expozíciu rifabutínu, čo môže viesť k riziku vzniku rezistencie na rifamycín a k zlyhaniu liečby. Dávku Kaletry nie je potrebné upravovať.
Rifampicín	Lopinavir: môže sa pozorovať výrazné zníženie koncentrácií lopinaviru z dôvodu indukcie CYP3A rifampicínom.	Súbežné podávanie Kaletry s rifampicínom sa neodporúča. Rifampicín podávaný spolu s Kaletrou zapríčiňuje veľké zníženie koncentrácií lopinaviru, čo môže významne znížiť terapeutický účinok lopinaviru. Úprava dávky Kaletry na 400 mg/400 mg (t.j. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvakrát denne umožnila vykompezovať indukčný účinok rifampicínu na CYP 3A4. Takáto úprava dávky však môže byť spojená so vzostupmi hladín ALT/AST a so zvýšením gastrointestinálnych porúch. Z tohto dôvodu sa takému súbežnému

		podaniu treba vyhnúť, pokiaľ nie je striktne potrebné. Ak je súbežné podanie nevyhnutné, dávka Kaletry zvýšená na 400 mg/400 mg dvakrát denne môže byť podávaná s rifampicínom pri pozornom monitorovaní bezpečnosti a terapeutického účinku. Dávka Kaletry sa má titrovať nahor len potom, keď sa začal podávať rifampicín (pozri časť 4.4).
Antipsychotiká		
Lurasidón	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lurasidónu.	Súbežné podávanie s lurasidónom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Pimozid	V dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie pimozidu.	Súbežné podávanie Kaletry a pimozidu je kontraindikované, pretože môže zvyšovať riziko závažnych hematologických abnormalít alebo iných závažnych nežiaducich reakcií spôsobené týmto liečivom (pozri časť 4.3).
Kvetiapín	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie kvetiapínu.	Súbežné podávanie Kaletry a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvyšovať toxicitu kvetiapínu.
Benzodiazepíny		
Midazolam	Perorálny midazolam: AUC: ↑ 13-násobne Parenterálny midazolam: AUC: ↑ 4-násobne Z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Kaletra sa nesmie podávať súbežne s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom podávaní Kaletry a parenterálneho midazolamu je potrebná obozretnosť. Ak je Kaletra podávaná spolu s parenterálnym midazolamom, má sa podávať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, kde je pre prípad respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie zabezpečené podrobné klinické monitorovanie a primeraný lekársky manažment. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac dávok midazolamu.
Agonisty beta$_2$ adrenoreceptoru (s dlhodobým účinkom)		
Salmeterol	Salmeterol: predpokladá sa zvýšenie koncentrácií kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Kombinácia môže mať za následok zvýšené riziko nežiaducich účinkov na srdce a cievy súvisiacich so salmeterolom vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie. Preto sa súbežné podávanie Kaletry a salmeterolu neodporúča (pozri časť 4.4).
Blokátory kalciového kanála		
Felodipín, nifedipín, nikardipín	Felodipín, nifedipín, nikardipín:	Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Kaletrou sa odporúča klinické

	koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
Kortikosteroidy		
Dexametazón	Koncentrácie sa môžu znížiť na základe indukcie CYP3A dexametazónom.	Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Kaletrou sa odporúča klinické monitorovanie antivírusovej účinnosti.
Inhalačný, injekčný alebo intranazálny flutikazónpropionát, budezonid, triamcinolón	Flutikazónpropionát, 50 µg intranazálne 4 –krát denne: plazmatické koncentrácie ↑ hladiny kortizolu ↓ 86 %	Väčšie účinky sa dajú očakávať, ak je flutikazónpropionát inhalovaný. Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazónpropionát; tieto účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované P450 3A, napr. budezonid a triamcinolón. V dôsledku toho sa neodporúča súbežné podávanie Kaletry a týchto glukokortikoidov, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôkladným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadzovania glukokortikoidov sa môže počas dlhšej doby postupne znižovať dávka.
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-násobne kvôli inhibícii CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Podávanie avanafilu s Kaletrou je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-násobne kvôli inhibícii CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	<u>V liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie:</u> Súbežné podávanie Kaletry so sildenafilom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie s tadalafilom sa neodporúča. <u>V liečbe erektilnej dysfunkcie:</u> Predpisovanie sildenafilu alebo tadalafilu pacientom, ktorí užívajú Kaletru si vyžaduje zvýšenú opatrnosť a starostlivé sledovanie nežiaducich účinkov vrátane hypotenzie, synkopy, porúch videnia a pretrvávajúcej erekcie (pozri časť 4.4). Pri súbežnom podávaní s Kaletrou nesmie byť dávka sildenafilu vyššia ako 25 mg v priebehu každých 48 hodín a dávka tadalafilu nesmie presiahnuť 10 mg počas každých 72 hodín.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-násobne kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-násobne kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Užívanie vardenafilu s Kaletrou je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Námeľové alkaloidy		
Dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín	Môžu sa zvýšiť sérové koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry a námeľových alkaloidov je kontraindikované, pretože môže spôsobiť akútnu toxicitu spôsobenú námeľovými alkaloidmi, vrátane vazospazmu a ischémie (pozri časť 4.3).
Prokinetiká tráviaceho traktu		
Cisaprid	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry a cisapridu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť riziko závažných arytmií spôsobených týmto liečivom (pozri časť 4.3).
Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-násobne C_{max}: ↑ 1,87-násobne C_{24}: ↑ 3,58-násobne Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-násobne C_{max}: ↑ 6,31-násobne C_{24}: ↑ 20,70-násobne (kombinácie mechanizmov vrátane inhibície CYP3A) Lopinavir: ↔	Súbežné podávanie elbasviru/grazopreviru s Kaletrou je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru a Kaletry sa neodporúča z dôvodu zýšeného rizika zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) spojeného so zvýšenou expozíciou glekapreviru.
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-násobne C_{max}: ↑ 2,04-násobne C_{trough}: ↑ 2,36-násobne (inhibícia CYP3A/efluxných transportérov) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Súbežné podávanie je kontraindikované. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD sa podával s ombitasvírom/ paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom alebo bez neho. Účinok na DAA a na lopinavir bol podobný ako pri podávaní lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg BID (pozri časť 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-násobne C_{max}: ↑ 4,76-násobne C_{trough}: ↑ 12,33-násobne (inhibícia CYP3A/efluxných transportérov) Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Sérové koncentrácie sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B/3 lopinavirom/ritonavirom. Klinicky významné je len zvýšenie expozície voxilapreviru.	Neodporúča sa súbežné podávanie Kaletry a sofosbuviru/velpatasviru/ voxilapreviru.
Inhibítory HCV proteázy		
Simeprevir 200 mg denne (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-násobne C_{max}: ↑ 4,7-násobne C_{min}: ↑ 14,4-násobne	Neodporúča sa súbežné podávanie Kaletry a simepreviru.

Rastlinné prípravky		
Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)	Lopinavir: koncentrácie sa môžu znížiť z dôvodu indukcie CYP3A rastlinným prípravkom ľubovníkom bodkovaným.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa nesmú kombinovať s lopinavirom a ritonavirom. Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, treba ukončiť jeho užívanie a ak je to možné, zistiť hladinu vírusu. Hladiny lopinaviru a ritonaviru sa po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného môžu zvýšiť. Môže byť potrebné upraviť dávku Kaletry. Účinok indukcie pretrváva minimálne 2 týždne od ukončenia podávania ľubovníka bodkovaného (pozri časť 4.3). Bezpečné podávanie Kaletry sa preto môže začať 2 týždne po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným.
Imunosupresíva		
Cyklosporín, sirolimus (rapamycín) a takrolimus	Cyklosporín, sirolimus (rapamycín) a takrolimus: koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Odporúča sa častejšie monitorovanie terapeutických koncentrácií, až kým nedôjde k stabilizácii plazmatických hladín týchto liekov.
Hypolipidemiká		
Lovastatín a simvastatín	Lovastatín, simvastatín: výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Pretože zvýšené koncentrácie inhibítorov HMG-CoA reduktázy môžu spôsobovať myopatiu vrátane rabdomyolýzy, kombinácia týchto liekov s Kaletrou je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
Látky upravujúce lipidy		
Lomitapid	Inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu lomitapidu, pričom silné inhibítory zvyšujú expozíciu približne 27-násobne. Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lomitapidu.	Súbežné použitie Kaletry s lomitapidom je kontraindikované (pozri súhrn charakterisitckýh vlastností lieku pre lomitapid) (pozri časť 4.3).
Atorvastatín	Atorvastatín: AUC: ↑ 5,9-násobne C_{max}: ↑ 4,7-násobne z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Kombinácia Kaletry s atorvastatínom sa neodporúča. Ak je užívanie atorvastatínu nevyhnutné, má sa podávať v najnižších možných dávkach za starostlivého monitorovania bezpečnosti (pozri časť 4.4).
Rosuvastatín, 20 mg QD	Rosuvastatín: AUC: ↑ 2-násobne C_{max}: ↑ 5-násobne Rosuvastatín sa len slabo metabolizuje CYP3A4, napriek tomu však bolo pozorované zvýšenie jeho plazmatickej koncentrácie. Mechanizmus tejto interakcie môže vyplývať	Pri súbežnom podávaní Kaletry s rosuvastatínom je potrebná opatrnosť a má sa zvážiť zníženie dávky (pozri časť 4.4).

	z inhibície transportných proteínov.	
Fluvastatín alebo pravastatín	Fluvastatín, pravastatín: neočakáva sa žiadna klinicky relevantná interakcia. Pravastatín sa nemetabolizuje CYP450. Fluvastatín sa čiastočne metabolizuje CYP2C9.	Ak je indikovaná liečba inhibítormi HMG-CoA reduktázy, odporúča sa fluvastatín alebo pravastatín.
Opiáty		
Buprenorfín, 16 mg QD	Buprenorfín: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Metadón	Metadón: ↓	Odporúča sa monitorovanie plazmatických koncentrácií metadónu.
Perorálne kontraceptíva		
Etinylestradiol	Etinylestradiol: ↓	V prípade súbežného podávania Kaletry s kontraceptívami obsahujúcimi etinylestradiol (akýkoľvek typ kontraceptív, napr. perorálne alebo náplasť) sa majú použiť ďalšie metódy antikoncepcie.
Lieky na pomoc pri odvykaní od fajčenia		
Bupropión	Bupropión a jeho aktívny metabolit hydroxybupropión: AUC a C_{max} ↓ ~50 % Tento účinok môže byť spôsobený indukciou metabolizmu bupropiónu.	Ak je súbežné podávanie Kaletry s bupropiónom nevyhnutné, má sa podávať za podrobného klinického monitorovania účinnosti bupropiónu a, napriek pozorovanej indukcii, bez prekročenia odporúčaného dávkovania.
Substitučná liečba hormónom štítnej žľazy		
Levotyroxín	Boli hlásené prípady po uvedení lieku na trh, z ktorých vyplýva potenciálna interakcia medzi liekmi obsahujúcimi ritonavir a levotyroxínom.	V prípade pacientov liečených levotyroxínom sa má minimálne počas prvého mesiaca od začiatku a/alebo ukončenia liečby lopinavirom/ritonavirom sledovať hormón stimulujúci štítnu žľazu (thyroid-stimulating hormone, TSH).
Vazodilatanciá		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Plazmatické koncentrácie lopinaviru/ritonaviru sa môžu znížiť z dôvodu indukcie CYP3A4 bosentanom. Bosentan: AUC: ↑ 5-násobne C_{max}: ↑ 6-násobne Na začiatku, bosentan C_{min}: ↑ približne 48-násobne Z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Podávanie Kaletry s bosentanom si vyžaduje opatrnosť. Ak sa Kaletra podáva súbežne s bosentanom, má sa monitorovať liečba HIV a pacienti majú byť starostlivo sledovaní na toxicitu bosentanu, najmä v priebehu 1. týždňa súbežného podávania.
Riociguát	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavirom	Súčasné podávanie riociguátu a Kaletry sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre riociguát).

Iné lieky
Na základe známych metabolických profilov sa neočakávajú klinicky signifikantné interakcie medzi Kaletrou a dapsonom, trimetoprimom/sulfametoxazolom, azitromycínom alebo flukonazolom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Pri rozhodovaní o podávaní antiretrovírusových látok na liečbu infekcie HIV tehotným ženám a zároveň pri znížení rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca je všeobecne potrebné brať do úvahy tak údaje pochádzajúce zo skúšaní na zvieratách, ako aj klinické skúsenosti z podávania tehotným ženám, a to za účelom charakterizovania bezpečnosti pre plod.

Lopinavir/ritonavir bol hodnotený u viac ako 3000 žien počas gravidity vrátane viac ako 1000 počas prvého trimestra.

V rámci postmarketingového sledovania prostredníctvom registra "Antiretroviral Pregnancy Registry", zavedeného v januári 1989, nebolo hlásené zvýšené riziko vrodených chýb pri sledovaní viac ako 1000 žien užívajúcich liek počas prvého trimestra gravidity. Prevalencia vrodených chýb po expozícii lopinaviru v ktoromkoľvek trimestri gravidity je porovnateľná s prevalenciou u bežnej populácie. Nebol pozorovaný žiaden súbor príznakov vrodených chýb s možnou spoločnou etiológiou. Pri štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Na základe týchto údajov je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné. Lopinavir sa môže používať v gravidite, ak je klinicky potrebný.

Dojčenie
Štúdie na potkanoch ukázali, že lopinavir sa vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje do materského mlieka u ľudí. Všeobecne sa odporúča, aby ženy žijúce s HIV nedojčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu. Údaje o vplyve lopinaviru/ritonaviru na plodnosť u ľudí nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby Kaletrou bola hlásená nauzea (pozri časť 4.8).

Kaletra perorálny roztok obsahuje približne 42 % etanolu (V/V).

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Kaletry bola sledovaná u viac ako 2600 pacientov v II.-IV. fáze klinických skúšok. Viac ako 700 z týchto pacientov užívalo dávku 800/200 mg (6 kapsúl alebo 4 tablety) raz denne. Okrem nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI) bola Kaletra v niektorých štúdiách používaná v kombinácii s efavirenzom alebo nevirapínom.

Najčastejšími nežiaducimi udalosťami, súvisiacimi s liečbou Kaletrou, boli počas klinických skúšaní hnačka, nevoľnosť, vracanie, hypertriglyceridémia a hypercholesterolémia. Hnačka, nevoľnosť a vracanie sa môžu objaviť na začiatku liečby, kým hypertriglyceridémia a hypercholesterolémia sa môžu vyskytnúť neskôr. Liečbu si vyžadujúce nežiaduce udalosti viedli k predčasnému ukončeniu liečby u 7 % pacientov, zaradených do klinických skúšaní fázy II-IV.

Je dôležité uviesť, že boli hlásené prípady pankreatitídy u pacientov užívajúcich Kaletru vrátane tých, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia. Okrem toho bolo zriedkavo hlásené predĺženie PR intervalu počas terapie s Kaletrou (pozri časť 4.4).

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a postmarketingového sledovania u dospelých a pediatrických pacientov:
Nasledujúce udalosti boli identifikované ako nežiaduce reakcie. Frekvenčná skupina zahŕňa všetky hlásené nežiaduce udalosti strednej až ťažkej intenzity, bez ohľadu na individuálne posúdenie kauzality. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky v klinických štúdiách a postmarketingových sledovaniach u dospelých pacientov		
Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia**
Infekcie a nákazy	Veľmi časté Časté	Infekcie horných dýchacích ciest Infekcie dolných dýchacích ciest, kožné infekcie vrátane celulitídy, folikulitídy a furunkulózy
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, leukopénia, neutropénia, lymfadenopatia
Poruchy imunitného systému	Časté Menej časté	Hypersenzitivita vrátane urtikárie a angioedému Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Hypogonadizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté Menej časté	Poruchy glykémie vrátane diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, pokles hmotnosti, znížená chuť do jedla Zvýšenie hmotnosti, zvýšenie chuti do jedla
Psychické poruchy	Časté Menej časté	Úzkosť Abnormálne sny, znížené libido
Poruchy nervového systému	Časté Menej časté	Bolesť hlavy (vrátane migrény), neuropatia (vrátane periférnej neuropatie), závraty, nespavosť Cerebrovaskulárna príhoda, kŕče, poruchy chuti, strata chuti, tras
Poruchy oka	Menej časté	Porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinnitus, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Ateroskleróza, ako je infarkt myokardu[1], atrioventrikulárna blokáda, insuficiencia trikuspidálnej chlopne
Poruchy ciev	Časté Menej časté	Hypertenzia Hlboká žilová trombóza

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Menej časté	Hnačka, nevoľnosť Pankreatitída[1], vracanie, gastroezofageálna refluxná choroba, gastroenteritída a kolitída, bolesť brucha (hornej aj dolnej časti), abdominálna distenzia, dyspepsia, hemoroidy, flatulencia Gastrointestinálna hemorágia vrátane gastrointestinálneho vredu, duodenitída, gastritída a rektálna hemorágia, stomatitída a ulcerácie v ústach, fekálna inkontinencia, zápcha, sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté Menej časté	Hepatitída vrátane zvýšenia AST, ALT a GMT Žltačka, steatóza pečene, hepatomegália, cholangitída, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Menej časté Zriedkavé	Vyrážka vrátane makulopapulárnej vyrážky, dermatitída/exantém vrátane ekzému a seboroickej dermatitídy, nočné potenie, svrbenie Alopécia, kapilaritída, vaskulitída Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté Menej časté	Myalgia, muskuloskeletálna bolesť vrátane artralgie a bolesti chrbta, poruchy svalov, ako sú slabosť a spazmy Rabdomyolýza, osteonekróza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté Neznáme	Zníženie klírensu kreatinínu, nefritída, hematúria Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Erektilná dysfunkcia, poruchy menštruácie - amenorea, menorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava vrátane asténie

[1]Pozri časť 4.4: Pankreatitída a Lipidy

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

Cushingov syndróm bol hlásený u pacientov, užívajúcich ritonavir a inhalačný alebo intranazálny flutikazónpropionát; môže sa tiež vyskytnúť pri užívaní iných kortikosteroidov, metabolizovaných pomocou P450 3A, napr. budezonidu (pozri časť 4.4 a 4.5).

Pri používaní inhibítorov proteáz, najmä v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy, bolo hlásené zvýšenie kreatínfosfokinázy (CPK), myalgia, myozitída a zriedkavo rabdomyolýza.

Metabolické parametre
Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi

(pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), avšak hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapii (CART). Ich frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

d. Pediatrická populácia

U detí vo veku 14 dní a starších je bezpečnostný profil podobný ako u dospelých (pozri tabuľku v časti b).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V súčasnosti existujú len obmedzené skúsenosti s akútnym predávkovaním Kaletrou u ľudí.

Bolo hlásené predávkovanie Kaletrou perorálny roztok (aj so smrteľnými následkami). V súvislosti s neúmyselným predávkovaním u predčasne narodených novorodencov boli hlásené tieto prípady: úplná atrioventrikulárna blokáda, kardiomyopatia, laktátová acidóza a akútne zlyhanie obličiek.

Nežiaduce klinické prejavy, pozorované u psov, boli salivácia, vracanie a hnačka/abnormálna stolica. Znaky toxicity, pozorované u myší, potkanov alebo psov zahŕňali zníženú aktivitu, ataxiu, emaciáciu, dehydratáciu a tremor.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní Kaletrou. Liečba predávkovania Kaletrou zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane monitorovania základných životných funkcií a sledovania klinického stavu pacienta. Ak je to potrebné, je možné na odstránenie neabsorbovanej látky vyvolať vracanie alebo vykonať gastrickú laváž. Na odstránenie neabsorbovaného liečiva sa môže podať živočíšne uhlie. Vzhľadom na to, že Kaletra sa pevne viaže na bielkoviny, je málo pravdepodobné, že by sa dialýzou odstránilo signifikantné množstvo liečiva.

V prípade predávkovania Kaletrou perorálny roztok je však možné alkohol aj propylénglykol odstrániť dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie, ATC kód: J05AR10

Mechanizmus účinku
Antivírusový účinok Kaletry je vyvolaný lopinavirom. Lopinavir je inhibítor HIV-1 a HIV-2 proteáz. Inhibícia HIV proteázy zabraňuje štiepeniu *gag-pol* polyproteínu, čo vedie k produkcii nezrelých, neinfekčných vírusov.

Účinky na elektrokardiogram
QTcF interval bol hodnotený 10 meraniami počas 12 hodín na 3. deň v randomizovanej, placebom a liečivom (moxifloxacín 400 mg raz denne) kontrolovanej prekríženej štúdií u 39 zdravých dospelých jedincov. Maximálne priemerné (95 % horný limit spoľahlivosti) rozdiely QTcF v porovnaní s placebom boli 3,6 (6,3) pri dávke 400/100 mg LPV/r dvakrát denne a 13,1 (15,8) pri dávke 800/200 mg dvakrát denne, ktorá je vyššia ako terapeutická dávka. Indukované predĺženie QRS intervalu zo 6 ms na 9,5 ms vysokými dávkami lopinaviru/ritonaviru (800/200 mg dvakrát denne) prispieva k predĺženiu QT. Tieto dva režimy mali na 3. deň za následok expozície, ktoré boli približne 1,5 a 3-násobne vyššie ako expozície v rovnovážnom stave pri odporúčaných dávkach LPV/r raz denne alebo dvakrát denne. Žiadny jedinec nemal predĺženie QTcF o $\geq$ 60 ms oproti počiatočnému stavu alebo QTcF interval prevyšujúci potenciálne klinicky relevantnú prahovú hodnotu 500 ms.

U jedincov, ktorí dostávali lopinavir/ritonavir, bolo v tej istej štúdii na 3. deň pozorované aj mierne predĺženie PR intervalu. Priemerné zmeny oproti počiatočnému stavu PR intervalu boli v rozsahu od 11,6 ms do 24,4 ms v intervale 12 hodín po podaní dávky. Maximálny PR interval bol 286 ms a nezistila sa žiadna srdcová blokáda II. alebo III. stupňa (pozri časť 4.4).

Antivírusová aktivita *in vitro*
Antivírusová aktivita lopinaviru *in vitro* proti laboratórnym a klinickým HIV kmeňom bola vyhodnotená u akútne infikovaných lymfoblastických bunkových línií a lymfocytov z periférnej krvi. V neprítomnosti ľudského séra bola priemerná IC_{50} lopinaviru proti piatim rôznym laboratórnym kmeňom HIV-1 19 nM. V neprítomnosti a v prítomnosti 50 % ľudského séra bola priemerná IC_{50} lopinaviru proti HIV-1_{IIIB} v MT4 bunkách 17 nM a 102 nM. V neprítomnosti ľudského séra bola priemerná IC_{50} lopinaviru 6,5 nM proti rôznym HIV-1 klinickým izolátom.

Rezistencia

In vitro selekcia rezistencie
V pokusoch *in vitro* boli selektované HIV-1 izoláty so zníženou citlivosťou na lopinavir. HIV-1 bol pasážovaný *in vitro* s lopinavirom samotným a s lopinavirom v kombinácii s ritonavirom v pomeroch koncentrácií, reprezentujúcich rozsah plazmatických pomerov koncentrácií pri terapii Kaletrou. Genotypová a fenotypová analýza vírusov, selektovaných pri tomto pasážovaní naznačuje, že prítomnosť ritonaviru v použitých pomeroch koncentrácií neovplyvňuje merateľne selekciu vírusov rezistentných na lopinavir. Celkovo, *in vitro* charakterizácia fenotypovej skríženej rezistencie medzi lopinavirom a inými inhibítormi proteáz nasvedčuje, že znížená citlivosť na lopinavir tesne korelovala so zníženou citlivosťou na ritonavir a indinavir, ale nekorelovala tesne so zníženou citlivosťou na amprenavir, sachinavir a nelfinavir.

Analýza rezistencie u pacientov bez predchádzajúceho podávania ARV
V klinických skúšaniach s limitovaným množstvom analyzovaných izolátov nebola selekcia rezistencie na lopinavir pozorovaná u zatiaľ neliečených pacientov bez signifikantnej rezistencie na proteázový inhibítor na začiatku liečby. Detailný popis klinických skúšaní, pozri ďalej.

Analýza rezistencie u pacientov s predchádzajúcim podávaním inhibítora proteázy
Selekcia rezistencie na lopinavir u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba inhibítorom proteázy, sa skúmala analýzou pozdĺžnych izolátov u 19 subjektov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy v dvoch štúdiách fázy II a jednej štúdii fázy III, u ktorých došlo buď k neúplnej virologickej supresii alebo k obnovenej replikácii (rebound) vírusu po počiatočnej odpovedi na Kaletru a u ktorých sa prejavil nárast *in vitro* rezistencie medzi východiskovým stavom a obnovenou replikáciou (definované ako vznik nových mutácií alebo 2-násobná zmena vo fenotypovej citlivosti na lopinavir). Nárast rezistencie bol najčastejší u subjektov, ktorých východiskové izoláty mali niekoľko

mutácií spojených s inhibítorom proteázy, ale < 40-násobne zníženú citlivosť na lopinavir na začiatku liečby. Najčastejšie vznikali mutácie V82A, I54V a M46I. Pozorovali sa tiež mutácie L33F, I50V a V32I v kombinácii s I47V/A. V porovnaní s izolátmi na začiatku liečby malo 19 izolátov 4,3-násobné zvýšenie IC_{50} (od 6,2- do 43-násobného, v porovnaní s divokým typom vírusu).

Genotypové koreláty zníženej fenotypovej citlivosti na lopinavir pri vírusoch, selektovaných inými inhibítormi proteáz. Bola hodnotená antivírusová aktivita lopinaviru *in vitro* proti 112 klinickým izolátom, získaným od pacientov, u ktorých zlyhala terapia s jedným alebo viacerými inhibítormi proteáz. Medzi týmito izolátmi boli spojené so zníženou *in vitro* citlivosťou na lopinavir nasledovné mutácie HIV proteázy: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V a L90M. Medián EC_{50} lopinaviru proti izolátom s 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 a 8 - 10 mutáciami vo vyššie uvedených polohách aminokyselín bol 0,8; 2,7; 13,5 a 44,0-krát vyšší ako EC_{50} proti divokému typu HIV. Všetkých 16 vírusov, ktoré vykazovali > 20-násobnú zmenu v citlivosti, mali mutácie v polohách 10, 54, 63 plus 82 a/alebo 84. Navyše obsahovali medián 3 mutácií aminokyselín v polohách 20, 24, 46, 53, 71 a 90. U pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy, ktorí dostávali Kaletru, sa okrem mutácií opísaných vyššie zaznamenali v izolátoch s obnovenou replikáciou mutácie V32I a I47A so zníženou citlivosťou na lopinavir a u pacientov liečených Kaletrou sa zaznamenali v izolátoch s obnovenou replikáciou mutácie I47A a L76V so zníženou citlivosťou na lopinavir.

Závery, týkajúce sa relevancie jednotlivých mutácií alebo mutačných vzorcov sa môžu pri získavaní dodatočných údajov ďalej meniť, pre analýzu výsledkov rezistenčných testov sa preto odporúča zoznámiť sa vždy so súčasnými interpretáciami.

Antivírusová aktivita Kaletry u pacientov, u ktorých zlyhala terapia inhibítorom proteázy
U 56 pacientov, u ktorých predtým zlyhala liečba s viacerými inhibítormi proteáz, sa študoval klinický význam zníženej *in vitro* citlivosti lopinaviru hodnotením virologickej odpovede na terapiu Kaletrou, s ohľadom na pôvodný vírusový genotyp a fenotyp. EC_{50} lopinaviru proti 56 pôvodným vírusovým izolátom bola 0,6 až 96-násobne vyššia ako EC_{50} proti divokému typu HIV. Po 48 týždňoch liečby Kaletrou, efavirenzom a nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy sa pozoroval výskyt plazmatickej HIV RNA ≤ 400 kópií/ml u 93 % (25/27), 73 % (11/15) a 25 % (2/8) pacientov s < 10-násobným, 10 až 40-násobným a > 40-násobným znížením citlivosti na lopinavir oproti pôvodnému stavu. Okrem toho bola pozorovaná virologická odpoveď u 91 % (21/23), 71 % (15/21) a 33 % (2/6) pacientov s 0 - 5, 6 - 7 a 8 - 10 mutáciami z vyššie uvedených mutácií v HIV proteáze, ktoré boli spojené so zníženou *in vitro* citlivosťou na lopinavir. Keďže títo pacienti neboli predtým vystavení účinku Kaletry alebo efavirenzu, za časť z týchto odpovedí môže byť zodpovedná antivírusová aktivita efavirenzu, najmä u pacientov s vírusom vysoko rezistentným na lopinavir. Táto štúdia neobsahovala kontrolnú skupinu pacientov, ktorí neužívali Kaletru.

Skrížená rezistencia
Účinok iných inhibítorov proteázy proti izolátom, ktoré vyvolali nárast rezistencie na lopinavir po podávaní Kaletry u pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy: Prítomnosť skríženej rezistencie na iné inhibítory proteázy sa analyzovala v 18 izolátoch s obnovenou replikáciou, ktoré preukázali rozvoj rezistencie na lopinavir počas 3 štúdií fázy II a jednej štúdie fázy III s Kaletrou u pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy. V porovnaní s divokým typom vírusu bolo priemerné zvýšenie IC_{50} lopinaviru v 18 východiskových izolátoch 6,9-násobné a 63-násobné v izolátoch s obnovenou replikáciou. Vo všeobecnosti sa izoláty s obnovenou replikáciou buď nezmenili (ak boli skrížene rezistentné na začiatku liečby) alebo vyvinuli významnú skríženú rezistenciu na indinavir, sachinavir a atazanavir. Zaznamenali sa mierne zníženia účinku amprenaviru s priemerným zvýšením IC_{50} od 3,7-násobného vo východiskových izolátoch do 8-násobného v izolátoch s obnovenou replikáciou. V porovnaní s divokým typom vírusu mali izoláty s nezmenenou citlivosťou na tipranavir priemerné zvýšenie IC_{50} na začiatku 1,9-násobné a izoláty s obnovenou replikáciou 1,8–násobné. Dodatočné informácie o užívaní tipranaviru vrátane genotypových prediktorov odpovede pri liečbe infekcie HIV-1 rezistentnej na lopinavir, pozri v súhrne charakteristických vlastností Aptivisu.

Klinické výsledky
Účinky Kaletry (v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami) na biologické markery (plazmatické hladiny HIV RNA a počet CD4+ T-buniek) boli sledované v kontrolovaných štúdiách Kaletry, trvajúcich 48 až 360 týždňov.

Použitie u dospelých

Pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie

Štúdia M98-863 bola randomizovaná, dvojito zaslepená skúška so 653 pacientmi bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, v ktorej sa porovnávala Kaletra (400/100 mg dvakrát denne) s nelfinavirom (750 mg trikrát denne) plus stavudín a lamivudín. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ T-buniek bola 259 buniek/mm^3 (rozpätie: 2 až 949 buniek/ mm^3) a priemerná východisková hodnota plazmatickej HIV-1 RNA bola 4,9 log_{10} kópií/ml (rozpätie: 2,6 až 6,8 log_{10} kópií/ml).

Tabuľka 1

Výsledky v 48. týždni: skúšanie M98-863		
	Kaletra (N=326)	**Nelfinavir (N=327)**
HIV RNA < 400 kópií/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kópií/ml*†	67 %	52 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	207	195

* intent-to-treat analýza, kde sa pacienti s chýbajúcimi hodnotami považujú za pacientov s virologickým zlyhaním
† $p < 0,001$

Stotrinásť pacientov liečených nelfinavirom a 74 pacientov liečených lopinavirom/ritonavirom malo počas liečby v týždňoch 24 až 96 viac ako 400 kópií HIV RNA/ml. Z toho sa mohli použiť na testovanie rezistencie izoláty od 96-tich pacientov liečených nelfinavirom a 51 pacientov liečených lopinavirom/ritonavirom. Rezistencia na nelfinavir, definovaná ako prítomnosť D30N alebo L90M mutácií proteázy, bola pozorovaná u 41/96 (43 %) pacientov. Rezistencia na lopinavir, definovaná ako prítomnosť akejkoľvek primárnej mutácie alebo mutácie aktívneho miesta proteázy (pozri vyššie), sa pozorovala u 0/51 (0 %) pacientov. Chýbanie rezistencie na lopinavir bolo potvrdené fenotypovými analýzami.

Pretrvávajúca virologická odpoveď na Kaletru (v kombinácii s nukleozidovými/nukleotidovými inhibítormi reverznej transkriptázy) bola pozorovaná aj v malej štúdii II. fázy (M97-720) počas 360 týždňov liečby. V štúdii bolo pôvodne Kaletrou liečených sto pacientov (vrátane 51 pacientov, ktorí dostávali 400/100 mg dvakrát denne a 49 pacientov, ktorí dostávali buď 200/100 mg dvakrát denne alebo 400/200 mg dvakrát denne). Všetci pacienti medzi 48 týždňom a 72 týždňom prešli do otvorenej fázy štúdie Kaletry s dávkou 400/100 mg dvakrát denne. Štúdiu prerušilo 39 pacientov (39 %) vrátane 16 (16 %) prerušení kvôli nežiaducim udalostiam, z ktorých jedno bolo spojené s úmrtím. Štúdiu ukončilo 61 pacientov (odporúčanú dávku 400/100 mg dvakrát denne dostalo počas štúdie 35 pacientov).

Tabuľka 2

Výsledky v 360. týždni: skúšanie M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kópií/ml	61 %
HIV RNA < 50 kópií/ml	59 %

Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	501

Počas 360 týždňov liečby bola úspešne vykonaná genotypová analýza vírusových izolátov u 19 z 28 pacientov s potvrdenou HIV RNA v počte viac ako 400 kópií/ml, pričom neboli odhalené žiadne mutácie primárneho alebo aktívneho miesta proteázy (aminokyseliny na pozíciách 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 a 90) alebo fenotypová rezistencia proteázového inhibítora.

Pacienti s predchádzajúcou antiretrovírusovou terapiou

M97-765 je randomizovaná, dvojito zaslepená skúška, v ktorej sa hodnotila Kaletra v dvoch dávkovaniach (400/100 mg a 400/200 mg, obe podávané dvakrát denne) plus nevirapín (200 mg dvakrát denne) a dva nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy u 70 pacientov, ktorí predtým užívali jeden inhibítor proteázy a žiaden nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy. Medián počtu CD_4 buniek pred začiatkom liečby bol 349 buniek/mm^3 (rozmedzie 72 až 807 buniek/mm^3) a medián HIV-1 RNA v plazme 4,0 log_{10} kópií/ml (rozmedzie 2,9 až 5,8 log_{10} kópií/ml).

Tabuľka 3

Výsledky v 24. týždni: skúšanie M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
HIV RNA < 400 kópií/ml (ITT)*	75 %
HIV RNA < 50 kópií/ml (ITT)*	58 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	174

* intent-to-treat analýza, kde sa pacienti s chýbajúcimi hodnotami považujú za pacientov s virologickým zlyhaním

M98-957 je randomizovaná otvorená štúdia, v ktorej sa hodnotila liečba Kaletrou v dvoch dávkovaniach (400/100 mg a 533/133 mg, obe podávané dvakrát denne) plus efavirenz (600 mg raz denne) a nukleozidový inhibítory reverznej transkriptázy u 57 pacientov, ktorí predtým užívali viacero inhibítorov proteáz a žiaden nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy. Medzi 24. a 48. týždňom bola pacientom randomizovaným do skupiny 400/100 mg zmenená liečba na dávku 533/133 mg. Medián počtu CD_4 buniek pred začiatkom liečby bol 220 buniek/mm^3 (rozmedzie 13 až 1030 buniek/mm^3).

Tabuľka 4

Výsledky v 48. týždni: skúšanie M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
HIV RNA < 400 kópií/ml*	65 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	94

* intent-to-treat analýza, kde sa pacienti s chýbajúcimi hodnotami považujú za pacientov s virologickým zlyhaním

Pediatrické použitie

M98-940 bola otvorená štúdia s tekutou formou Kaletry u 100 pediatrických pacientov, predtým neliečených (44 %) alebo liečených (56 %) antiretrovírusovou liečbou. Žiaden z pacientov nebol predtým liečený nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy. Pacienti boli randomizovaní do skupín s 230 mg lopinaviru/57,5 mg ritonaviru na m^2 alebo 300 mg lopinaviru/7 mg ritonaviru na m^2. Pacienti bez predchádzajúcej liečby užívali aj nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy. Pacienti s predchádzajúcou liečbou užívali nevirapín s jedným až dvomi nukleozidovými inhibítormi

reverznej transkriptázy. Bola hodnotená bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetický profil oboch dávkovacích režimov po 3 týždňoch terapie u každého pacienta. Následne všetci pacienti pokračovali v liečbe s dávkou 300/75 mg na m^2. Priemerný vek pacientov bol 5 rokov (rozmedzie od 6 mesiacov do 12 rokov), z čoho malo 14 pacientov menej ako 2 roky a 6 pacientov jeden rok alebo menej. Priemerný počet CD4+ T-1 buniek pred začiatkom liečby bol 838 buniek/mm^3 a priemerný počet HIV-1 RNA v plazme 4,7 log_{10} kópií/ml.

Tabuľka 5

Výsledky v 48. týždni: skúšanie M98-940		
	Bez predchádzajúvej antiretrovírusovej liečby (N=44)	**S predchádzájúcou antiretrovírusovou liečbou (N=56)**
HIV RNA < 400 kópií/ml*	84 %	75 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	404	284

* intent-to-treat analýza, kde sa pacienti s chýbajúcimi hodnotami považujú za pacientov s virologickým zlyhaním

Štúdia P1030 bola otvorená štúdia zameraná na stanovenie dávok, v ktorej sa hodnotil farmakokinetický profil, tolerancia, bezpečnosť a účinnosť Kaletry perorálneho roztoku v dávkach 300 mg lopinaviru/75 mg ritonaviru na m^2 dvakrát denne plus 2 NRTI u HIV-1 infikovaných detí vo veku ≥ 14 dní a < 6 mesiacov. Pri vstupe bol medián (rozpätie) HIV-1 RNA 6,0 (4,7-7,2) log_{10} kópií/ml a medián (rozpätie) percenta CD4+T-buniek bol 41 (16-59).

Tabuľka 6

Výsledky v 24. týždni: Štúdia P1030		
	Vek: ≥ 14 dní a < 6 týždňov (N=10)	**Vek: ≥ 6 týždňov a < 6 mesiacov (N=21)**
HIV RNA < 400 kópií/ml*	70 %	48 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	- 1% (95 % CI: -10, 18) (n=6)	+ 4% (95 % CI: -1, 9) (n=19)

*Podiel subjektov, ktorí mali HIV-1 < 400 kópií/ml a zotrvali na štúdiovej liečbe

Štúdia P1060 bola randomizovaná kontrolovaná štúdia nevirapínovej terapie v porovnaní s terapiou na báze lopinaviru/ritonaviru u subjektov vo veku 2 až 36 mesiacov, ktoré boli infikované s HIV-1, ktoré boli (kohorta I.) a neboli (kohorta II.) vystavené nevirapínu počas tehotenstva na prevenciu prenosu z matky na dieťa. Lopinavir/ritonavir sa podával dvakrát denne v množstve 16/4 mg/kg subjektom vo veku od 2 mesiacov do < 6 mesiacov; 12/3 mg/kg pre subjekty vo veku od ≥ 6 mesiacov do hmotnosti < 15 kg; 10/2,5 mg/kg pre subjekty vo veku od ≥ 6 mesiacov a s hmotnosťou od ≥ 15 kg do < 40 kg alebo 400/100 mg pre subjekty s hmotnosťou ≥ 40 kg. Nevirapínový režim pozostával zo 160 - 200 mg/m^2 raz denne počas 14 dní, potom 160 - 200 mg/m^2 každých 12 hodín. Obidve liečebné skupiny zahŕňali zidovudín 180 mg/m^2 každých 12 hodín a lamivudín 4 mg/kg každých 12 hodín. Sledovanie dĺžky mediánu bolo 48 týždňov v kohorte I. a 72 týždňov v kohorte II. Pri vstupe bol medián veku 0,7 roka, medián počtu CD4 T-buniek bol 1147 buniek/mm^3, medián CD4 T-buniek bol 19 % a medián HIV-1 RNA bol > 750 000 kópií/ml. Z 13 subjektov s vírusovým zlyhaním v skupine s lopinavirom/ritonavirom, pre ktoré boli k dispozícii údaje o rezistencii, sa nezistila žiadna rezistencia na lopinavir/ritonavir.

Tabuľka 7

Výsledky v 24. týždni: Štúdia P1060				
	Kohorta I.		**Kohorta II.**	
	lopinavir/ritonavir **(N=82)**	nevirapín **(N=82)**	lopinavir/ritonavir **(N=140)**	nevirapín **(N=147)**
Virologické zlyhanie*	21,7 %	39,6 %	19,3 %	40,8 %

*Definované ako potvrdená plazmatická hladina HIV-1 RNA > 400 kópií/ml alebo obnovená replikácia (rebound) vírusu > 4000 kópií/ml po 24. týždni. Celková miera zlyhania kombinujúca rozdiely v liečbe naprieč všetkými vekovými vrstvami, vyvážená presnosťou odhadu v rámci každej vekovej vrstvy.
p = 0,015 (kohorta I); p < 0,001 (kohorta II)

Štúdia CHER bola randomizovaná, otvorená štúdia porovnávajúca 3 terapeutické stratégie (deferentná liečba, skorá liečba počas 40 týždňov alebo skorá liečba počas 90 týždňov) u detí s HIV-1 infekciou získanou perinatálne. Liečebný režim zahŕňal zidovudín plus lamivudín plus 300 mg lopinaviru/75 mg ritonaviru na m^2 dvakrát denne do dosiahnutia veku 6 mesiacov, potom 230 mg lopinaviru/57,5 mg ritonaviru na m^2 dvakrát denne. Neboli hlásené žiadne zlyhania pripisované toxicite obmedzujúcej liečbu.

Tabuľka 8

Miera rizika úmrtia alebo zlyhania prvej línie liečby vo vzťahu k oneskorenej antiretrovírusovej terapii (ART): Štúdia CHER		
	40-týždňové rameno (N=13)	**96-týždňové rameno (N=13)**
Miera rizika úmrtnosti alebo zlyhania terapie*	0,319	0,332

* Zlyhanie je definované ako klinická, imunologická progresia ochorenia, virologické zlyhanie alebo ART toxicita obmedzujúca režim
p = 0,0005 (40-týždňové rameno); p < 0,0008 (96-týždňové rameno)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lopinaviru, podávaného súbežne s ritonavirom, boli hodnotené u zdravých dospelých dobrovoľníkov aj u HIV infikovaných pacientov. Neboli pozorované žiadne zásadné rozdiely medzi týmito skupinami. Lopinavir je v podstate kompletne metabolizovaný CYP3A. Ritonavir inhibuje metabolizmus lopinaviru, čím zvyšuje plazmatické hladiny lopinaviru. V rôznych štúdiách viedlo podávanie Kaletry v dávke 400/100 mg dvakrát denne k priemernej rovnovážnej plazmatickej koncentrácii lopinaviru 15 až 20-násobne vyššej, ako bola koncentrácia ritonaviru u HIV infikovaných pacientov. Plazmatické hladiny ritonaviru predstavovali menej ako 7 % hladín, ktoré sa dosiahli pri dávke ritonaviru 600 mg dvakrát denne. Antivírusová EC_{50} lopinaviru *in vitro* je približne 10-násobne nižšia ako EC_{50} ritonaviru. Antivírusový účinok Kaletry je teda spôsobený lopinavirom.

Absorpcia
Viacnásobné podávanie 400/100 mg Kaletry dvakrát denne počas 2 týždňov bez obmedzenia jedla viedlo k priemernej maximálnej plazmatickej koncentrácii (C_{max}) lopinaviru ± SD 12,3 ± 5,4 μg/ml, ktorá sa dosahovala približne 4 hodiny po podaní. Priemerná minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave pred prvou rannou dávkou bola 8,1 ± 5,7 μg/ml. Priemerná AUC lopinaviru pri 12-hodinovom dávkovacom intervale bola 113,2 ± 60,5 μg•h/ml. Absolútna biologická dostupnosť lopinaviru v kombinovanom prípravku s ritonavirom u ľudí nebola stanovená.

Účinky potravy na perorálnu absorpciu

Kaletra mäkké kapsuly a roztok sa ukázali ako bioekvivalentné pri podávaní s jedlom (so stredným obsahom tuku). Podávanie jednorazovej 400/100 mg dávky mäkkých kapsúl Kaletry s jedlom so stredným obsahom tuku (500 – 682 kcal, 22,7 –25,1 % z tuku) bolo spojené s priemerným znížením AUC lopinaviru o 48 % a C_{max} o 23 % v porovnaní s podávaním nalačno. Pri perorálnom roztoku Kaletry bolo toto zvýšenie 80 % pre AUC lopinaviru a 54 % pre C_{max}. Podanie Kaletry s jedlom s vysokým obsahom tuku (872 kcal, z toho 55,8 % tuk) zvýšilo AUC lopinaviru o 96 % a C_{max} o 43 % pri mäkkých kapsulách a AUC o 130 % a C_{max} o 56 % pri perorálnom roztoku. Aby sa zvýšila biologická dostupnosť a minimalizovala variabilita, má sa Kaletra užívať s jedlom.

Distribúcia

V rovnovážnom stave je väzba lopinaviru na sérové proteíny približne 98 - 99 %. Lopinavir sa viaže na alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG) aj na albumín, avšak má vyššiu afinitu pre AAG. V rovnovážnom stave zostáva väzba lopinaviru na proteíny konštantná v sledovanom rozsahu koncentrácií po podaní 400/100 mg Kaletry dvakrát denne a je podobná u zdravých dobrovoľníkov aj HIV-pozitívnych pacientov.

Biotransformácia

Pokusy *in vitro* s ľudskými hepatálnymi mikrozómami naznačujú, že lopinavir je primárne metabolizovaný oxidatívnou cestou. Lopinavir je extenzívne metabolizovaný hepatálnym cytochrómovým systémom P450, takmer výlučne izoenzýmom CYP3A. Ritonavir je silným inhibítorom CYP3A, čím inhibuje metabolizmus lopinaviru a vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám lopinaviru. V štúdii s ^{14}C-lopinavirom u ľudí sa ukázalo, že 89 % plazmatickej rádioaktivity po jednorazovej 400/100 mg dávke Kaletry tvorí materské liečivo. U ľudí bolo identifikovaných minimálne 13 oxidatívnych metabolitov lopinaviru. Epimerický pár 4-oxo a 4-hydroxymetabolitu je hlavným metabolitom s antivírusovou aktivitou, ale predstavuje len nepatrné množstvo z celkovej plazmatickej rádioaktivity. Bolo dokázané, že ritonavir indukuje metabolické enzýmy, čo vedie k indukcii jeho vlastného metabolizmu a pravdepodobne aj k indukcii metabolizmu lopinaviru. Koncentrácie lopinaviru pred podaním ďalšej dávky klesajú počas viacnásobného podávania a stabilizujú sa približne po 10 dňoch až 2 týždňoch.

Eliminácia

Po 400/100 mg dávke ^{14}C-lopinaviru/ritonaviru sa dostane približne 10,4 ± 2,3 % podanej dávky ^{14}C-lopinaviru do moču a 82,6 ± 2,5 % do stolice. Nezmenený lopinavir sa dostane v množstve približne 2,2 % podanej dávky do moču a 19,8 % do stolice. Po viacnásobnej dávke je menej ako 3 % dávky lopinaviru vylučovanej močom v nezmenenej forme. Účinný polčas (pomer maximálnej a minimálnej hladiny) lopinaviru pri 12-hodinovom dávkovacom intervale je priemerne 5-6 hodín a zdanlivý perorálny klírens (CL/F) lopinaviru je 6 až 7 l/h.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti

Údaje z klinických štúdií u detí mladších ako 2 roky zahŕňajú farmakokinetiku Kaletry 300/75 mg/m^2 dvakrát denne študovanú celkovo u 31 pediatrických pacientov vo veku od 14 dní do 6 mesiacov. Farmakokinetika Kaletry 300/75 mg/m^2 dvakrát denne s nevirapínom a 230/57,5 mg/ m^2 dvakrát denne samostatne sa študovala u 53 pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov. Priemerná hodnota (SD) pre štúdie je uvedená v nasledujúcej tabuľke. Dávkovací režim 230/57,5 mg/m^2 dvakrát denne bez nevirapínu a 300/75 mg/m^2 dvakrát denne s nevirapínom viedol k plazmatickým koncentráciám lopinaviru podobným ako u dospelých pacientov s dávkovacím režimom 400/100 mg dvakrát denne bez nevirapínu.

C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	AUC_{12} (µg•h/ml)
Kohorta vek ≥ 14 dní do < 6 týždňov (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Kohorta vek ≥ 6 týždňov do < 6 mesiacov kohort (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Kohorta vek ≥ 6 mesiacov do < 12 rokov kohort (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]
Dospelí		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

a. Kaletra perorálny roztok 230/57.5 mg/m^2 dvakrát denne bez nevirapínu
b. Kaletra perorálny roztok 300/75 mg/m^2 dvakrát denne s nevirapínom
c. Kaletra filmom obalené tablety 400/100 mg dvakrát denne v rovnovážnom stave

Pohlavie, rasa a vek
Farmakokinetika Kaletry nebola študovaná u starších ľudí. U dospelých pacientov neboli pozorované žiadne rozdiely vo farmakokinetike vo vzťahu k veku a pohlaviu. Nezistili sa farmakokinetické rozdiely v závislosti od rasy.

Renálna insuficiencia
Farmakokinetika Kaletry nebola študovaná u pacientov s renálnou insuficienciou, avšak keďže renálny klírens lopinaviru je nepatrný, zníženie celkového klírensu u pacientov s renálnou insuficienciou sa neočakáva.

Hepatálna insuficiencia
Farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave lopinaviru u HIV-infikovaných pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli porovnávané s parametrami zistenými u HIV-infikovaných pacientov s normálnou funkciou pečene v štúdii s viacnásobnými dávkami lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne. Bol pozorovaný približne 30 % nárast v celkových koncentráciách lopinaviru, nepredpokladá sa však, že je klinicky významný (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u hlodavcov a psov identifikovali ako cieľové orgány pečeň, obličky, štítnu žľazu, slezinu a cirkulujúce erytrocyty. Pečeňové zmeny poukazujú na bunkový opuch s fokálnou degeneráciou. Zatiaľ čo expozícia vyvolávajúca tieto zmeny bola porovnateľná alebo nižšia než klinická expozícia u ľudí, dávkovanie u zvierat bolo viac ako šesťkrát väčšie než sú odporúčané klinické dávky. U myší bola preukázaná mierna tubulárna degenerácia obličiek pri minimálne dvojnásobnej expozícii ako je odporúčaná u ľudí; u potkanov a psov neboli obličky ovplyvnené. Znížená hladina sérového tyroxínu viedla k zvýšenému uvoľňovaniu TSH s následnou folikulárnou bunkovou hypertrofiou v štítnej žľaze potkanov. Tieto zmeny boli reverzibilné po ukončení podávania liečiva a neboli prítomné u myší a psov. Coombs negatívna anizocytóza a poikilocytóza boli pozorované u potkanov, nie však u myší alebo u psov. Zväčšenie sleziny s histiocytózou bolo pozorované u potkanov, nie však u ostatných druhov. Zvýšenie sérového cholesterolu bolo zistené u hlodavcov, ale nie u psov, zatiaľ čo triglyceridy boli zvýšené iba u myší.

Počas štúdií *in vitro* boli inhibované klonované ľudské srdcové draslíkové kanály (HERG) 30 % pri najvyšších testovaných koncentráciách lopinaviru/ritonaviru, ktoré zodpovedali expozícii 7-násobku celkovej a 15-násobku maximálnych plazmatických koncentrácií lopinaviru, dosiahnutých u ľudí pri maximálnych odporúčaných terapeutických dávkach. Pre porovnanie podobné koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nespôsobovali oneskorenie repolarizácie v srdcových Purkyňových vláknach psa. Nižšie koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nespôsobovali významnú blokádu draslíkového vstupu (HERG). Štúdie tkanivovej distribúcie, vykonané na potkanoch, nesvedčia o významnej retencii liečiva v srdci; 72-hodinová AUC v srdci bola približne 50 % nameranej plazmatickej AUC. Preto je opodstatnené sa domnievať, že hladiny lopinaviru v srdci nebudú signifikantne vyššie ako plazmatické hladiny.

U psov boli na elektrokardiograme pozorované prominujúce vlny U spolu s predĺženým intervalom PR a bradykardiou. Predpokladá sa, že tieto účinky boli spôsobené elektrolytovou nerovnováhou.

Klinický význam týchto predklinických údajov nie je známy, avšak potenciálne účinky tohto lieku na srdce u ľudí nie je možné vylúčiť (pozri aj časti 4.4 a 4.8).

U potkanov bola pri podávaní dávok toxických pre matku pozorovaná embryotoxicita (potraty, znížená životnosť plodov, znížená telesná hmotnosť plodov, zvýšená frekvencia odchýlok kostry) a toxicita pri postnatálnom vývoji (znížené prežívanie mláďat). Systémová expozícia lopinaviru/ritonaviru v dávkach toxických pre matku a vývoj plodu bola nižšia než zamýšľaná terapeutická expozícia u ľudí.

Dlhodobé štúdie, sledujúce karcinogenitu lopinaviru/ritonaviru u myší ukázali negenotoxickú mitogénnu indukciu pečeňových tumorov. Toto riziko je všeobecne považované za málo významné pre ľudí.
Pri štúdiách na karcinogenitu u potkanov sa nevyskytli žiadne tumorogénne nálezy. V súbore testov *in vitro* a *in vivo* vrátane Amesovho testu bakteriálnej reverznej mutácie, testu myšieho lymfómu, myšieho mikrojadrového testu a testu chromozomálnych aberácií ľudských lymfocytov nebolo zistené, že by lopinavir/ritonavir bol mutagénny alebo klastogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Perorálny roztok obsahuje:
etanol (42,4 % v/v),
tekutý hydrolyzovaný kukuričný škrob,
propylénglykol (15.3% w/v),
čistenú vodu,
glycerol,
povidón,
glycyrizínová príchuť (zmes amóniumglycyrizátu a glycerolu),
vanilkovú príchuť (obsahuje kyselinu p-hydroxybenzoovú, p-hydroxybenzaldehyd, kyselinu vanilínovú, vanilín, heliotropín, etylvanilín),
hydrogenricínomakrogol,
príchuť cukrovej vaty (obsahuje etylmaltol, etylvanilín, acetoín, dihydrokumarín, propylénglykol),
draselnú soľ acesulfámu,
sodnú soľ sacharínu,
chlorid sodný,
silicu mäty piepornej,
trinátriumcitrát,
kyselinu citrónovú,
levomentol.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Uchovávanie počas používania: ak sa uchováva mimo chladničky, uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a akýkoľvek nepoužitý obsah po 42 dňoch (6 týždňoch) vyhoďte. Odporúča sa poznačiť si dátum začiatku skladovania lieku mimo chladničky na obal.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kaletra perorálny roztok sa dodáva v žltohnedéj viacdávkovej fľaše z polyetyléntereftalátu (PET) s objemom 60 ml.

Kaletra perorálny roztok je dostupný v dvoch veľkostiach balenia:
- 120 ml (2 fľaše x 60 ml) s 2 x 2 ml striekačkami s 0,1 ml odstupňovaním.
  Pre objemy do 2 ml. Pre väčšie objemy je k dispozícii alternatívne balenie.
- 300 ml (5 fľiaš x 60 ml) s 5 x 5 ml striekačkami s 0,1 ml odstupňovaním.
  Pre objemy väčšie ako 2 ml. Pre menšie objemy je k dispozícii alternatívne balenie.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. marec 2001
Dátum posledného predĺženia: 20. marec 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetických vlastností.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Červená s vyrazeným "AL" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kaletra je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí starších ako dva roky, infikovaných vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV-1).

U pacientov infikovaných HIV-1, ktorí už užívali inhibítor proteáz, má byť výber Kaletry založený na skúsenostiach s individuálnou vírusovou rezistenciou a predchádzajúcou liečbou pacientov (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Kaletrou má viesť lekár so skúsenosťami s liečbou HIV infekcie.

Tablety Kaletry sa musia prehltnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci
Štandardné odporúčané dávkovanie tabliet Kaletry je 400/100 mg (dve 200/50 mg tablety) dvakrát denne, užité spolu s jedlom alebo bez jedla. Dospelým pacientom je možné podávať tablety Kaletry ako 800/200 mg (štyri 200/50 mg tablety) raz za deň s jedlom alebo bez jedla v prípadoch, keď je dávkovanie raz denne považované za nevyhnutné pre manažment pacienta. Používanie dávkovania jedenkrát denne sa má obmedziť na tých dospelých pacientov, ktorí majú len veľmi málo mutácií v súvislosti s proteázovým inhibítorom (PI) (t.j. menej ako tri PI mutácie v súlade s výsledkami klinických skúšaní, pozri časť 5.1 pre úplný popis populácie) a je potrebné vziať do úvahy riziko nižšej schopnosti udržať virologickú supresiu (pozri časť 5.1) a vyššie riziko výskytu hnačky (pozri časť 4.8) v porovnaní s odporúčaným štandardným dávkovaním dvakrát denne. Perorálny roztok je určený pacientom, ktorí majú problémy s prehĺtaním. Pokyny pre dávkovanie pozri v Súhrne charakteristických vlastností lieku Kaletra perorálny roztok.

Pediatrická populácia (vo veku 2 roky a viac)
Dávka tabliet Kaletry pre dospelých pacientov (400/100 mg dvakrát denne) sa môže použiť u detí s hmotnosťou 40 kg a viac alebo s plochou povrchu tela* väčšou ako 1,4 m^2. Pre deti s hmotnosťou

menej ako 40 kg alebo s plochou povrchu tela medzi 0,5 a 1,4 m^2, ktoré sú schopné prehltnúť tablety, pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Kaletra 100 mg/25 mg filmom obalené tablety. Pre deti, ktoré nie sú schopné prehltnúť tablety, pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Kaletra perorálny roztok. Na základe aktuálnych údajov, ktoré sú k dispozícii sa Kaletra nemá podávať pediatrickým pacientom raz denne (pozri časť 5.1).

* Plocha povrchu tela sa vypočíta pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Plocha povrchu tela } (m^2) = \sqrt{(\text{Výška (cm) x Hmotnosť (kg) / 3600})}$$

Deti mladšie ako 2 roky
Bezpečnosť a účinnosť Kaletry u detí mladších ako 2 roky nebola doteraz stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v časti 5.2, nedá sa však odporučiť dávkovanie.

Sprievodná liečba: efavirenz alebo nevirapín
Nasledujúca tabuľka obsahuje pokyny pre dávkovanie tabliet Kaletry na základe plochy povrchu tela, keď sa u detí používajú v kombinácii s efavirenzom alebo nevirapínom.

Pokyny pre pediatrické dávkovanie pri súbežnom podávaní efavirenzu alebo nevirapínu	
Plocha povrchu tela (m^2)	Odporúčané dávkovanie lopinavir/ritonavir (mg) dvakrát denne. Vhodné dávkovanie sa môže dosiahnuť dvoma dostupnými silami tabliet Kaletry: 100/25 mg a 200/50 mg.*
≥ 0,5 až < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 až < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 až < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Tablety Kaletry sa nesmú žuť, rozlomiť alebo rozdrviť.

Porucha funkcie pečene
U HIV-infikovaných pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bol pozorovaný nárast o približne 30 % v expozícii lopinavirom, nepredpokladá sa však, že je klinicky významný (pozri časť 5.2). Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene. Týmto pacientom sa nesmie Kaletra podávať (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek
Nakoľko je renálny klírens lopinaviru a ritonaviru zanedbateľný, neočakáva sa zvýšenie plazmatických koncentrácií u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže sa lopinavir a ritonavir vo vysokej miere viažu na plazmatické bielkoviny, je nepravdepodobné, že ich bude možné v signifikantnom množstve odstrániť pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy.

Gravidita a popôrodné obdobie
- V gravidite a popôrodnom období nie je potrebná úprava dávky lopinaviru/ritonaviru.
- Dávkovanie lopinaviru/ritonaviru raz denne sa neodporúča pre gravidné ženy z dôvodu nedostatku farmakokinetických a klinických údajov.

<u>Spôsob podávania</u>

Tablety Kaletry sa podávajú perorálne a musia sa prehltnúť celé, nesmú sa žuvať, lámať ani drviť. Tablety Kaletry sa môžu užívať s jedlom alebo bez neho.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažká insuficiencia pečene.

Kaletra obsahuje lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítory izoformy CYP3A cytochrómu P450. Kaletra sa nemá podávať spoločne s liečivami, ktorých metabolizmus je vysoko závislý od CYP3A, a ktorých zvýšené plazmatické hladiny sú spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi účinkami. Medzi tieto liečivá patria:

Skupina liečiv	Liečivá v rámci skupiny	Odôvodnenie
Zvýšené koncentrácie súbežne podávaného liečiva		
Antagonisty alfa$_1$-adrenergných receptorov	alfuzosín	Zvýšené koncentrácie alfuzosínu v plazme, ktoré môžu viesť k ťažkej hypotenzii. Súbežné podávanie s alfuzosínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Antianginózne lieky	ranolazín	Zvýšené koncentrácie ranolazínu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
Antiarytmiká	amiodarón, dronedarón	Zvýšené koncentrácie amiodarónu a dronedarónu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko arytmií alebo iných závažných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5).
Antibiotikum	kyselina fusidová	Zvýšené koncentrácie kyseliny fusidovej v plazme. Súbežné podávanie s kyselinou fusidovou je kontraindikované pri dermatologických infekciách (pozri časť 4.5).
Protinádorové lieky	neratinib	Zvýšené koncentrácie neratinibu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	venetoklax	Zvýšené koncentrácie venetoklaxu v plazme. Zvýšené riziko syndrómu z rozpadu nádoru na začiatku dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.5).
Lieky proti dne	kolchicín	Zvýšené koncentrácie kolchicínu v plazme. Možné riziko vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.4 a 4.5).
Antihistaminiká	astemizol, terfenadín	Zvýšené koncentrácie astemizolu a terfenadínu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobených týmito liečivami (pozri časť 4.5)..

Antipsychotiká/ neuroleptiká	lurasidón	Zvýšené koncentrácie lurasidónu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	pimozid	Zvýšené koncentrácie pimozidu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných hematologických abnormalít alebo iných závažných nežiaducich reakcií spôsobených týmto liečivom (pozri časť 4.5)..
	kvetiapín	Zvýšené koncentrácie kvetiapínu v plazme, čo môže viesť ku kóme. Súbežné podávanie s kvetiapínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Námeľové alkaloidy	dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín	Zvýšené koncentrácie námeľových alkaloidov vedúce k akútnej toxicite spôsobenej námeľovými alkaloidmi vrátane vazospazmu a ischémie (pozri časť 4.5)..
Prokinetikum	cisaprid	Zvýšené koncentrácie cisapridu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobené týmto liečivom (pozri časť 4.5)..
Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)	elbasvir/grazoprevir	Zvýšené riziko zvýšenia hladiny alanínaminotransferázy (ALT) (pozri časť 4.5).
	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho	Zvýšené plazmatické koncentrácie paritapreviru; čím sa zvyšuje riziko zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) (pozri časť 4.5).
Látky upravujúce lipidy		
Inhibítory HMG Co-A reduktázy	lovastatín, simvastatín	Zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu v plazme; tým sa zvyšuje riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.5).
Inhibítor mikrozomálneho triglyceridového transportného proteínu (MTTP)	lomitapid	Zvýšené koncentrácie lomitapidu v plazme (pozri časť 4.5).
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)	avanafil	Zvýšené koncentrácie avanafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
	sildenafil	Kontraindikované iba pri použití v liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie (PAH). Zvýšené koncentrácie sildenafilu v plazme. Tým sa zvyšuje možnosť nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (zahŕňajúcich hypotenziu a synkopu). Pozri časti 4.4 a 4.5 týkajúcu sa súbežného podávania sildenafilu pacientom s erektilnou dysfunkciou.
	vardenafil	Zvýšené koncentrácie vardenafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).

Sedatíva/hypnotiká	perorálne podávaný midazolam, triazolam	Zvýšené koncentrácie perorálne podávaného midazolamu a triazolamu. Tým sa zvyšuje riziko nadmernej sedácie a útlmu dýchania spôsobené týmito liečivami. Upozornenia týkajúce sa parenterálne podávaného midazolamu, pozri časť 4.5.
Znížená koncentrácia lopinaviru/ritonaviru v plazme		
Rastlinné produkty	ľubovník bodkovaný	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum)* spôsobujú riziko znížených koncentrácií lopinaviru a ritonaviru v plazme a zníženie klinických účinkov (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s pridruženými ochoreniami

Porucha funkcie pečene
Bezpečnosť a účinnosť Kaletry nebola stanovená u pacientov so signifikantnými poruchami funkcie pečene. Kaletra je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a pacienti liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej protivírusovej terapie hepatitídy B alebo C si preštudujte relevantné informácie o týchto liekoch.

Pacienti s poruchou funkcie pečene vrátane chronickej hepatitídy majú zvýšený výskyt abnormalít pečeňovej funkcie v priebehu kombinovanej antiretrovírusovej terapie a majú byť sledovaní v súlade so štandardnou praxou. Ak u týchto pacientov dôjde k zhoršeniu pečeňového ochorenia, má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U pacientov s monoinfekciou HIV-1 a jedincov užívajúcich liek ako postexpozičnú profylaktickú liečbu boli hlásené zvýšené hodnoty transamináz so zvýšením hodnôt bilirubínu alebo bez nich, a to už po 7 dňoch liečby lopinavirom/ritonavirom súčasne s ďalšími antiretrovírusovými liečivami. V niektorých prípadoch bola hepatálna dysfunkcia závažná.

Pred začiatkom liečby lopinavirom/ritonavirom je potrebné vykonať príslušné laboratórne vyšetrenia a počas liečby treba pacienta starostlivo sledovať.

Porucha fukcie obličiek
Keďže vylučovanie lopinaviru a ritonaviru obličkami je nepatrné, nepredpokladajú sa ich zvýšené plazmatické hladiny u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže lopinavir a ritonavir sú pevne viazané na proteíny, je nepravdepodobné, že by mohli byť významne eliminované hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

Hemofília
U pacientov s hemofíliou typu A a B, liečených inhibítormi proteáz, bolo hlásené zvýšené krvácanie vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartrózy. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný faktor VIII. Vo viac ako polovici hlásených prípadov liečba inhibítormi proteáz pokračovala alebo bola po prerušení opäť zahájená. Predpokladá sa kauzálny vzťah, aj keď mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Pacienti s hemofíliou sa majú upozorniť na možnosť zvýšeného krvácania.

Pankreatitída

U pacientov užívajúcich Kaletru vrátane tých, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia, boli hlásené prípady pankreatitídy. Vo väčšine prípadov išlo o pacientov s predchádzajúcou pankreatitídou v anamnéze a/alebo pacientov so súbežnou terapiou s inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať pankreatitídu. Výrazné zvýšenie hladiny triglyceridov je rizikovým faktorom pre vznik pankreatitídy. Pacienti s pokročilým HIV ochorením majú riziko zvýšenej hladiny triglyceridov a pankreatitídy.

O pankreatitíde sa má uvažovať, ak sa objavia klinické príznaky (nauzea, vracanie, bolesť brucha) alebo odchýlky hodnôt laboratórnych testov, typické pre pankreatitídu (ako zvýšená hladina lipázy alebo amylázy v sére). Pacienti s týmito znakmi alebo príznakmi majú byť vyšetrení a terapia Kaletrou sa má ukončiť, ak sa potvrdí diagnóza pankreatitídy (pozri časť 4.8).

Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm
U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže vzniknúťv čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

Pri imunitnej rekonštitúcii boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza
Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapii ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Predĺženie PR intervalu
Preukázalo sa, že lopinavir/ritonavir spôsobuje u niektorých zdravých dospelých jedincov mierne asymptomatické predĺženie PR intervalu. U pacientov, ktorí užívali lopinavir/ritonavir, a mali štrukturálnu chorobu srdca a už existujúce abnormality prevodového systému alebo dostávali lieky, o ktorých je známe, že predlžujú PR interval (také ako verapamil alebo atazanavir), boli zriedkavé hlásenia o výskyte atrioventrikulárnej blokády II. alebo III. stupňa. U takýchto pacientov sa má Kaletra používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Telesná hmotnosť a metabolické parametre
Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Interakcie s liekmi

Kaletra obsahuje lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítormi izoformy CYP3A cytochrómu P450. Kaletra pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie liečiv, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A. Toto zvýšenie plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liečiv môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce účinky (pozri časť 4.3 a 4.5).

Silné inhibítory CYP3A4, ako sú inhibítory proteázy, môžu zvýšiť expozíciu bedachilínu, čo môže potenciálne zvýšiť riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom. Preto je potrebné vyhnúť sa kombinácii bedachilínu s lopinavirom/ritonavirom. Avšak ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s lopinavirom/ritonavirom je nutné vykonávať s opatrnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.5 a SPC bedachilínu).

Súbežné podávanie delamanidu so silným inhibítorom CYP3A (ako lopinavir/ritonavir) môže zvýšiť expozíciu metabolitu delamanidu, ktorý je spojený s predĺžením intervalu QTc. Preto, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s lopinavirom/ritonavirom, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.5 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).

Život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A ako ritonavir. Súbežné podávanie s kolchicínom je kontraindikované, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.3 a 4.5).

Kombinácia Kaletry s:
- tadalafilom, indikovaným v liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- riociguátom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- vorapaxarom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- kyselinou fusidovou podávanou v liečbe osteoartikulárnych infekcií sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- salmeterolom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- rivaroxabánom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Kombinácia Kaletry s atorvastatínom sa neodporúča. Ak je užívanie atorvastatínu nevyhnutné, má sa podávať v najnižšej možnej dávke za starostlivého monitorovania bezpečnosti. Súbežné použitie Kaletry s rosuvastatínom si tiež vyžaduje opatrnosť a majú sa zvážiť nižšie dávky. Ak je indikovaná liečba s inhibítormi HMG-CoA reduktázy, odporúča sa použiť pravastatín alebo fluvastatín (pozri časť 4.5).

Inhibítory PDE5
Zvýšená opatrnosť je potrebná pri predpisovaní sildenafilu alebo tadalafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie pacientom, užívajúcim Kaletru. Predpokladá sa, že pri súbežnom užívaní Kaletry s týmito liečivami sa výrazne zvýšia ich koncentrácie a môže dôjsť k výskytu nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia, synkopa, zmeny zraku a predĺžená erekcia (pozri časť 4.5). Súbežné užívanie avanafilu alebo vardenafilu a lopinaviru/ritonaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie sildenafilu, predpísaného na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie, a Kaletry je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Zvýšená opatrnosť je nutná, ak sa užíva Kaletra spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval ako: chlórfenamín, chinidín, erytromycín, klaritromycín. Kaletra môže zvýšiť koncentráciu týchto liekov, čo môže viesť k zvýšeniu výskytu ich kardiálnych nežiaducich účinkov.
V predklinických štúdiách s Kaletrou boli hlásené kardiálne príhody; takže nie je možné vylúčiť potenciálne kardiálne účinky Kaletry (pozri časti 4.8 a 5.3).

Súbežné podávanie Kaletry s rifampicínom sa neodporúča. Rifampicín v kombinácii s Kaletrou zapríčiňuje výrazné zníženie hladín lopinaviru a tým môže významne znížiť terapeutický účinok lopinaviru. Primeraná expozícia lopinaviru/ritonaviru sa môže dosiahnuť vtedy, ked sa použije vyššia dávka Kaletry, ale to je spojené s vyšším rizikom pečeňovej a gastrointestinálnej toxicity. Preto je potrebné sa vyhnúť ich súbežnému podaniu, pokiaľ sa to nepovažuje za striktne nevyhnutné (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie Kaletry a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako je budezonid a triamcinolón, sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos

liečby neprevýši riziko systémových kortikosteroidových účinkov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie (pozri časť 4.5).

Iné
Kaletra nevylieči HIV infekciu alebo AIDS. Aj u ľudí, užívajúcich Kaletru, môžu vzniknúť infekcie alebo iné ochorenia spojené s ochorením HIV alebo AIDS.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kaletra obsahuje lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítormi izoformy CYP3A cytochrómu P450 *in vitro*. Súbežné podávanie Kaletry s iným liekmi, primárne metabolizovanými CYP3A, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť jej terapeutické alebo nežiaduce reakcie. Kaletra neinhibuje CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ani CYP1A2 v klinicky používaných koncentráciách (pozri časť 4.3).

Ukázalo sa, že Kaletra *in vivo* indukuje svoj vlastný metabolizmus a zvyšuje biotransformáciu niektorých liekov metabolizovaných enzýmami cytochrómu P450 (vrátane CYP2C9 a CYP2C19) a glukuronidáciou. To môže viesť k zníženej plazmatickej koncentrácii a prípadne znižovať účinnosť súbežne podávaných liekov.

Lieky, ktorých podávanie je špeciálne kontraindikované vzhľadom na očakávanú intenzitu interakcií a riziko závažných nežiaducich účinkov, sú uvedené v časti 4.3.

Všetky interakčné štúdie, pokiaľ nie je uvedené inak, sa vykonali s mäkkými kapsulami Kaletry, pričom dochádza k približne o 20 % nižšej expozícii lopinaviru ako u 200/50 mg tabliet.

Známe a teoreticky možné interakcie s vybranými antiretrovirotikami a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke. Tento zoznam nie je úplný ani konečný. Je potrebné si preštudovať jednotlivé SPC.

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi Kaletrou a súbežne podávanými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke (zvýšenie je označené ako "↑", zníženie ako "↓", bez zmeny sa označuje ako "↔", raz denne ako "QD", dvakrát denne ako "BID" a trikrát denne ako "TID").

Ak nie je uvedené inak, v nižšie popísaných skúšaniach bolo použité odporúčané dávkovanie lopinaviru/ritonaviru (t.j. 400/100 mg dvakrát denne).

Súbežne podávané lieky podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Geometrický priemer zmien (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Mechanizmus interakcie**	**Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Kaletrou**
Antiretrovírusové látky		
Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
Stavudín, lamivudín	Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Abakavir, Zidovudín	Abakavir, Zidovudín: Koncentrácie sa môžu znížiť v dôsledku zvýšenej	Klinický význam znížených koncentrácií abakaviru a zidovudínu nie je známy.

	glukuronidácie spôsobenej lopinavirom/ritonavirom.	
Tenofovir dizoproxilfumarát (DF), 300 mg QD (zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxilu)	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná. Vyššie koncentrácie tenofoviru môžu zosilniť nežiaduce účinky spojené s tenofovirom vrátane obličkových porúch.
Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Pri súbežnom podávaní s efavirenzom sa má dávkovanie tabliet Kaletry zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne. V kombinácii s efavirenzom sa Kaletra nesmie podávať 1x denne.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (v porovnaní s dávkou 400/100 mg BID podávanou samostatne)	
Nevirapín, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Pri súbežnom podávaní s nevirapínom sa má dávkovanie tabliet Kaletry zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne. V kombinácii s nevirapínom sa Kaletra nesmie podávať 1x denne.
Etravirín (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg BID)	Etravirín: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 30 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Rilpivirín (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg BID)	Rilpivirín: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑29 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (inhibícia enzýmov CYP3A)	Súbežné používanie Kaletry s rilpivirínom spôsobuje zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu, ale úprava dávky nie je potrebná.
Antagonista HIV CCR5		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Spôsobené inhibíciou CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní s Kaletrou 400/100 mg dvakrát denne sa má dávka maraviroku znížiť na 150 mg dvakrát denne.
Inhibítor integrázy		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.

	C_{12}: ↓ 30 % Lopinavir: ↔	
Súbežné podávanie s inými inhibítormi HIV proteázy (PI) Na základe aktuálnych liečebných smerníc sa duálna liečba inhibítormi proteáz vo všeobecnosti neodporúča.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) alebo Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: koncentrácie amprenaviru sa signifikantne znižujú.	Súbežné podávanie zvýšených dávok fosamprenaviru (1400 mg BID) s Kaletrou (533/133 mg BID) pacientom, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy, malo pri tomto kombinovanom režime v porovnaní so štandardnými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru za následok vyšší výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zvýšenie triacylglycerolov bez zvýšenia virologickej účinnosti. Preto sa súbežné podávanie týchto liekov neodporúča. V kombinácii s amprenavirom sa Kaletra nesmie podávať 1x denne.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-násobne C_{max}: ↓ (v porovnaní so samotným indinavirom 800 mg TID) Lopinavir: ↔ (na základe predchádzajúcich porovnaní)	Vhodné dávky pre túto kombináciu, s ohľadom na účinnosť a bezpečnosť, neboli stanovené.
Sachinavir 1000 mg BID	Sachinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Súbežné podávanie týchto liekov sa neodporúča.
Antacidá		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Ranitidín (150 mg jednorazová dávka)	Ranitidín: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Antagonisty alfa$_1$ adrenoreceptoru		
Alfuzosín	Alfuzosín: kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie alfuzosínu.	Súbežné podávanie Kaletry a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože sa môže zvýšiť toxicita súvisiaca s alfuzosínom vrátane hypotenzie.
Analgetiká		
Fentanyl	Fentanyl: zvýšené riziko nežiaducich účinkov (respiračná depresia, sedácia) kvôli vyšším plazmatickým koncentráciám	Pri súbežnom podávaní fentanylu s Kaletrou sa odporúča starostlivé monitorovanie nežiaducich účinkov (najmä respiračnej depresie, ale aj sedácie).

	z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	
Antianginózne lieky		
Ranolazín	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie ranolazínu.	Súbežné podávanie Kaletry a ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antiarytmiká		
Amiodarón, dronedarón	Amiodarón, dronedarón: koncentrácie môžu byť zvýšené následkom inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry a amiodarónu alebo dronedarónu je kontraindikované (pozri časť 4.3) kvôli možnému zvýšenému riziku arytmií alebo iných závažných nežiaducich účinkov.
Digoxín	Digoxín: plazmatické koncentrácie sa môžu zvýšiť z dôvodu inhibície P-glykoproteínu lopinavirom/ritonavirom. Zvýšená hladina digoxínu sa môže časom znížiť, pretože sa vyvinie indukcia P-gp.	V prípade súbežného podávania Kaletry a digoxínu je potrebná opatrnosť a pokiaľ je to možné, odporúča sa terapeutické monitorovanie koncentrácií digoxínu. Osobitná pozornosť je nutná pri predpisovaní Kaletry pacientom užívajúcim digoxín, pretože je možné očakávať, že akútny inhibičný účinok ritonaviru na P-gp výrazne zvýši hladiny digoxínu. Predpokladá sa, že začatie liečby digoxínom u pacientov, ktorí už užívajú Kaletru, má za následok nižší vzostup koncentrácií digoxínu.
Bepridil, systémovo podaný lidokaín a chinidín	Bepridil, systémovo podaný lidokaín a chinidín: pri súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom môžu byť ich koncentrácie zvýšené.	Je nutná zvýšená opatrnosť a odporúča sa monitorovanie terapeutických koncentrácií, ak je to možné.
Antibiotiká		
Klaritromycín	Klaritromycín: mierne zvýšenie AUC klaritromycínu sa očakáva na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	U pacientov s poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min) sa má zvážiť zníženie dávky klaritromycínu (pozri časť 4.4). Pri podávaní klaritromycínu s Kaletrou pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obličiek je potrebná zvýšená opatrnosť.
Protinádorové lieky a inhibítory kináz		
Abemaciklib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavirom.	Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu abemaciklibu a Kaletry. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, pozri odporúčania týkajúce sa úpravy dávkovania v súhrne charakteristických vlastností pre abemaciklib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním abemaciklibu.

Apalutamid	Apalutamid je stredne silný až silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii lopinaviru/ritonaviru. Sérové koncentrácie apalutamidu môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Znížená expozícia Kaletry môže viesť k potenciálnej strate virologickej odpovede. Súbežné podávanie apalutamidu a Kaletry môže navyše viesť k závažným nežiaducim udalostiam vrátane záchvatu v dôsledku vyšších hladín apalutamidu. Súbežné užívanie Kaletry a apalutamidu sa neodporúča.
Afatinib (Ritonavir 200 mg dvakrát denne)	Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Rozsah zvýšenia závisí od načasovania podávania ritonaviru. Z dôvodu inhibície BCRP (proteín rezistencie rakoviny prsníka/ABCG2) a akútnej inhibície P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní afatinibu a Kaletry je potrebná zvýšená opatrnosť. Pozri súhrn charakteristických vlastností pre afatinib kvôli odporúčaniam na úpravu dávkovania. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním afatinibu.
Ceritinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní ceritinibu s Kaletrou je nutná zvýšená opatrnosť. Odporúčania týkajúce sa úpravy dávkovania pozri v súhrne charakteristických vlastností pre ceritinib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním ceritinibu.
Väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib, vinkristín, vinblastín	Väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib a tiež vinkristín a vinblastín: riziko zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov kvôli vyšším sérovým koncentráciám z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Starostlivé monitorovanie tolerancie týchto cytostatík.
Enkorafenib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie enkorafenibu a Kaletry môže zvýšiť expozíciu enkorafenibu, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu enkorafenibu a Kaletry. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a Kaletra sa musí použiť, pacientov treba starostlivo sledovať kvôli bezpečnosti.
Fostamatinib	Zvýšenie expozície metabolitu fostamatinibu R406.	Súbežné podávanie fostamatinibu s Kaletrou môže zvýšiť expozíciu metabolitu fostamatinibu R406,

		čo vedie k nežiaducim účinkom súvisiacim s dávkou, ako je hepatotoxicita, neutropénia, hypertenzia alebo hnačka. Ak sa takéto udalosti vyskytnú, pozrite si odporúčania na zníženie dávky v súhrne charakteristických vlastností pre fostamatinib.
Ibrutinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie ibrutinibu a Kaletry môže zvýšiť expozíciu ibrutinibu, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu ibrutinibu a Kaletry. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a Kaletra sa musí použiť, znížte dávku ibrutinibu na 140 mg a u pacienta sledujte pozorne toxicitu.
Neratinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavirom.	Súbežné používanie neratinibu a Kaletry je kontraindikované z dôvodu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.3).
Venetoklax	Spôsobené inhibíciou CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom, čo vedie k zvýšenému riziku syndrómu z rozpadu nádoru pri začatí dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.3 a súhrn charakteristických vlastností pre venetoklax). U pacientov, ktorí ukončili fázu titrácie dávky a ktorí sú na stabilnej dennej dávke venetoklaxu, znížte dávku venetoklaxu o najmenej 75 %, ak sa použije so silnými inhibítormi CYP3A (informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností pre venetoklax). Pacienti majú byť starostlivo sledovaní pre príznaky súvisiace s toxicitou venetoklaxu.
Antikoagulanciá		
Warfarín	Warfarín: pri súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom môžu byť koncentrácie ovplyvnené na základe indukcie CYP2C9.	Odporúča sa monitorovanie INR (international normalised ratio).
Rivaroxabán	Rivaroxabán: AUC: ↑ 153 %	Súčasné podávanie rivaroxabánu a Kaletry môže zvýšiť vystavenie

(Ritonavir 600 mg dvakrát denne)	C_{max}: ↑ 55 % Spôsobené inhibíciou CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavirom.	rivaroxabánu, čo môže zvýšiť riziko krvácania. Použitie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú Kaletru (pozri časť 4.4).
Dabigatran-etexilát, Edoxabán	Dabigatran-etexilát, Edoxabán: Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky priamych perorálnych antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) sa má zvážiť, keď sa DOAC transportovaný P-gp, ale nemetabolizovaný CYP3A, vrátane dabigatran-etexilátu a edoxabánu, podáva súbežne s Kaletrou.
Vorapaxar	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie vorapaxaru s Kaletrou sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre vorapaxar).
Antikonvulzíva		
Fenytoín	Fenytoín: rovnovážne koncentrácie boli mierne znížené z dôvodu indukcie CYP2C9 a CYP2C19 lopinavirom/ritonavirom. Lopinavir: koncentrácie sú znížené z dôvodu indukcie CYP3A fenytoínom.	Pri súbežnom užívaní fenytoínu a Kaletry je potrebná zvýšená opatrnosť. Keď sa fenytoín podáva spolu s Kaletrou, majú sa monitorovať jeho hladiny. Pri súbežnom podávaní s fenytoínom možno uvažovať o zvýšení dávky Kaletry. Úprava dávky nebola hodnotená v klinickej praxi.V kombinácii s fenytoínom sa Kaletra nesmie podávať jedenkrát denne.
Karbamazepín a fenobarbital	Karbamazepín: sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom. Lopinavir: koncentrácie sa môžu znížiť na základe indukcie CYP3A karbamazepínom a fenobarbitalom.	Pri podávaní karbamazepínu alebo fenobarbitalu s Kaletrou je potrebná zvýšená opatrnosť. Keď sa karbamazepín a fenobarbital podáva spolu s Kaletrou, majú sa monitorovať ich hladiny. Pri súbežnom podávaní s karbamazepínom alebo fenobarbitalom treba zvážiť zvýšenie dávky Kaletry. Úprava dávky nebola hodnotená v klinickej praxi. V kombinácii s karbamazepínom a fenobarbitalom sa Kaletra nesmie podávať jedenkrát denne.

Lamotrigín a valproát	Lamotrigín: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % Spôsobené indukciou lamotrigínu glukuronidáciou. Valproát: ↓	Keď sa Kaletra a kyselina valproová alebo valproát podávajú súbežne, je potrebné pacientov starostlivo monitorovať na znížený účinok VPA. <u>Pacienti, ktorí začínajú alebo ukončujú liečbu Kaletrou počas súbežného užívania udržiavacej dávky lamotrigínu</u>: môže byť potrebné zvýšiť dávku lamotrigínu, keď sa pridáva Kaletra, alebo znížiť, keď sa ukončuje liečba Kaletrou, a preto sa má monitorovať plazmatický lamotrigín, najmä pred a počas 2 týždňov po začatí alebo zastavení liečby Kaletrou, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky lamotrigínu. <u>Pacienti, ktorí užívajú v súčasnej dobe Kaletru a začínajú liečbu lamotrigínom:</u> nie je potrebná žiadna úprava dávky odporúčaného zvyšovania dávky lamotrigínu.
Antidepresíva a anxiolytiká		
Trazodón jednorazová dávka (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodón: AUC: ↑ 2,4-násobne Pri súbežnom podaní trazodónu a ritonaviru sa zaznamenali nežiaduce účinky ako nauzea, závrat, hypotenzia a synkopa.	Nie je známe, či kombinácia s Kaletrou spôsobuje podobné zvýšenie expozície trazodónu. Kombinácia sa má používať s opatrnosťou a má sa zvážiť nižšia dávka trazodónu.
Antimykotiká		
Ketokonazol a itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Neodporúča sa podávať vysoké dávky ketokonazolu a itrakonazolu (> 200 mg/deň).
Vorikonazol	Vorikonazol: koncentrácie sa môžu znížiť.	Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu vorikonazolu spolu s ritonavirom obsiahnutým v Kaletre v nízkych dávkách (100 mg BID), pokiaľ zhodnotenie pomeru prínosu/rizika pre pacienta neodôvodní použitie vorikonazolu.

Liečivá proti dne		
Kolchicín jednorazová dávka (Ritonavir 200 mg 2x denne)	Kolchicín: AUC: ↑ 3-násobne C_{max}: ↑ 1,8-násobne Z dôvodu inhibície P-gp a/alebo CYP3A4 ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry s kolchicínom pacientom s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene je kontraindikované kvôli možnému zvýšeniu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií súvisiacich s kolchicínom, ako je neuromuskulárna toxicita (vrátane rabdomyolýzy) (pozri časti 4.3 a 4.4). Zníženie dávky kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom sa odporúča u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene, ak je nutná liečba Kaletrou. Pozri súhrn charakteristických vlastností pre kolchicín.
Antihistaminiká		
Astemizol terfenadín	Môžu sa zvýšiť sérové koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Súbežné podávanie Kaletry a astemizolu a terfenadínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť riziko závažných arytmií spôsobených týmito liečivami (pozri časť 4.3).
Antiinfektíva		
Kyselina fusidová	Kyselina fusidová: môžu sa zvýšiť koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry s kyselinou fusidovou je kontraindikované pri dermatologických indikáciách kvôli zvýšenému riziku nežiaducich účinkov súvisiacich s kyselinou fusidovou, najmä rabdomyolýzy (pozri časť 4.3). Pri použití v liečbe osteoartikulárnych infekcií, kde sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, sa dôrazne odporúča starostlivé monitorovanie nežiaducich účinkov týkajúcich sa svalov (pozri časť 4.4).

Antimykobakteriálne lieky		
Bedachilín (jednorazová dávka) (Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x denne, opakovaná dávka)	Bedachilín: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔ Výraznejší vplyv na plazmatické expozície bedachilínu sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom. Inhibícia CYP3A4 pravdepodobne spôsobená lopinavirom/ritonavirom.	Vzhľadom na riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom je potrebné vyhnúť sa kombinácii bedachilínu a Kaletry. Ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s Kaletrou je nutné vykonávať s opatrnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.4 a SPC bedachilínu).
Delamanid (100 mg 2x denne) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x denne)	Delamanid: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (aktívny metabolit delamanidu): AUC: ↑ 30 % Výraznejší vplyv na expozície DM-6705 sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom.	Vzhľadom na riziko predĺženia intervalu QTc spojené s DM-6705, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s Kaletrou, odporúča sa veľmi veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).
Rifabutín, 150 mg QD	Rifabutín (materské liečivo a aktívny 25-O-desacetylový metabolit): AUC: ↑ 5,7-násobne C_{max}: ↑ 3,5-násobne	Pri súbežnom podávaní s Kaletrou je odporúčaná dávka rifabutínu 150 mg 3-krát týždenne v určených dňoch (napr. pondelok - streda - piatok). Starostlivé monitorovanie s rifabutínom súvisiacich nežiaducich účinkov vrátane neutropénie a uveitídy sa vyžaduje kvôli očakávanému zvýšeniu expozície rifabutínu. Ďalšia redukcia dávky rifabutínu na 150 mg 2-krát týždenne v určených dňoch sa odporúča u pacientov, ktorí netolerovali dávku 150 mg 3-krát týždenne. Treba brať do úvahy, že dávkovanie 150 mg 2-krát denne nemusí poskytovať optimálnu expozíciu rifabutínu, čo môže viesť k riziku vzniku rezistencie na rifamycín a k zlyhaniu liečby. Dávku Kaletry nie je potrebné upravovať.

Rifampicín	Lopinavir: môže sa pozorovať výrazné zníženie koncentrácií lopinaviru z dôvodu indukcie CYP3A rifampicínom.	Súbežné podávanie Kaletry s rifampicínom sa neodporúča. Rifampicín podávaný spolu s Kaletrou zapríčiňuje veľké zníženie koncentrácií lopinaviru, čo môže významne znížiť terapeutický účinok lopinaviru. Úprava dávky Kaletry na 400 mg/400 mg (t.j. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvakrát denne umožnila vykompezovať indukčný účinok rifampicínu na CYP 3A4. Takáto úprava dávky však môže byť spojená so vzostupmi hladín ALT/AST a so zvýšením gastrointestinálnych porúch. Z tohto dôvodu sa takému súbežnému podaniu treba vyhnúť, pokiaľ nie je striktne potrebné. Ak je súbežné podanie nevyhnutné, dávka Kaletry zvýšená na 400 mg/400 mg dvakrát denne môže byť podávaná s rifampicínom pri pozornom monitorovaní bezpečnosti a terapeutického účinku. Dávka Kaletry sa má titrovať nahor len potom, keď sa začal podávať rifampicín (pozri časť 4.4).
Antipsychotiká		
Lurasidón	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lurasidónu.	Súbežné podávanie s lurasidónom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Pimozid	V dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie pimozidu.	Súbežné podávanie Kaletry a pimozidu je kontraindikované, pretože môže zvyšovať riziko závažnych hematologických abnormalít alebo iných závažných nežiaducich reakcií spôsobených týmto liečivom (pozri časť 4.3).
Kvetiapín	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie kvetiapínu.	Súbežné podávanie Kaletry a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvyšovať toxicitu kvetiapínu.

Benzodiazepíny		
Midazolam	Perorálny midazolam: AUC: ↑ 13-násobne Parenterálny midazolam: AUC: ↑ 4-násobne Z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Kaletra sa nesmie podávať súbežne s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom podávaní Kaletry a parenterálneho midazolamu je potrebná obozretnosť. Ak je Kaletra podávaná spolu s parenterálnym midazolamom, má sa podávať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, kde je pre prípad respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie zabezpečené podrobné klinické monitorovanie a primeraný lekársky manažment. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac dávok midazolamu.
Agonisty beta$_2$ adrenoreceptoru (s dlhodobým účinkom)		
Salmeterol	Salmeterol: predpokladá sa zvýšenie koncentrácií kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Kombinácia môže mať za následok zvýšené riziko nežiaducich účinkov na srdce a cievy súvisiacich so salmeterolom vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie. Preto sa súbežné podávanie Kaletry a salmeterolu neodporúča (pozri časť 4.4).
Blokátory kalciového kanála		
Felodipín, nifedipín, nikardipín	Felodipín, nifedipín, nikardipín: koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Kaletrou sa odporúča klinické monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
Kortikosteroidy		
Dexametazón	Koncentrácie sa môžu znížiť na základe indukcie CYP3A dexametazónom.	Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Kaletrou sa odporúča klinické monitorovanie antivírusovej účinnosti.

Inhalačný, injekčný alebo intranazálny flutikazónpropionát, budezonid, triamcinolón	Flutikazónpropionát, 50 µg intranazálne 4-krát denne: plazmatické koncentrácie ↑ hladiny kortizolu ↓ 86 %	Väčšie účinky sa dajú očakávať, ak je flutikazónpropionát inhalovaný. Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazónpropionát; tieto účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované P450 3A, napr. budezonid a triamcinolón. V dôsledku toho sa neodporúča súbežné podávanie Kaletry a týchto glukokortikoidov, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôkladným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadzovania glukokortikoidov sa môže počas dlhšej doby postupne znižovať dávka.
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-násobne kvôli inhibícii CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Podávanie avanafilu s Kaletrou je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-násobne kvôli inhibícii CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	<u>V liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie:</u> Súbežné podávanie Kaletry so sildenafilom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie s tadalafilom sa neodporúča. <u>V liečbe erektilnej dysfunkcie:</u> Predpisovanie sildenafilu alebo tadalafilu pacientom, ktorí užívajú Kaletru si vyžaduje zvýšenú opatrnosť a starostlivé sledovanie nežiaducich účinkov vrátane hypotenzie, synkopy, porúch videnia a pretrvávajúcej erekcie (pozri časť 4.4). Pri súbežnom podávaní s Kaletrou nesmie byť dávka sildenafilu vyššia ako 25 mg v priebehu každých 48 hodín a dávka tadalafilu nesmie presiahnuť 10 mg počas každých 72 hodín.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-násobne kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-násobne kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Užívanie vardenafilu s Kaletrou je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Námeľové alkaloidy		
Dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín	Môžu sa zvýšiť sérové koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Súbežné podávanie Kaletry a námeľových alkaloidov je kontraindikované, pretože môžu spôsobiť akútnu toxicitu spôsobenú námeľovými alkaloidmi, vrátane vazospazmu a ischémie (pozri časť 4.3).
Prokinetiká tráviaceho traktu		
Cisaprid	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Súbežné podávanie Kaletry a cisapridu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť riziko závažných arytmií spôsobených týmto liečivom (pozri časť 4.3).
Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-násobne C_{max}: ↑ 1,87-násobne C_{24}: ↑ 3,58-násobne Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-násobne C_{max}: ↑ 6,31-násobne	Súbežné podávanie elbasviru/grazopreviru s Kaletrou je kontraindikované (pozri časť 4.3).

	C_{24}: ↑ 20,70-násobne (kombinácie mechanizmov vrátane inhibície CYP3A) Lopinavir: ↔	
Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru a Kaletry sa neodporúča z dôvodu zýšeného rizika zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) spojeného so zvýšenou expozíciou glekapreviru.
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-násobne C_{max}: ↑ 2,04-násobne C_{trough}: ↑ 2,36-násobne (inhibícia CYP3A/efluxných transportérov) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Súbežné podávanie je kontraindikované. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD sa podával s ombitasvírom/ paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom alebo bez neho. Účinok na DAA a na lopinavir bol podobný ako pri podávaní lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg BID (pozri časť 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-násobne C_{max}: ↑ 4,76-násobne C_{trough}: ↑ 12,33-násobne (inhibícia CYP3A/efluxných transportérov) Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Sérové koncentrácie sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B/3 lopinavirom/ritonavirom. Klinicky významné je len zvýšenie expozície voxilapreviru.	Neodporúča sa súbežné podávanie Kaletry a sofosbuviru/velpatasviru/ voxilapreviru.
Inhibítory HCV proteázy		
Simeprevir 200 mg denne (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-násobne C_{max}: ↑ 4,7-násobne C_{min}: ↑ 14,4-násobne	Neodporúča sa súbežné podávanie Kaletry a simepreviru.

Rastlinné prípravky		
Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum)*	Lopinavir: koncentrácie sa môžu znížiť z dôvodu indukcie CYP3A rastlinným prípravkom ľubovníkom bodkovaným.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa nesmú kombinovať s lopinavirom a ritonavirom. Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, treba ukončiť jeho užívanie a ak je to možné, zistiť hladinu vírusu. Hladiny lopinaviru a ritonaviru sa po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného môžu zvýšiť. Môže byť potrebné upraviť dávku Kaletry. Účinok indukcie pretrváva minimálne 2 týždne od ukončenia podávania ľubovníka bodkovaného (pozri časť 4.3). Bezpečné podávanie Kaletry sa preto môže začať 2 týždne po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným.
Imunosupresíva		
Cyklosporín, sirolimus (rapamycín) a takrolimus	Cyklosporín, sirolimus (rapamycín) a takrolimus: koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Odporúča sa častejšie monitorovanie terapeutických koncentrácií, až kým nedôjde k stabilizácii plazmatických hladín týchto liekov.
Hypolipidemiká		
Lovastatín a simvastatín	Lovastatín, simvastatín: výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Pretože zvýšené koncentrácie inhibítorov HMG-CoA reduktázy môžu spôsobovať myopatiu vrátane rabdomyolýzy, kombinácia týchto liekov s Kaletrou je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
Látky upravujúce lipidy		
Lomitapid	Inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu lomitapidu, pričom silné inhibítory zvyšujú expozíciu približne 27-násobne. Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lomitapidu..	Súbežné použitie Kaletry s lomitapidom je kontraindikované (pozri súhrn charakterisitckýh vlastností lieku pre lomitapid) (pozri časť 4.3).
Atorvastatín	Atorvastatín: AUC: ↑ 5,9-násobne C_{max}: ↑ 4,7-násobne Z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Kombinácia Kaletry s atorvastatínom sa neodporúča. Ak je užívanie atorvastatínu nevyhnutné, má sa podávať v najnižších možných dávkach za starostlivého monitorovania bezpečnosti (pozri časť 4.4).

Rosuvastatín, 20 mg QD	Rosuvastatín: AUC: ↑ 2-násobne C_{max}: ↑ 5-násobne Rosuvastatín sa len slabo metabolizuje CYP3A4, napriek tomu však bolo pozorované zvýšenie jeho plazmatickej koncentrácie. Mechanizmus tejto interakcie môže vyplývať z inhibície transportných proteínov.	Pri súbežnom podávaní Kaletry s rosuvastatínom je potrebná opatrnosť a má sa zvážiť zníženie dávky (pozri časť 4.4).
Fluvastatín alebo pravastatín	Fluvastatín, pravastatín: neočakáva sa žiadna klinicky relevantná interakcia. Pravastatín sa nemetabolizuje CYP450. Fluvastatín sa čiastočne metabolizuje CYP2C9.	Ak je indikovaná liečba inhibítormi HMG-CoA reduktázy, odporúča sa fluvastatín alebo pravastatín.
Opiáty		
Buprenorfín, 16 mg QD	Buprenorfín: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Metadón	Metadón: ↓	Odporúča sa monitorovanie plazmatických koncentrácií metadónu.
Perorálne kontraceptíva		
Etinylestradiol	Etinylestradiol: ↓	V prípade súbežného podávania Kaletry s kontraceptívami obsahujúcimi etinylestradiol (akýkoľvek typ kontraceptív, napr. perorálne alebo náplasť) sa majú použiť ďalšie metódy antikoncepcie.
Lieky na pomoc pri odvykaní od fajčenia		
Bupropión	Bupropión a jeho aktívny metabolit hydroxybupropión: AUC a C_{max} ↓ ~50 % Tento účinok môže byť spôsobený indukciou metabolizmu bupropiónu.	Ak je súbežné podávanie Kaletry s bupropiónom nevyhnutné, má sa podávať za podrobného klinického monitorovania účinnosti bupropiónu a, napriek pozorovanej indukcii, bez prekročenia odporúčaného dávkovania.
Substitučná liečba hormónov štítnej žľazy		
Levotyroxín	Boli hlásené prípady po uvedení lieku na trh, z ktorých vyplýva potenciálna interakcia medzi liekmi obsahujúcimi ritonavir a levotyroxínom.	V prípade pacientov liečených levotyroxínom sa má minimálne počas prvého mesiaca od začiatku a/alebo ukončenia liečby lopinavirom/ritonavirom sledovať hormón stimulujúci štítnu žľazu (thyroid-stimulating hormone, TSH).

Vazodilatanciá		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: plazmatické koncentrácie lopinaviru/ritonaviru sa môžu znížiť z dôvodu indukcie CYP3A4 bosentanom. Bosentan: AUC: ↑ 5- násobne C_{max}: ↑ 6-násobne Na začiatku, bosentan C_{min}: ↑ približne 48-násobne Z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Podávanie Kaletry s bosentanom si vyžaduje opatrnosť. Ak sa Kaletra podáva súbežne s bosentanom, má sa monitorovať liečba HIV a pacienti majú byť starostlivo sledovaní na toxicitu bosentanu, najmä v priebehu 1. týždňa súbežného podávania.
Riociguát	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Súčasné podávanie riociguátu a Kaletry sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre riociguát).
Iné lieky		
Na základe známych metabolických profilov sa neočakávajú klinicky signifikantné interakcie medzi Kaletrou a dapsonom, trimetoprimom/sulfametoxazolom, azitromycínom alebo flukonazolom.		

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pri rozhodovaní o podávaní antiretrovírusových látok na liečbu infekcie HIV tehotným ženám a zároveň pri znížení rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca je všeobecne potrebné brať do úvahy tak údaje pochádzajúce zo skúšaní na zvieratách, ako aj klinické skúsenosti z podávania tehotným ženám, a to za účelom charakterizovania bezpečnosti pre plod.

Lopinavir/ritonavir bol hodnotený u viac ako 3000 žien počas gravidity vrátane viac ako 1000 počas prvého trimestra.

V rámci postmarketingového sledovania prostredníctvom registra "Antiretroviral Pregnancy Registry", zavedeného v januári 1989, nebolo hlásené zvýšené riziko vrodených chýb pri sledovaní viac ako 1000 žien užívajúcich liek počas prvého trimestra gravidity. Prevalencia vrodených chýb po expozícii lopinaviru v ktoromkoľvek trimestri gravidity je porovnateľná s prevalenciou u bežnej populácie. Nebol pozorovaný žiaden súbor príznakov vrodených chýb s možnou spoločnou etiológiou. Pri štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Na základe týchto údajov je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné. Lopinavir sa môže používať v gravidite, ak je klinicky potrebný.

Dojčenie

Štúdie na potkanoch ukázali, že lopinavir sa vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje do materského mlieka u ľudí. Všeobecne sa odporúča, aby ženy žijúce s HIV nedojčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu. Údaje o vplyve lopinaviru/ritonaviru na plodnosť u ľudí nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby Kaletrou bola hlásená nauzea (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Kaletry bola sledovaná u viac ako 2600 pacientov v II.-IV. fáze klinických skúšok. Viac ako 700 z týchto pacientov užívalo dávku 800/200 mg (6 kapsúl alebo 4 tablety) raz denne. Okrem nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI) bola Kaletra v niektorých štúdiách používaná v kombinácii s efavirenzom alebo nevirapínom.

Najčastejšími nežiaducimi udalosťami, súvisiacimi s liečbou Kaletrou, boli počas klinických skúšaní hnačka, nevoľnosť, vracanie, hypertriglyceridémia a hypercholesterolémia. Riziko výskytu hnačky môže byť vyššie pri podávaní Kaletry raz denne. Hnačka, nevoľnosť a vracanie sa môžu objaviť na začiatku liečby, kým hypertriglyceridémia a hypercholesterolémia sa môžu vyskytnúť neskôr. Liečbu si vyžadujúce nežiaduce udalosti viedli k predčasnému ukončeniu liečby u 7 % pacientov, zaradených do klinických skúšaní fázy II-IV.

Je dôležité uviesť, že boli hlásené prípady pankreatitídy u pacientov užívajúcich Kaletru vrátane tých, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia. Okrem toho bolo zriedkavo hlásené predĺženie PR intervalu počas terapie s Kaletrou (pozri časť 4.4).

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a postmarketingového sledovania u dospelých a pediatrických pacientov:

Nasledujúce udalosti boli identifikované ako nežiaduce reakcie. Frekvenčná skupina zahŕňa všetky hlásené nežiaduce udalosti strednej až ťažkej intenzity, bez ohľadu na individuálne posúdenie kauzality. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky v klinických štúdiách a postmarketingových sledovaniach u dospelých pacientov		
Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia**
Infekcie a nákazy	Veľmi časté Časté	Infekcie horných dýchacích ciest Infekcie dolných dýchacích ciest, kožné infekcie vrátane celulitídy, folikulitídy a furunkulózy
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, leukopénia, neutropénia, lymfadenopatia
Poruchy imunitného systému	Časté Menej časté	Hypersenzitivita vrátane urtikárie a angioedému Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Hypogonadizmus

Poruchy metabolizmu a výživy	Časté Menej časté	Poruchy glykémie vrátane diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, pokles hmotnosti, znížená chuť do jedla Zvýšenie hmotnosti, zvýšená chuť do jedla
Psychické poruchy	Časté Menej časté	Anxieta Abnormálne sny, znížené libido
Poruchy nervového systému	Časté Menej časté	Bolesť hlavy (vrátane migrény), neuropatia (vrátane periférnej neuropatie), závraty, nespavosť Cerebrovaskulárna príhoda, kŕče, poruchy chuti, strata chuti, tras
Poruchy oka	Menej časté	Porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinnitus, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Ateroskleróza, ako je infarkt myokardu, atrioventrikulárna blokáda, nedostatočnosť trojcípej chlopne
Poruchy ciev	Časté Menej časté	Hypertenzia Hlboká žilová trombóza
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Menej časté	Hnačka, nevoľnosť Pankreatitída[1], vracanie, gastroezofageálna refluxná choroba, gastroenteritída a kolitída, bolesť brucha (hornej aj dolnej časti), abdominálna distenzia, dyspepsia, hemoroidy, flatulencia Gastrointestinálna hemorágia vrátane gastrointestinálneho vredu, duodenitída, gastritída a rektálna hemorágia, stomatitída a ulcerácie v ústach, fekálna inkontinencia, zápcha, sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté Menej časté	Hepatitída vrátane zvýšenia AST, ALT a GMT Žltačka, steatóza pečene, hepatomegália, cholangitída, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Menej časté Zriedkavé	Vyrážka vrátane makulopapulárnej vyrážky, dermatitída/exantém vrátane ekzému a seboroickej dermatitídy, nočné potenie, svrbenie Alopécia, kapilaritída, vaskulitída Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté Menej časté	Myalgia, muskuloskeletálna bolesť vrátane artralgie a bolesti chrbta, poruchy svalov, ako sú slabosť a spazmy Rabdomyolýza, osteonekróza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Zníženie klírensu kreatinínu, nefritída, hematúria

	Neznáme	Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Erektilná dysfunkcia, poruchy menštruácie - amenorea, menorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava vrátane asténie

[1]Pozri časť 4.4: Pankreatitída a Lipidy

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

Cushingov syndróm bol hlásený u pacientov, užívajúcich ritonavir a inhalačný alebo intranazálny flutikazónpropionát; môže sa tiež vyskytnúť pri užívaní iných kortikosteroidov, metabolizovaných pomocou P450 3A, napr. budezonidu (pozri časť 4.4 a 4.5).

Pri používaní inhibítorov proteáz, najmä v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy, bolo hlásené zvýšenie kreatínfosfokinázy (CPK), myalgia, myozitída a zriedkavo rabdomyolýza.

Metabolické parametre
Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), avšak hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapii (CART). Ich frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

d. Pediatrická populácia

U 2-ročných a starších detí je bezpečnostný profil podobný ako u dospelých (pozri tabuľku v časti b).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V súčasnosti existujú len obmedzené skúsenosti s akútnym predávkovaním Kaletry u ľudí.

Nežiaduce klinické prejavy, pozorované u psov boli salivácia, vracanie a hnačka/abnormálna stolica. Znaky toxicity pozorované u myší, potkanov alebo psov zahŕňali zníženú aktivitu, ataxiu, emaciáciu, dehydratáciu a tremor.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní Kaletrou. Liečba predávkovania Kaletrou zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane monitorovania základných životných funkcií a sledovania klinického stavu pacienta. Ak je to potrebné, je možné na odstránenie neabsorbovanej látky vyvolať vracanie alebo vykonať gastrickú laváž. Na odstránenie neabsorbovaného liečiva sa môže podať živočíšne uhlie. Vzhľadom na to, že Kaletra sa pevne viaže na bielkoviny, je málo pravdepodobné, že by sa dialýzou odstránilo signifikantné množstvo liečiva.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie, ATC kód: J05AR10

Mechanizmus účinku
Antivírusový účinok Kaletry je vyvolaný lopinavirom. Lopinavir je inhibítor HIV-1 a HIV-2 proteáz. Inhibícia HIV proteázy zabraňuje štiepeniu *gag-pol* polyproteínu, čo vedie k produkcii nezrelých, neinfekčných vírusov.

Účinky na elektrokardiogram
QTcF interval bol hodnotený 10 meraniami počas 12 hodín na 3. deň v randomizovanej, placebom a liečivom (moxifloxacín 400 mg raz denne) kontrolovanej prekríženej štúdií u 39 zdravých dospelých jedincov. Maximálne priemerné (95 % horný limit spoľahlivosti) rozdiely QTcF v porovnaní s placebom boli 3,6 (6,3) pri dávke 400/100 mg LPV/r dvakrát denne a 13,1 (15,8) pri dávke 800/200 mg dvakrát denne, ktorá je vyššia ako terapeutická dávka. Indukované predĺženie QRS intervalu zo 6 ms na 9,5 ms vysokými dávkami lopinaviru/ritonaviru (800/200 mg dvakrát denne) prispieva k predĺženiu QT. Tieto dva režimy mali na 3. deň za následok expozície, ktoré boli približne 1,5 a 3-násobne vyššie ako expozície v rovnovážnom stave pri odporúčaných dávkach LPV/r raz denne alebo dvakrát denne. Žiadny jedinec nemal predĺženie QTcF o $\geq$ 60 ms oproti počiatočnému stavu alebo QTcF interval prevyšujúci potenciálne klinicky relevantnú prahovú hodnotu 500 ms.

U jedincov, ktorí dostávali lopinavir/ritonavir, bolo v tej istej štúdii na 3. deň pozorované aj mierne predĺženie PR intervalu. Priemerné zmeny oproti počiatočnému stavu PR intervalu boli v rozsahu od 11,6 ms do 24,4 ms v intervale 12 hodín po podaní dávky. Maximálny PR interval bol 286 ms a nezistila sa žiadna srdcová blokáda II. alebo III. stupňa (pozri časť 4.4).

Antivírusová aktivita *in vitro*
Antivírusová aktivita lopinaviru in *vitro* proti laboratórnym a klinickým HIV kmeňom bola vyhodnotená u akútne infikovaných lymfoblastických bunkových línií a lymfocytoch z periférnej krvi. V neprítomnosti ľudského séra bola priemerná IC_{50} lopinaviru proti piatim rôznym laboratórnym kmeňom HIV-1 19 nM. V neprítomnosti a v prítomnosti 50 % ľudského séra bola priemerná IC_{50} lopinaviru proti HIV-1_{IIIB} v MT4 bunkách 17 nM a 102 nM. V neprítomnosti ľudského séra bola priemerná IC_{50} lopinaviru 6,5 nM proti rôznym HIV-1 klinickým izolátom.

Rezistencia

In vitro selekcia rezistencie
V pokusoch *in vitro* boli selektované HIV-1 izoláty so zníženou citlivosťou na lopinavir. HIV-1 bol pasážovaný *in vitro* s lopinavirom samotným a s lopinavirom v kombinácii s ritonavirom v pomeroch koncentrácií, reprezentujúcich rozsah plazmatických pomerov koncentrácií pri terapii Kaletrou. Genotypová a fenotypová analýza vírusov, selektovaných pri tomto pasážovaní naznačuje, že prítomnosť ritonaviru v použitých pomeroch koncentrácií, neovplyvňuje merateľne selekciu vírusov, rezistentných na lopinavir. Celkovo, *in vitro* charakterizácia fenotypovej skríženej rezistencie medzi lopinavirom a inými inhibítormi proteáz nasvedčuje, že znížená citlivosť na lopinavir tesne korelovala so zníženou citlivosťou na ritonavir a indinavir, ale nekorelovala tesne so zníženou citlivosťou na amprenavir, sachinavir a nelfinavir.

Analýza rezistencie u pacientov bez predchádzajúceho podávania ARV
V klinických skúšaniach s limitovaným množstvom analyzovaných izolátov nebola selekcia rezistencie na lopinavir pozorovaná u zatiaľ neliečených pacientov bez signifikantnej rezistencie na proteázový inhibítor na začiatku liečby. Detailný popis klinických skúšaní, pozri ďalej.

Analýza rezistencie u pacientov s predchádzajúcim podávaním inhibítora proteázy
Selekcia rezistencie na lopinavir u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba inhibítorom proteázy, sa skúmala analýzou pozdĺžnych izolátov u 19 subjektov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy v dvoch štúdiách fázy II a jednej štúdii fázy III, u ktorých došlo buď k neúplnej virologickej supresii alebo k obnovenej replikácii (rebound) vírusu po počiatočnej odpovedi na Kaletru a u ktorých sa prejavil nárast *in vitro* rezistencie medzi východiskovým stavom a obnovenou replikáciou (definované ako vznik nových mutácií alebo 2-násobná zmena vo fenotypovej citlivosti na lopinavir). Nárast rezistencie bol najčastejší u subjektov, ktorých východiskové izoláty mali niekoľko mutácií spojených s inhibítorom proteázy, ale < 40-násobne zníženú citlivosť na lopinavir na začiatku liečby. Najčastejšie vznikali mutácie V82A, I54V a M46I. Pozorovali sa tiež mutácie L33F, I50V a V32I v kombinácii s I47V/A. V porovnaní s izolátmi na začiatku liečby malo 19 izolátov 4,3-násobné zvýšenie IC_{50} (od 6,2- do 43-násobného, v porovnaní s divokým typom vírusu).

Genotypové koreláty zníženej fenotypovej citlivosti na lopinavir pri vírusoch, selektovaných inými inhibítormi proteáz. Bola hodnotená antivírusová aktivita lopinaviru in vitro proti 112 klinickým izolátom, získaným od pacientov, u ktorých zlyhala terapia s jedným alebo viacerými inhibítormi proteáz. Medzi týmito izolátmi boli spojené so zníženou in vitro citlivosťou na lopinavir nasledovné mutácie HIV proteázy: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V a L90M. Medián EC_{50} lopinaviru proti izolátom s 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 a 8 - 10 mutáciami vo vyššie uvedených polohách aminokyselín bol 0,8; 2,7; 13,5 a 44,0-krát vyšší ako EC_{50} proti divokému typu HIV. Všetkých 16 vírusov, ktoré vykazovali > 20-násobnú zmenu v citlivosti, mali mutácie v polohách 10, 54, 63 plus 82 a/alebo 84. Navyše obsahovali medián 3 mutácií aminokyselín v polohách 20, 24, 46, 53, 71 a 90. U pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy, ktorí dostávali Kaletru, sa okrem mutácií opísaných vyššie zaznamenali v izolátoch s obnovenou replikáciou mutácie V32I a I47A so zníženou citlivosťou na lopinavir a u pacientov liečených Kaletrou sa zaznamenali v izolátoch s obnovenou replikáciou mutácie I47A a L76V so zníženou citlivosťou na lopinavir.

Závery, týkajúce sa relevancie jednotlivých mutácií alebo mutačných vzorcov sa môžu pri získavaní dodatočných údajov ďalej meniť, pre analýzu výsledkov rezistenčných testov sa preto odporúča zoznámiť sa vždy so súčasnými interpretáciami.

Antivírusová aktivita Kaletry u pacientov, u ktorých zlyhala terapia inhibítorom proteázy
U 56 pacientov, u ktorých predtým zlyhala liečba s viacerými inhibítormi proteáz, sa študoval klinický význam zníženej in vitro citlivosti lopinaviru hodnotením virologickej odpovede na terapiu Kaletrou, s ohľadom na pôvodný vírusový genotyp a fenotyp. EC_{50} lopinaviru proti 56 pôvodným vírusovým izolátom bola 0,6 až 96-násobne vyššia ako EC_{50} proti divokému typu HIV. Po 48 týždňoch liečby Kaletrou, efavirenzom a nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy sa pozoroval výskyt plazmatickej HIV RNA ≤ 400 kópií/ml u 93 % (25/27), 73 % (11/15) a 25 % (2/8) pacientov s < 10-násobným, 10 až 40-násobným a > 40-násobným znížením citlivosti na lopinavir oproti pôvodnému stavu. Okrem toho bola pozorovaná virologická odpoveď u 91 % (21/23), 71 % (15/21) a 33 % (2/6) pacientov s 0 - 5, 6 - 7 a 8 - 10 mutáciami z vyššie uvedených mutácií v HIV proteáze, ktoré boli spojené so zníženou in vitro citlivosťou na lopinavir. Keďže títo pacienti neboli predtým vystavení účinku Kaletry alebo efavirenzu, za časť z týchto odpovedí môže byť zodpovedná antivírusová aktivita efavirenzu, najmä u pacientov s vírusom vysoko rezistentným na lopinavir. Táto štúdia neobsahovala kontrolnú skupinu pacientov, ktorí neužívali Kaletru.

<u>Skrížená rezistencia</u>
Účinok iných inhibítorov proteázy proti izolátom, ktoré vyvolali nárast rezistencie na lopinavir po podávaní Kaletry u pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy: Prítomnosť skríženej rezistencie na iné inhibítory proteázy sa analyzovala v 18 izolátoch s obnovenou replikáciou, ktoré preukázali rozvoj rezistencie na lopinavir počas 3 štúdií fázy II a jednej štúdie fázy III s Kaletrou u pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy. V porovnaní s divokým typom vírusu bolo priemerné zvýšenie IC_{50} lopinaviru v 18 východiskových izolátoch 6,9-násobné a 63-násobné v izolátoch s obnovenou replikáciou. Vo všeobecnosti sa izoláty s obnovenou replikáciou buď nezmenili (ak boli skrížene rezistentné na začiatku liečby) alebo vyvinuli významnú skríženú

rezistenciu na indinavir, sachinavir a atazanavir. Zaznamenali sa mierne zníženia účinku amprenaviru s priemerným zvýšením IC_{50} od 3,7-násobného vo východiskových izolátoch do 8-násobného v izolátoch s obnovenou replikáciou. V porovnaní s divokým typom vírusu mali izoláty s nezmenenou citlivosťou na tipranavir priemerné zvýšenie IC_{50} na začiatku 1,9-násobné a izoláty s obnovenou replikáciou 1,8–násobné. Dodatočné informácie o užívaní tipranaviru vrátane genotypových prediktorov odpovede pri liečbe infekcie HIV-1 rezistentnej na lopinavir, pozri súhrn charakteristických vlastností Aptivisu.

Klinické výsledky
Účinky Kaletry (v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami) na biologické markery (plazmatické hladiny HIV RNA a počet CD4+ T-buniek) boli sledované v kontrolovaných štúdiách Kaletry, trvajúcich 48 až 360 týždňov.

Použitie u dospelých

Pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie

Štúdia M98-863 bola randomizovaná, dvojito zaslepená skúška so 653 pacientmi bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, v ktorej sa porovnávala Kaletra (400/100 mg dvakrát denne) s nelfinavirom (750 mg trikrát denne) plus stavudín a lamivudín. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ T-buniek bola 259 buniek/mm^3 (rozpätie: 2 až 949 buniek/mm^3) a priemerná východisková hodnota plazmatickej HIV-1 RNA bola 4,9 log_{10} kópií/ml (rozpätie: 2,6 až 6,8 log_{10} kópií/ml).

Tabuľka 1

Výsledky v 48. týždni: skúšanie M98-863		
	Kaletra (N=326)	**Nelfinavir (N=327)**
HIV RNA < 400 kópií/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kópií/ml*†	67 %	52 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	207	195

* intent-to-treat analýza, kde sa pacienti s chýbajúcimi hodnotami považujú za pacientov s virologickým zlyhaním
† $p < 0,001$

Stotrinásť pacientov liečených nelfinavirom a 74 pacientov liečených lopinavirom/ritonavirom malo počas liečby v týždňoch 24 až 96 viac ako 400 kópií HIV RNA/ml. Z toho sa mohli použiť na testovanie rezistencie izoláty od 96-tich pacientov liečených nelfinavirom a 51 pacientov liečených lopinavirom/ritonavirom. Rezistencia na nelfinavir, definovaná ako prítomnosť D30N alebo L90M mutácií proteázy, bola pozorovaná u 41/96 (43 %) pacientov. Rezistencia na lopinavir, definovaná ako prítomnosť akejkoľvek primárnej mutácie alebo mutácie aktívneho miesta proteázy (pozri vyššie), sa pozorovala u 0/51 (0 %) pacientov. Chýbanie rezistencie na lopinavir bolo potvrdené fenotypovými analýzami.

Štúdia M05-730 bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia porovnávajúca liečbu Kaletrou 800/200 mg raz denne spolu s tenofovirom DF a emtricitabínom a liečbu Kaletrou 400/100 mg dvakrát denne spolu s tenofovirom DF a emtricitabínom u 664 pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Vzhľadom na farmakokinetickú interakciu medzi Kaletrou a tenofovirom (pozri časť 4.5) nemusia byť výsledky tejto štúdie striktne extrapolovateľné v prípade, že sa používa iný základný režim s Kaletrou. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali buď Kaletru 800/200 mg raz denne (n = 333) alebo Kaletru 400/100 mg dvakrát denne (n = 331). Ďalšie rozdelenie v rámci každej skupiny bolo 1:1 (tablety a mäkké kapsuly). Pacienti dostávali buď tablety alebo mäkké kapsuly počas 8 týždňov, potom bola všetkým pacientom podávaná tabletová lieková forma raz denne alebo dvakrát denne až do ukončenia štúdie. Pacienti dostávali emtricitabín 200 mg raz denne

a tenofovir DF 300 mg raz denne (zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxilu). V protokole definovaná non-inferiorita dávkovania raz denne v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne bola preukázaná, ak dolná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti pre rozdiel v pomere reagujúcich subjektov (raz denne mínus dvakrát denne) vylúčila -12 % v 48. týždni. Priemerný vek zaradených pacientov bol 39 rokov (rozpätie: 19 až 71); 75 % bolo kaukazskej rasy a 78 % bolo mužov. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ T-buniek bola 216 buniek/mm^3 (rozpätie: 20 až 775 buniek/mm^3) a priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA v plazme bola 5,0 log_{10} kópií/ml (rozpätie: 1,7 až 7,0 log_{10} kópií/ml).

Tabuľka 2

Virologická odpoveď subjektov skúšania v 48. týždni a v 96. týždni						
	48. týždeň			**96. týždeň**		
	Raz denne	**Dvakrát denne**	**Rozdiel [95 % IS]**	**Raz denne**	**Dvakrát denne**	**Rozdiel [95 % IS]**
NC = zlyhanie	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]
Pozorované hodnoty	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]
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	186	198		238	254	

Počas 96. týždňa boli k dispozícii výsledky testov genotypovej rezistencie od 25 pacientov užívajúcich liek raz denne a 26 pacientov užívajúcich liek 2-krát denne, ktorí mali nekompletnú virologickú odpoveď. V skupine pacientov, užívajúcich liek raz denne sa rezistencia na lopinavir nepozorovala u žiadneho pacienta a v skupine pacientov, užívajúcich liek 2-krát denne sa u 1 pacienta so signifikantnou rezistenciou na inhibítor proteázy na začiatku liečby pozorovala aj rezistencia na lopinavir v skúšaní.

Pretrvávajúca virologická odpoveď na Kaletru (v kombinácii s nukleozidovými/nukleotidovými inhibítormi reverznej transkriptázy) bola pozorovaná aj v malej štúdii fázy II (M97-720) počas 360 týždňov liečby. V štúdii bolo pôvodne Kaletrou liečených sto pacientov (vrátane 51 pacientov, ktorí dostávali 400/100 mg dvakrát denne a 49 pacientov, ktorí dostávali buď 200/100 mg dvakrát denne alebo 400/200 mg dvakrát denne). Všetci pacienti medzi 48. týždňom a 72. týždňom prešli do otvorenej fázy štúdie Kaletry s dávkou 400/100 mg dvakrát denne. Štúdiu prerušilo 39 pacientov (39 %) vrátane 16 (16 %) prerušení kvôli nežiaducim udalostiam, z ktorých jedno bolo spojené s úmrtím. Štúdiu ukončilo 61 pacientov (odporúčanú dávku 400/100 mg dvakrát denne dostalo počas štúdie 35 pacientov).

Tabuľka 3

Výsledky v 360. týždni: skúšanie M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kópií/ml	61 %
HIV RNA < 50 kópií/ml	59 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	501

Počas 360 týždňov liečby bola úspešne vykonaná genotypová analýza vírusových izolátov u 19 z 28 pacientov s potvrdenou HIV RNA v počte viac ako 400 kópií/ml, pričom neboli odhalené žiadne mutácie primárneho alebo aktívneho miesta proteázy (aminokyseliny na pozíciách 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 a 90) alebo fenotypová rezistencia proteázového inhibítora.

Pacienti s predchádzajúcou antiretrovírusovou terapiou

M06-802 bola randomizovaná otvorená štúdia, v ktorej sa porovnávala bezpečnosť, znášanlivosť a antivírusová aktivita tabliet lopinaviru/ritonaviru v dávkovaní jedenkrát denne a dvakrát denne u 599 pacientov s detekovateľnou vírusovou záťažou počas užívania ich súčasnej antivírusovej liečby. Pacienti sa predtým neliečili lopinavirom/ritonavirom. Pacienti boli náhodne vybraní v pomere 1:1 na liečbu lopinavirom/ritonavirom v dávke 800/200 mg jedenkrát denne (n = 300) alebo na liečbu lopinavirom/ritonavirom v dávke 400/100 mg dvakrát denne (n = 299). Pacienti dostávali minimálne dva nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy, ktoré vybral skúšajúci. Zaradená populácia mala stredne veľkú skúsenosť s PI, pričom viac ako polovica pacientov nikdy predtým nedostávala PI a približne 80 % pacientov malo vírusový kmeň s menej ako 3 mutáciami PI. Priemerný vek zaradených pacientov bol 41 rokov (rozpätie: 21 až 73); 51 % bolo kaukazskej rasy a 66 % bolo mužov. Priemerný východiskový počet CD4+ T-buniek bol 254 buniek/mm^3 (rozpätie: 4 až 952 buniek/mm^3) a priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA v plazme bola 4,3 log_{10} kópií/ml (rozpätie: 1,7 až 6,6 log_{10} kópií/ml). Asi 85 % pacientov malo vírusovú záťaž < 100 000 kópií/ml.

Tabuľka 4

Virologická odpoveď subjektov skúšania v 48. týždni skúšania 802			
	Raz denne	**Dvakrát denne**	**Rozdiel [95 % IS]**
NC = zlyhanie	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %, 11,1 %]
Pozorované hodnoty	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %, 11,9 %]
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	135	122	

Počas 48. týždňa boli k dispozícii výsledky testov genotypovej rezistencie od 75 pacientov užívajúcich liek raz denne a 75 pacientov užívajúcich liek 2-krát denne, ktorí mali nekompletnú virologickú odpoveď. V skupine pacientov, užívajúcich liek raz denne sa u 6/75 (8 %) pacientov pozorovali novoobjavené primárne mutácie proteázových inhibítorov (kodóny 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), rovnako ako u 12/77 (16 %) pacientov zo skupiny, užívajúcej liek 2-krát denne.

Pediatrické použitie

M98-940 bola otvorená štúdia s tekutou formou Kaletry u 100 pediatrických pacientov, predtým neliečených (44 %) alebo liečených (56 %) antiretrovírusovou liečbou. Žiaden z pacientov nebol predtým liečený nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy. Pacienti boli randomizovaní do skupín s 230 mg lopinaviru/57,5 mg ritonaviru na m^2 alebo 300 mg lopinaviru/75 mg ritonaviru na m^2. Pacienti bez predchádzajúcej liečby užívali aj nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy. Pacienti s predchádzajúcou liečbou užívali nevirapín s jedným až dvomi nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy. Bola hodnotená bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetický profil oboch dávkovacích režimov po 3 týždňoch terapie u každého pacienta. Následne všetci pacienti pokračovali v liečbe s dávkou 300/75 mg na m^2. Priemerný vek pacientov bol 5 rokov (rozmedzie od 6 mesiacov do 12 rokov), z čoho malo 14 pacientov menej ako 2 roky a 6 pacientov jeden rok alebo menej. Priemerný počet CD4+ T-buniek pred začiatkom liečby bol 838 buniek/mm^3 a priemerný počet HIV-1 RNA v plazme 4,7 log_{10} kópií/ml.

Tabuľka 5

Výsledky v 48. týždni: skúšanie M98-940		
	Bez predchádzajúvej antiretrovírusovej liečby (N=44)	**S predchádzájúcou antiretrovírusovou liečbou (N=56)**
HIV RNA < 400 kópií/ml	84 %	75 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektívna, multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia, ktorá hodnotila farmakokinetický profil, účinnosť a bezpečnosť podávania tabliet lopinaviru/ritonaviru 100 mg/25 mg dávkovaných na základe telesnej hmotnosti dvakrát denne v porovnaní s podávaním jedenkrát denne ako súčasť kombinovanej antiretrovírusovej terapie (cART) u HIV-1 infikovaných detí s virologickou supresiou (n = 173). Deti mohli byť zaradené do štúdie, ak boli vo veku < 18 rokov, mali telesnú hmotnosť ≥ 15 kg, dostávali terapiu cART, ktorá zahŕňala lopinavir/ritonavir, mali < 50 kópií HIV-1 ribonukleovej kyseliny (RNA)/ml počas najmenej 24 týždňov a boli schopné prehĺtať tablety. V 48. týždni bola účinnosť a bezpečnosť dávkovania tabliet lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg dvakrát denne u pediatrickej populácie (n = 87) v súlade so zisteniami o účinnosti a bezpečnosti v predchádzajúcich štúdiách u dospelých a pediatrických pacientoch s podávaním lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne. Percento pacientov, u ktorých sa potvrdila obnovená replikácia vírusu > 50 kópií /ml počas 48 týždňov sledovania, bolo vyššie u pediatrických pacientov užívajúcich tablety lopinaviru/ritonaviru jedenkrát denne (12 %) ako u pacientov, ktorí dostávali dávku dvakrát denne (8 %, p = 0,19), najmä z dôvodu nižšieho dodržiavania liečby v skupine s liečbou jedenkrát denne. Údaje o účinnosti v prospech režimu dávkovania dvakrát denne sú potvrdené rozdielom vo farmakokinetických parametroch, ktoré sú významne v prospech režimu dvakrát denne (pozri časť 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lopinaviru, podávaného súbežne s ritonavirom, boli hodnotené u zdravých dospelých dobrovoľníkov aj u HIVinfikovaných pacientov. Neboli pozorované žiadne zásadné rozdiely medzi týmito skupinami. Lopinavir je v podstate kompletne metabolizovaný CYP3A. Ritonavir inhibuje metabolizmus lopinaviru, čím zvyšuje plazmatické hladiny lopinaviru. V rôznych štúdiách viedlo podávanie Kaletry v dávke 400/100 mg dvakrát denne k priemernej rovnovážnej plazmatickej koncentrácii lopinaviru 15 až 20-násobne vyššej, ako bola koncentrácia ritonaviru u HIV infikovaných pacientov. Plazmatické hladiny ritonaviru predstavovali menej ako 7 % hladín, ktoré sa dosiahli pri dávke ritonaviru 600 mg dvakrát denne. Antivírusová EC_{50} lopinaviru *in vitro* je približne 10-násobne nižšia ako EC_{50} ritonaviru. Antivírusový účinok Kaletry je teda spôsobený lopinavirom.

Absorpcia
Viacnásobné podávanie 400/100 mg Kaletry dvakrát denne počas 2 týždňov bez obmedzenia jedla viedlo k priemernej maximálnej plazmatickej koncentrácii (C_{max}) lopinaviru ± SD 12,3 ± 5,4 µg/ml, ktorá sa dosahovala približne 4 hodiny po podaní. Priemerná minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave pred prvou rannou dávkou bola 8,1 ± 5,7 µg/ml. Priemerná AUC lopinaviru pri 12-hodinovom dávkovacom intervale bola 113,2 ± 60,5 µg•h/ml. Absolútna biologická dostupnosť lopinaviru v kombinovanom prípravku s ritonavirom u ľudí nebola stanovená.

Účinky potravy na perorálnu absorpciu
Podanie jednorazovej dávky 400/100 mg tabliet Kaletry po jedle (s vysokým obsahom tuku, 872 kcal, z toho 56 % tuk) v porovnaní s podaním nalačno sa nespájal so signifikantnými zmenami v C_{max} a AUC_{inf}. Preto sa tablety Kaletry môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Ukázalo sa, že bez ohľadu na stav príjmu potravy majú tablety Kaletry v porovnaní s mäkkými kapsulami Kaletry menšiu farmakokinetickú variabilitu.

Distribúcia
V rovnovážnom stave je väzba lopinaviru na sérové proteíny približne 98 - 99 %. Lopinavir sa viaže na alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG) aj na albumín, avšak má vyššiu afinitu pre AAG. V rovnovážnom stave zostáva väzba lopinaviru na proteíny konštantná v sledovanom rozsahu koncentrácií po podaní 400/100 mg Kaletry dvakrát denne a je podobná u zdravých dobrovoľníkov aj HIV-pozitívnych pacientov.

Biotransformácia
Pokusy *in vitro* s ľudskými hepatálnymi mikrozómami naznačujú, že lopinavir je primárne metabolizovaný oxidatívnou cestou. Lopinavir je extenzívne metabolizovaný hepatálnym cytochrómovým systémom P450, takmer výlučne izoenzýmom CYP3A. Ritonavir je silným inhibítorom CYP3A, čím inhibuje metabolizmus lopinaviru a vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám lopinaviru. V štúdii s ^{14}C-lopinavirom u ľudí sa ukázalo, že 89 % plazmatickej rádioaktivity po jednorazovej 400/100 mg dávke Kaletry tvorí materské liečivo. U ľudí bolo identifikovaných minimálne 13 oxidatívnych metabolitov lopinaviru. Epimerický pár 4-oxo a 4-hydroxymetabolitu je hlavným metabolitom s antivírusovou aktivitou, ale predstavuje len nepatrné množstvo z celkovej plazmatickej rádioaktivity. Bolo dokázané, že ritonavir indukuje metabolické enzýmy, čo vedie k indukcii jeho vlastného metabolizmu a pravdepodobne aj k indukcii metabolizmu lopinaviru. Koncentrácie lopinaviru pred podaním ďalšej dávky klesajú počas viacnásobného podávania a stabilizujú sa približne po 10 dňoch až 2 týždňov.

Eliminácia
Po 400/100 mg dávke ^{14}C-lopinaviru/ritonaviru sa dostane približne 10,4 ± 2,3 % podanej dávky ^{14}C-lopinaviru do moču a 82,6 ± 2,5 % do stolice. Nezmenený lopinavir sa dostane v množstve približne 2,2 % podanej dávky do moču a 19,8 % do stolice. Po viacnásobnej dávke je menej ako 3 % dávky lopinaviru vylučovanej močom v nezmenenej forme. Účinný polčas (pomer maximálnej a minimálnej hladiny) lopinaviru pri 12-hodinovom dávkovacom intervale je priemerne 5-6 hodín a zdanlivý perorálny klírens (CL/F) lopinaviru je 6 až 7 l/h.

Dávkovanie raz denne: Hodnotila sa farmakokinetika Kaletry podávanej raz denne HIV-infikovaným subjektom bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Kaletra 800/200 mg sa podávala v kombinácii s emtricitabínom 200 mg a tenofovirom DF 300 mg v dávkovacom režime raz denne. Pri viacnásobnom podaní 800/200 mg Kaletry raz denne počas 2 týždňov bez obmedzenia jedla (n = 16) bola priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) lopinaviru ± SD 14,8 ± 3,5 µg/ml, ktorá sa dosahovala približne 6 hodín po podaní. Priemerná minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave pred rannou dávkou bola 5,5 ± 5,4 µg/ml. AUC lopinaviru pri 24-hodinovom dávkovacom intervale bola v priemere 206,5 ± 89,7 µg•h/ml.

V porovnaní s dávkovacím režimom dvakrát denne je podávanie raz denne spojené s redukciou hodnôt C_{min}/C_{trough} približne o 50 %.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti
Existujú len obmedzené farmakokinetické údaje u detí mladších ako 2 roky. Farmakokinetika Kaletry perorálneho roztoku 300/75 mg/m^2 dvakrát denne a 230/57,5 mg/m^2 dvakrát denne bola študovaná celkovo u 53 pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov. Priemerná AUC lopinaviru v rovnovážnom stave bola 72,6 ± 31,1 µg•h/ml, C_{max} 8,2 ± 2,9 µg/ml a C_{min} 3,4 ± 2,1 µg/ml po podávaní Kaletry perorálneho roztoku 230/57,5 mg/m^2 dvakrát denne bez nevirapínu (n = 12) a boli 85,8 ± 36,9 µg h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml a 3,6 ± 3,5 µg/ml pri dávke 300/75 mg/m^2 dvakrát denne s nevirapínom (n = 12). Dávkovací režim 230/57,5 mg/m^2 dvakrát denne bez nevirapínu a 300/75 mg/m^2 dvakrát denne s nevirapínom viedlo k plazmatickým koncentráciám lopinaviru podobným ako u dospelých pacientov s dávkovacím režimom 400/100 mg dvakrát denne bez nevirapínu.

Pohlavie, rasa a vek
Farmakokinetika Kaletry nebola študovaná u starších ľudí. U dospelých pacientov neboli pozorované žiadne rozdiely vo farmakokinetike vo vzťahu k veku a pohlaviu. Nezistili sa farmakokinetické rozdiely v závislosti od rasy.

Gravidita a popôrodné obdobie
V otvorenej farmakokinetickej štúdii dostávalo 12 HIV-infikovaných gravidných žien, ktoré boli na začiatku štúdie v menej ako 20. týždni gravidity a boli na antiretrovírusovej liečbe, dávku lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (dve tablety 200/50 mg) až do 30. týždňa gravidity. Od 30. týždňa gravidity sa dávka zvýšila na 500/125 mg (dve tablety 200/50 mg a jedna tableta 100/25 mg) dvakrát denne až do 2. týždňa po pôrode. Plazmatické koncentrácie lopinaviru boli merané počas štyroch 12-hodinových časových úsekov, a to v priebehu druhého trimestra (20. – 24. týždeň gravidity), v treťom trimestri pred zvýšením dávky (30. týždeň gravidity), v treťom trimestri po zvýšení dávky (32. týždeň gravidity) a v 8. týždni po pôrode. Zvýšenie dávky neviedlo k signifikantnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií lopinaviru.

V ďalšej otvorenej farmakokinetickej štúdii dostávalo 19 HIV-infikovaných gravidných žien dávku lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne ako súčasť kombinovanej antiretrovírusovej liečby počas gravidity od doby pred počatím. Séria krvných vzoriek bola odobratá pred podaním dávky a v intervaloch v priebehu 12 hodín v 2. a 3. trimestri, pri pôrode, a 4 - 6 týždňov po pôrode (u žien, ktoré pokračovali v liečbe po pôrode) na farmakokinetickú analýzu hladín celkového a voľného lopinaviru.

Farmakokinetické údaje u HIV-1 infikovaných gravidných žien, užívajúcich tablety lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne sú uvedené v tabuľke 6 (pozri časť 4.2).

Tabuľka 6

Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre lopinaviru v rovnovážnom stave u HIV-infikovaných gravidných žien			
Pharmakokinetický parameter	**2. trimester n = 17***	**3. trimester n = 23**	**Popôrodné obdobie 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)
$C_{pred\ podaním\ dávky}$ µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 pre C_{max} ** n = 16 pre $C_{pred\ podaním\ dávky}$			

Renálna insuficiencia

Farmakokinetika Kaletry nebola študovaná u pacientov s renálnou insuficienciou, avšak keďže renálny klírens lopinaviru je nepatrný, zníženie celkového klírensu u pacientov s renálnou insuficienciou sa neočakáva.

Hepatálna insuficiencia
Farmakokinetické parametre lopinaviru v rovnovážnom stave u HIV-infikovaných pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli porovnávané s parametrami zistenými u HIV-infikovaných pacientov s normálnou funkciou pečene, v štúdii s viacnásobnými dávkami lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne. Bol pozorovaný približne 30 % nárast v celkových koncentráciách lopinaviru, nepredpokladá sa však, že je klinicky významný (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u hlodavcov a psov identifikovali ako cieľové orgány pečeň, obličky, štítnu žľazu, slezinu a cirkulujúce erytrocyty. Pečeňové zmeny poukazujú na bunkový opuch s fokálnou degeneráciou. Zatiaľ čo expozícia, vyvolávajúca tieto zmeny, bola porovnateľná alebo nižšia než klinická expozícia u ľudí, dávkovanie u zvierat bolo viac ako šesťkrát väčšie než sú odporúčané klinické dávky. U myší bola preukázaná mierna tubulárna degenerácia obličiek pri minimálne dvojnásobnej expozícii ako je odporúčaná u ľudí; u potkanov a psov neboli obličky ovplyvnené. Znížená hladina sérového tyroxínu viedla k zvýšenému uvoľňovaniu TSH s následnou folikulárnou bunkovou hypertrofiou v štítnej žľaze potkanov. Tieto zmeny boli reverzibilné po ukončení podávania liečiva a neboli prítomné u myší a psov. Coombs negatívna anizocytóza a poikilocytóza boli pozorované u potkanov, nie však u myší alebo u psov. Zväčšenie sleziny s histiocytózou bolo pozorované u potkanov, nie však u ostatných druhov. Zvýšenie sérového cholesterolu bolo zistené u hlodavcov, ale nie u psov, zatiaľ čo triglyceridy boli zvýšené iba u myší.

Počas štúdií in vitro boli inhibované klonované ľudské srdcové draslíkové kanály (HERG) 30 % pri najvyšších testovaných koncentráciách lopinaviru/ritonaviru, ktoré zodpovedali expozícii 7-násobku celkovej a 15-násobku maximálnych plazmatických koncentrácií lopinaviru, dosiahnutých u ľudí pri maximálnych odporúčaných terapeutických dávkach. Pre porovnanie podobné koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nespôsobovali oneskorenie repolarizácie v srdcových Purkyňových vláknach psa. Nižšie koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nespôsobovali významnú blokádu draslíkového vstupu (HERG). Štúdie tkanivovej distribúcie, vykonané na potkanoch, nesvedčia o významnej retencii liečiva v srdci; 72-hodinová AUC v srdci bola približne 50 % nameranej plazmatickej AUC. Preto je opodstatnené sa domnievať, že hladiny lopinaviru v srdci nebudú signifikantne vyššie ako plazmatické hladiny.

U psov boli na elektrokardiograme pozorované prominujúce vlny U spolu s predĺženým intervalom PR a bradykardiou. Predpokladá sa, že tieto účinky boli spôsobené elektrolytovou nerovnováhou.

Klinický význam týchto predklinických údajov nie je známy, avšak potenciálne účinky tohto lieku na srdce u ľudí nie je možné vylúčiť (pozri aj časti 4.4 a 4.8).

U potkanov bola pri podávaní dávok toxických pre matku pozorovaná embryotoxicita (potraty, znížená životnosť plodov, znížená telesná hmotnosť plodov, zvýšená frekvencia odchýlok kostry) a toxicita pri postnatálnom vývoji (znížené prežívanie mláďat). Systémová expozícia lopinaviru/ritonaviru v dávkach toxických pre matku a vývoj plodu bola nižšia než zamýšľaná terapeutická expozícia u ľudí.

Dlhodobé štúdie, sledujúce karcinogenitu lopinaviru/ritonaviru u myší ukázali negenotoxickú mitogénnu indukciu pečeňových tumorov. Toto riziko je všeobecne považované za málo významné pre ľudí.

Pri štúdiách na karcinogenitu u potkanov sa nevyskytli žiadne tumorogénne nálezy. V súbore testov *in vitro* a *in vivo* vrátane Amesovho testu bakteriálnej reverznej mutácie, testu myšieho lymfómu,

myšieho mikrojadrového testu a testu chromozomálnych aberácií ľudských lymfocytov nebolo zistené, že by lopinavir/ritonavir bol mutagénny alebo klastogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tableta obsahuje:
kopovidón
sorbitánlaurát
koloidný oxid kremičitý bezvodý
nátrium-stearylfumarát

Filmový obal:
hypromelóza
oxid titaničitý
makrogol 400 (polyetylénglykol 400)
hyprolóza
mastenec
koloidný oxid kremičitý bezvodý
makrogol 3350 (polyetylénglykol 3350)
červený oxid železitý E172
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Fľaškové balenia: 4 roky.
Blistrové balenia: 3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) uzavreté s propylénovými uzávermi. Každá fľaša obsahuje 120 tabliet.
Dostupné sú dve veľkosti balenia:
- 1 fľaša so 120 tabletami;
- multibalenie obsahujúce 360 (3 fľaše so 120 tabletami) filmom obalených tabliet.

Blistrové balenia - polyvinylchloridové (PVC) blistre s fluoropolymérovou fóliou
Dostupné sú dve veľkosti balenia:
- škatuľka obsahujúca 120 filmom obalených tabliet;
- multibalenie obsahujúce 120 (3 škatuľky po 40) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. marec 2001
Dátum posledného predĺženia: 20. marec 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra 100 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lopinaviru spolu s 25 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetických vlastností.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetloružová s vyrazeným "AC" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kaletra je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí starších ako dva roky, infikovaných vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV-1).

U pacientov infikovaných HIV-1, ktorí už užívali inhibítor proteáz, má byť výber Kaletry založený na skúsenostiach s individuálnou vírusovou rezistenciou a predchádzajúcou liečbou pacientov (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Kaletrou má viesť lekár so skúsenosťami s liečbou HIV infekcie.

Tablety Kaletry sa musia prehltnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci
Štandardné odporúčané dávkovanie tabliet Kaletry je 400/100 mg (dve 200/50 mg tablety) dvakrát denne, užité spolu s jedlom alebo bez jedla. Dospelým pacientom je možné podávať tablety Kaletry ako 800/200 mg (štyri 200/50 mg tablety) raz za deň s jedlom alebo bez jedla v prípadoch, keď je dávkovanie raz denne považované za nevyhnutné pre manažment pacienta. Používanie dávkovania jedenkrát denne sa má obmedziť na tých dospelých pacientov, ktorí majú len veľmi málo mutácií v súvislosti s proteázovým inhibítorom (PI) (t.j. menej ako tri PI mutácie v súlade s výsledkami klinických skúšaní, pozri časť 5.1 pre úplný popis populácie) a je potrebné vziať do úvahy riziko nižšej schopnosti udržať virologickú supresiu (pozri časť 5.1) a vyššie riziko výskytu hnačky (pozri časť 4.8) v porovnaní s odporúčaným štandardným dávkovaním dvakrát denne. Pacientom, ktorí majú problémy s prehĺtaním, je určený perorálny roztok. Pokyny pre dávkovanie pozri v Súhrne charakteristických vlastností lieku Kaletra perorálny roztok.

Pediatrická populácia (vo veku 2 roky a viac)
Dávka tabliet Kaletry pre dospelých pacientov (400/100 mg dvakrát denne) sa môže použiť u detí s hmotnosťou 40 kg a viac alebo s plochou povrchu tela* väčšou ako 1,4 m^2. Pre deti s hmotnosťou

menej ako 40 kg alebo s plochou povrchu tela medzi 0,5 a 1,4 m^2, ktoré sú schopné prehltnúť tablety, pozri odporúčanie na dávkovanie v nižšie uvedenej tabuľke. Pre deti, ktoré nie sú schopné prehltnúť tablety, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Kaletra perorálny roztok. Na základe aktuálnych údajov, ktoré sú k dispozícii sa Kaletra nemá podávať pediatrickým pacientom raz denne (pozri časť 5.1).

Predtým ako sa malým a mladším deťom predpíše Kaletra 100/25 mg tablety, má sa zhodnotiť, či sú schopné prehltnúť celé tablety. Ak dieťa nie je schopné spoľahlivo prehltnúť tabletu Kaletry, má sa predpísať Kaletra perorálny roztok.

Nasledujúca tabuľka obsahuje odporúčania pre dávkovanie Kaletry 100/25 mg tabliet na základe telesnej hmotnosti a plochy povrchu tela.

Odporúčania pre pediatrické dávkovanie bez súbežného efavirenzu alebo nevirapínu*		
Telesná hmotnosť (kg)	Plocha povrchu tela (m^2)	Odporúčaný počet 100/25 mg tabliet dvakrát denne
15 až 25	≥ 0,5 až < 0,9	2 tablety (200/50 mg)
> 25 až 35	≥ 0,9 až < 1,4	3 tablety (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tablety (400/100 mg)

* odporúčania pre dávkovanie na základe telesnej hmotnosti sú založené na obmedzených údajoch

Ak je to pre pacientov vhodnejšie, odporúčaná dávka sa môže dosiahnuť tiež podaním Kaletry 200/50 mg filmom obalených tabliet samostatne alebo v kombinácii s Kaletrou 100/25 mg filmom obalenými tabletami.

* Plocha povrchu tela sa vypočíta pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Plocha povrchu tela } (m^2) = \sqrt{(\text{Výška (cm) x Hmotnosť (kg)} / 3600)}$$

Deti mladšie ako 2 roky
Bezpečnosť a účinnosť Kaletry u detí mladších ako 2 roky nebola doteraz stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v časti 5.2, nedá sa však odporučiť dávkovanie.

Sprievodná liečba: efavirenz alebo nevirapín
Nasledujúca tabuľka obsahuje odporúčania pre dávkovanie Kaletry 100/25 mg tabliet na základe plochy povrchu tela, keď sa u detí používajú v kombinácii s efavirenzom alebo nevirapínom.

Odporúčania pre pediatrické dávkovanie súbežne s efavirenzom alebo nevirapínom	
Plocha povrchu tela (m^2)	Odporúčaný počet 100/25 mg tabliet dvakrát denne
≥ 0,5 až < 0,8	2 tablety (200/50 mg)
≥ 0,8 až < 1,2	3 tablety (300/75 mg)
≥ 1,2 až < 1,4	4 tablety (400/100 mg)
≥ 1,4	5 tabliet (500/125 mg)

Ak je to pre pacientov vhodnejšie, odporúčaná dávka sa môže dosiahnuť tiež podaním Kaletry 200/50 mg filmom obalených tabliet samostatne alebo v kombinácii s Kaletrou 100/25 mg filmom obalenými tabletami.

Porucha funkcie pečene

U HIV-infikovaných pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bol pozorovaný nárast o približne 30 % v expozícii lopinavirom, nepredpokladá sa však, že je klinicky významný (pozri časť 5.2). Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene. Týmto pacientom sa nesmie Kaletra podávať (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek
Nakoľko je renálny klírens lopinaviru a ritonaviru zanedbateľný, neočakáva sa zvýšenie plazmatických koncentrácií u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže sa lopinavir a ritonavir vo vysokej miere viažu na plazmatické bielkoviny, je nepravdepodobné, že ich bude možné v signifikantnom množstve odstrániť pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy.

Gravidita a popôrodné obdobie
- V gravidite a popôrodnom období nie je potrebná úprava dávky lopinaviru/ritonaviru.
- Dávkovanie lopinaviru/ritonaviru raz denne sa neodporúča pre gravidné ženy z dôvodu nedostatku farmakokinetických a klinických údajov.

Spôsob podávania

Tablety Kaletry sa podávajú perorálne a musia sa prehltnúť celé, nesmú sa žuvať, lámať ani drviť. Tablety Kaletry sa môžu užívať s jedlom alebo bez neho.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažká insuficiencia pečene.

Kaletra obsahuje lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítory izoformy CYP3A cytochrómu P450. Kaletra sa nemá podávať spoločne s liečivami, ktorých metabolizmus je vysoko závislý od CYP3A, a ktorých zvýšené plazmatické hladiny sú spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi účinkami. Medzi tieto liečivá patria:

Skupina liečiv	Liečivá v rámci skupiny	Odôvodnenie
Zvýšené koncentrácie súbežne podávaného liečiva		
Antagonisty alfa-adrenergných receptorov	alfuzosín	Zvýšené koncentrácie alfuzosínu v plazme, ktoré môžu viesť k ťažkej hypotenzii. Súbežné podávanie s alfuzosínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Antianginózne lieky	ranolazín	Zvýšené koncentrácie ranolazínu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
Antiarytmiká	amiodarón, dronedarón	Zvýšené koncentrácie amiodarónu a dronedarónu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko arytmií alebo iných závažných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5).
Antibiotikum	kyselina fusidová	Zvýšené koncentrácie kyseliny fusidovej v plazme. Súbežné podávanie s kyselinou fusidovou je kontraindikované pri dermatologických infekciách (pozri časť 4.5).

Protinádorové lieky	neratinib	Zvýšené koncentrácie neratinibu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	venetoklax	Zvýšené koncentrácie venetoklaxu v plazme. Zvýšené riziko syndrómu z rozpadu nádoru na začiatku dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.5).
Lieky proti dne	kolchicín	Zvýšené koncentrácie kolchicínu v plazme. Možné riziko vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.4 a 4.5).
Antihistaminiká	astemizol, terfenadín	Zvýšené koncentrácie astemizolu a terfenadínu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobených týmito liečivami (pozri časť 4.5).
Antipsychotiká/ neuroleptiká	lurasidón	Zvýšené koncentrácie lurasidónu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	pimozid	Zvýšené koncentrácie pimozidu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných hematologických abnormalít alebo iných závažných nežiaducich reakcií spôsobených týmto liečivom (pozri časť 4.5).
	kvetiapín	Zvýšené koncentrácie kvetiapínu v plazme, čo môže viesť ku kóme. Súbežné podávanie s kvetiapínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Námeľové alkaloidy	dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín	Zvýšené koncentrácie námeľových alkaloidov vedúce k akútnej toxicite spôsobenej námeľovými alkaloidmi, vrátane vazospazmu a ischémie (pozri časť 4.5).
Prokinetikum	cisaprid	Zvýšené koncentrácie cisapridu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobené týmto liečivom (pozri časť 4.5).
Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)	elbasvir/grazoprevir	Zvýšené riziko zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) (pozri časť 4.5).
	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho	Zvýšené plazmatické koncentrácie paritapreviru; čím sa zvyšuje riziko zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) (pozri časť 4.5).

Látky upravujúce lipidy		
Inhibítory HMG Co-A reduktázy	lovastatín, simvastatín	Zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu v plazme; tým sa zvyšuje riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.5).
Inhibítor mikrozomálneho triglyceridového transportného proteínu (MTTP)	lomitapid	Zvýšené koncentrácie lomitapidu v plazme (pozri časť 4.5).
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)	avanafil	Zvýšené koncentrácie avanafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
	sildenafil	Kontraindikované iba pri použití v liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie (PAH). Zvýšené koncentrácie sildenafilu v plazme. Tým sa zvyšuje možnosť nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (zahŕňajúcich hypotenziu a synkopu). Pozri časti 4.4 a 4.5 týkajúcu sa súbežného podávania sildenafilu pacientom s erektilnou dysfunkciou.
	vardenafil	Zvýšené koncentrácie vardenafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
Sedatíva/hypnotiká	perorálne podávaný midazolam, triazolam	Zvýšené koncentrácie perorálne podávaného midazolamu a triazolamu. Tým sa zvyšuje riziko nadmernej sedácie a útlmu dýchania spôsobené týmito liečivami. Upozornenia týkajúce sa parenterálne podávaného midazolamu, pozri časť 4.5.
Znížená koncentrácia lopinaviru/ritonaviru v plazme		
Rastlinné produkty	ľubovník bodkovaný	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum)* spôsobujú riziko znížených koncentrácií lopinaviru a ritonaviru v plazme a zníženie klinických účinkov (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s pridruženými ochoreniami

Porucha funkcie pečene
Bezpečnosť a účinnosť Kaletry nebola stanovená u pacientov so signifikantnými poruchami funkcie pečene. Kaletra je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou fukcie pečene (pozri časť 4.3). Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a pacienti liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich účinkov. V prípade súbežnej protivírusovej terapie hepatitídy B alebo C si preštudujte relevantné informácie o týchto liekoch.

Pacienti s poruchou funkcie pečene vrátane chronickej hepatitídy majú zvýšený výskyt abnormalít pečeňovej funkcie v priebehu kombinovanej antiretrovírusovej terapie a majú byť sledovaní v súlade so štandardnou praxou. Ak u týchto pacientov dôjde k zhoršeniu pečeňového ochorenia, má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U pacientov s monoinfekciou HIV-1 a jedincov užívajúcich liek ako postexpozičnú profylaktickú liečbu boli hlásené zvýšené hodnoty transamináz so zvýšením hodnôt bilirubínu alebo bez nich, a to už po 7 dňoch liečby lopinavirom/ritonavirom súčasne s ďalšími antiretrovírusovými liečivami. V niektorých prípadoch bola hepatálna dysfunkcia závažná.

Pred začiatkom liečby lopinavirom/ritonavirom je potrebné vykonať príslušné laboratórne vyšetrenia a počas liečby treba pacienta starostlivo sledovať.

Porucha funkcie obličiek
Keďže vylučovanie lopinaviru a ritonaviru obličkami je nepatrné, nepredpokladajú sa ich zvýšené plazmatické hladiny u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže lopinavir a ritonavir sú pevne viazané na proteíny, je nepravdepodobné, že by mohli byť významne eliminované hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

Hemofília
U pacientov s hemofíliou typu A a B, liečených inhibítormi proteáz, bolo hlásené zvýšené krvácanie vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartrózy. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný faktor VIII. Vo viac ako polovici hlásených prípadov liečba inhibítormi proteáz pokračovala alebo bola po prerušení opäť zahájená. Predpokladá sa kauzálny vzťah, aj keď mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Pacienti s hemofíliou sa majú upozorniť na možnosť zvýšeného krvácania.

Pankreatitída
U pacientov užívajúcich Kaletru vrátane tých, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia, boli hlásené prípady pankreatitídy. Vo väčšine prípadov išlo o pacientov s predchádzajúcou pankreatitídou v anamnéze a/alebo pacientov so súbežnou terapiou s inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať pankreatitídu. Výrazné zvýšenie hladiny triglyceridov je rizikovým faktorom pre vznik pankreatitídy. Pacienti s pokročilým HIV ochorením majú riziko zvýšenej hladiny triglyceridov a pankreatitídy.

O pankreatitíde sa má uvažovať, ak sa objavia klinické príznaky (nauzea, vracanie, bolesť brucha) alebo odchýlky hodnôt laboratórnych testov, typické pre pankreatitíu (ako zvýšená hladina lipázy alebo amylázy v sére). Pacienti s týmito znakmi alebo príznakmi majú byť vyšetrení a terapia Kaletrou sa má ukončiť, ak sa potvrdí diagnóza pankreatitídy (pozri časť 4.8).

Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm
U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže vzniknúť v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

Pri imunitnej rekonštitúcii boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza
Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou

kombinovanej antiretrovírusovej terapii ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Predĺženie PR intervalu
Preukázalo sa, že lopinavir/ritonavir spôsobuje u niektorých zdravých dospelých jedincov mierne asymptomatické predĺženie PR intervalu. U pacientov, ktorí užívali lopinavir/ritonavir, a mali štrukturálnu chorobu srdca a už existujúce abnormality prevodového systému alebo dostávali lieky, o ktorých je známe, že predlžujú PR interval (také ako verapamil alebo atazanavir), boli zriedkavé hlásenia o výskyte atrioventrikulárnej blokády II. alebo III. stupňa. U takýchto pacientov sa má Kaletra používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Telesná hmotnosť a metabolické parametre
Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Interakcie s liekmi
Kaletra obsahuje lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítormi izoformy CYP3A cytochrómu P450. Kaletra pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie liečiv, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A. Toto zvýšenie plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liečiv môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce účinky (pozri časti 4.3 a 4.5).

Silné inhibítory CYP3A4, ako sú inhibítory proteázy, môžu zvýšiť expozíciu bedachilínu, čo môže potenciálne zvýšiť riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom. Preto je potrebné vyhnúť sa kombinácii bedachilínu s lopinavirom/ritonavirom. Avšak ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s lopinavirom/ritonavirom je nutné vykonávať s opatrnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.5 a SPC bedachilínu).

Súbežné podávanie delamanidu so silným inhibítorom CYP3A (ako lopinavir/ritonavir) môže zvýšiť expozíciu metabolitu delamanidu, ktorý je spojený s predĺžením intervalu QTc. Preto, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s lopinavirom/ritonavirom, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.5 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).

Život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A ako ritonavir. Súbežné podávanie s kolchicínom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.3 a 4.5).

Kombinácia Kaletry s:
- tadalafilom, indikovaným v liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- riociguátom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- vorapaxarom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- kyselinou fusidovou podávanou v liečbe osteoartikulárnych infekcií sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- salmeterolom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- rivaroxabánom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Kombinácia Kaletry s atorvastatínom sa neodporúča. Ak je užívanie atorvastatínu nevyhnutné, má sa podávať v najnižšej možnej dávke za starostlivého monitorovania bezpečnosti. Súbežné použitie Kaletry s rosuvastatínom si tiež vyžaduje opatrnosť a majú sa zvážiť nižšie dávky. Ak je indikovaná

liečba s inhibítormi HMG-CoA reduktázy, odporúča sa použiť pravastatín alebo fluvastatín (pozri časť 4.5).

Inhibítory PDE5
Zvýšená opatrnosť je potrebná pri predpisovaní sildenafilu alebo tadalafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie pacientom, užívajúcim Kaletru. Predpokladá sa, že pri súbežnom užívaní Kaletry s týmito liečivami sa výrazne zvýšia ich koncentrácie a môže dôjsť k výskytu nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia, synkopa, zmeny zraku a predĺžená erekcia (pozri časť 4.5). Súbežné užívanie avanafilu alebo vardenafilu a lopinaviru/ritonaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie sildenafilu, predpísaného na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie, a Kaletry je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Zvýšená opatrnosť je nutná, ak sa užíva Kaletra spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval ako: chlórfenamín, chinidín, erytromycín, klaritromycín. Kaletra môže zvýšiť koncentráciu týchto liekov, čo môže viesť k zvýšeniu výskytu ich kardiálnych nežiaducich účinkov.
V predklinických štúdiách s Kaletrou boli hlásené kardiálne príhody; takže nie je možné vylúčiť potenciálne kardiálne účinky Kaletry (pozri časti 4.8 a 5.3).

Súbežné podávanie Kaletry s rifampicínom sa neodporúča. Rifampicín v kombinácii s Kaletrou zapríčiňuje výrazné zníženie hladín lopinaviru a tým môže významne znížiť terapeutický účinok lopinaviru. Primeraná expozícia lopinaviru/ritonaviru sa môže dosiahnuť vtedy, ked sa použije vyššia dávka Kaletry, ale to je spojené s vyšším rizikom pečeňovej a gastrointestinálnej toxicity. Preto je potrebné sa vyhnúť ich súbežnému podaniu, pokiaľ sa to nepovažuje za striktne nevyhnutné (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie Kaletry a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako je budezonid a triamcinolón, sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových kortikosteroidových účinkov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie (pozri časť 4.5).

Iné
Kaletra nevylieči HIV infekciu alebo AIDS. Aj u ľudí, užívajúcich Kaletru, môžu vzniknúť infekcie alebo iné ochorenia spojené s ochorením HIV alebo AIDS.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kaletra obsahuje lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítormi izoformy CYP3A cytochrómu P450 *in vitro*. Súbežné podávanie Kaletry s iným liekmi, primárne metabolizovanými CYP3A, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické alebo nežiaduce účinky lieku. Kaletra neinhibuje CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ani CYP1A2 v klinicky používaných koncentráciách (pozri časť 4.3).

Ukázalo sa, že Kaletra *in vivo* indukuje svoj vlastný metabolizmus a zvyšuje biotransformáciu niektorých liekov metabolizovaných enzýmami cytochrómu P450 (vrátane CYP2C9 a CYP2C19) a glukuronidáciou. To môže viesť k zníženej plazmatickej koncentrácii a prípadne znižovať účinnosť súbežne podávaných liekov.

Lieky, ktorých podávanie je špeciálne kontraindikované vzhľadom na očakávanú intenzitu interakcií a riziko závažných nežiaducich účinkov, sú uvedené v časti 4.3.

Všetky interakčné štúdie, pokiaľ nie je uvedené inak, sa vykonali s mäkkými kapsulami Kaletry, pričom dochádza k približne o 20 % nižšej expozícii lopinaviru ako u 200/50 mg tabliet.

Známe a teoreticky možné interakcie s vybranými antiretrovirotikami a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke. Tento zoznam nie je úplný ani konečný. Je potrebné si preštudovať jednotlivé SPC.

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi Kaletrou a súbežne podávanými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke (zvýšenie je označené ako "↑", zníženie ako "↓", bez zmeny sa označuje ako "↔", raz denne ako "QD", dvakrát denne ako "BID" a trikrát denne ako "TID").

Ak nie je uvedené inak, v nižšie popísaných skúšaniach bolo použité odporúčané dávkovanie lopinaviru/ritonaviru (t.j. 400/100 mg dvakrát denne).

Súbežne podávané lieky podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná geometrická zmena (%) AUC, C_{max}, C_{min}** **Mechanizmus interakcie**	**Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Kaletrou**
Antiretrovírusové látky		
Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
Stavudín, Lamivudín	Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Abakavir, Zidovudín	Abakavir, Zidovudín: Koncentrácie sa môžu znížiť v dôsledku zvýšenej glukuronidácie spôsobenej lopinavirom/ritonavirom.	Klinický význam znížených koncentrácií abakaviru a zidovudínu nie je známy.
Tenofovir dizoproxilfumarát (DF) 300 mg QD (zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxilu)	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná. Vyššie koncentrácie tenofoviru môžu zosilniť nežiaduce účinky spojené s tenofovirom vrátane obličkových porúch.
Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	Pri súbežnom podávaní s efavirenzom sa má dávkovanie tabliet Kaletry zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne. V kombinácii s efavirenzom sa Kaletra nesmie podávať 1x denne.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (v porovnaní s dávkou 400/100 mg BID podávanou samostatne)	
Nevirapín, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	Pri súbežnom podávaní s nevirapínom sa má dávkovanie tabliet Kaletry zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne. V kombinácii s nevirapínom sa Kaletra nesmie podávať 1x denne.

Etravirín (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg BID)	Etravirín: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 30 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Rilpivirín (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg BID)	Rilpivirín: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑29 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔ (inhibícia enzýmov CYP3A)	Súbežné používanie Kaletry s rilpivirínom spôsobuje zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu, ale úprava dávky nie je potrebná.
Antagonista HIV CCR5		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Spôsobené inhibíciou CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní s Kaletrou 400/100 mg dvakrát denne sa má dávka maraviroku znížiť na 150 mg dvakrát denne.
Inhibítor integrázy		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Súbežné podávanie s inými inhibítormi HIV proteázy (PI) Na základe aktuálnych liečebných smerníc sa duálna liečba inhibítormi proteáz vo všeobecnosti neodporúča.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) alebo Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: koncentrácie amprenaviru sa signifikantne znižujú.	Súbežné podávanie zvýšených dávok fosamprenaviru (1400 mg BID) s Kaletrou (533/133 mg BID) pacientom, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy, malo pri tomto kombinovanom režime v porovnaní so štandardnými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru za následok vyšší výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zvýšenie triacylglycerolov bez zvýšenia virologickej účinnosti. Preto sa súbežné podávanie týchto liekov neodporúča. V kombinácii s amprenavirom sa Kaletra nesmie podávať 1x denne.

Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-násobne C_{max}: ↓ (v porovnaní so samotným indinavirom 800 mg TID) Lopinavir: ↔ (na základe predchádzajúcich porovnaní)	Vhodné dávky pre túto kombináciu, s ohľadom na účinnosť a bezpečnosť, neboli stanovené.
Sachinavir 1000 mg BID	Sachinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Súbežné podávanie týchto liekov sa neodporúča.
Antacidá		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Ranitidín (150 mg jednorazová dávka)	Ranitidín: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Antagonisty alfa$_1$ adrenoreceptoru		
Alfuzosín	Alfuzosín: kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie alfuzosínu.	Súbežné podávanie Kaletry a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože sa môže zvýšiť toxicita súvisiaca s alfuzosínom vrátane hypotenzie.
Analgetiká		
Fentanyl	Fentanyl: zvýšené riziko nežiaducich účinkov (respiračná depresia, sedácia) kvôli vyšším plazmatickým koncentráciám z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní fentanylu s Kaletrou sa odporúča starostlivé monitorovanie nežiaducich účinkov (najmä respiračnej depresie, ale aj sedácie).
Antianginózne lieky		
Ranolazín	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie ranolazínu.	Súbežné podávanie Kaletry a ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antiarytmiká		
Amiodarón, dronedarón	Amiodarón, dronedarón: koncentrácie môžu byť zvýšené následkom inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry a amiodarónu alebo dronedarónu je kontraindikované (pozri časť 4.3), kvôli možnému zvýšenému riziku arytmií alebo iných závažných nežiaducich účinkov.

Digoxín	Digoxín: plazmatické koncentrácie sa môžu zvýšiť z dôvodu inhibície P-glykoproteínu lopinavirom/ritonavirom. Zvýšená hladina digoxínu sa môže časom znížiť, pretože sa vyvinie indukcia P-gp.	V prípade súbežného podávania Kaletry a digoxínu je potrebná opatrnosť a pokiaľ je to možné, odporúča sa terapeutické monitorovanie koncentrácií digoxínu. Osobitná pozornosť je nutná pri predpisovaní Kaletry pacientom užívajúcim digoxín, pretože je možné očakávať, že akútny inhibičný účinok ritonaviru na P-gp výrazne zvýši hladiny digoxínu. Predpokladá sa, že začatie liečby digoxínom u pacientov, ktorí už užívajú Kaletru, má za následok nižší vzostup koncentrácií digoxínu.
Bepridil, systémovo podaný lidokaín a chinidín	Bepridil, systémovo podaný lidokaín a chinidín: pri súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom môžu byť ich koncentrácie zvýšené.	Je nutná zvýšená opatrnosť a odporúča sa monitorovanie terapeutických koncentrácií, ak je to možné.
Antibiotiká		
Klaritromycín	Klaritromycín: mierne zvýšenie AUC klaritromycínu sa očakáva na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	U pacientov s poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min) sa má zvážiť zníženie dávky klaritromycínu (pozri časť 4.4). Pri podávaní klaritromycínu s Kaletrou pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obličiek je potrebná zvýšená opatrnosť.
Protinádorové lieky a inhibítory kináz		
Abemaciklib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavirom.	Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu abemaciklibu a Kaletry. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, pozri odporúčania týkajúce sa úpravy dávkovania v súhrne charakteristických vlastností pre abemaciklib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním abemaciklibu.
Apalutamid	Apalutamid je stredne silný až silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii lopinaviru/ritonaviru. Sérové koncentrácie apalutamidu môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Znížená expozícia Kaletry môže viesť k potenciálnej strate virologickej odpovede. Súbežné podávanie apalutamidu a Kaletry môže navyše viesť k závažným nežiaducim udalostiam vrátane záchvatu v dôsledku vyšších hladín apalutamidu. Súbežné užívanie Kaletry a apalutamidu sa neodporúča.
Afatinib (Ritonavir 200 mg dvakrát denne)	Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Rozsah zvýšenia závisí od načasovania podávania ritonaviru.	Pri súbežnom podávaní afatinibu a Kaletry je potrebná zvýšená opatrnosť. Pozri súhrn charakteristických vlastností pre afatinib kvôli odporúčaniam na úpravu dávkovania. Monitorujte

	Kvôli BCRP (proteín rezistencie rakoviny prsníka /ABCG2) a akútnej inhibícii P-gp pri podávaní lopinaviru/ritonaviru	nežiaduce účinky súvisiace s podávaním afatinibu.
Ceritinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené na základe inhibície CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavirom	Pri súbežnom podávaní ceritinibu s Kaletrou je nutná zvýšená opatrnosť. Odporúčania týkajúce sa úpravy dávkovania pozri v súhrne charakteristických vlastností pre ceritinib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním ceritinibu.
Väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib, vinkristín, vinblastín	Väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib a tiež vinkristín a vinblastín: riziko zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov kvôli vyšším sérovým koncentráciám z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Starostlivé monitorovanie tolerancie týchto cytostatík.
Enkorafenib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie enkorafenibu a Kaletry môže zvýšiť expozíciu enkorafenibu, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu enkorafenibu a Kaletry. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a Kaletra sa musí použiť, pacientov treba starostlivo sledovať kvôli bezpečnosti.
Fostamatinib	Zvýšenie expozície metabolitu fostamatinibu R406.	Súbežné podávanie fostamatinibu s Kaletrou môže zvýšiť expozíciu metabolitu fostamatinibu R406, čo vedie k nežiaducim účinkom súvisiacim s dávkou, ako je hepatotoxicita, neutropénia, hypertenzia alebo hnačka. Ak sa takéto udalosti vyskytnú, pozrite si odporúčania na zníženie dávky v súhrne charakteristických vlastností pre fostamatinib.
Ibrutinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie ibrutinibu a Kaletry môže zvýšiť expozíciu ibrutinibu, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu ibrutinibu a Kaletry. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a Kaletra sa musí použiť, znížte dávku ibrutinibu na 140 mg a u pacienta pozorne sledujte toxicitu.

Neratinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavirom.	Súbežné používanie neratinibu a Kaletry je kontraindikované z dôvodu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.3).
Venetoklax	Spôsobené inhibíciou CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom, čo vedie k zvýšenému riziku syndrómu z rozpadu nádoru pri začatí dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.3 a súhrn charakteristických vlastností pre venetoklax). U pacientov, ktorí ukončili fázu titrácie dávky a ktorí sú na stabilnej dennej dávke venetoklaxu, znížte dávku venetoklaxu o najmenej 75 %, ak sa použije so silnými inhibítormi CYP3A (informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností pre venetoklax). Pacienti majú byť starostlivo sledovaní pre príznaky súvisiace s toxicitou venetoklaxu.
Antikoagulanciá		
Warfarín	Warfarín: pri súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom môžu byť koncentrácie ovplyvnené na základe indukcie CYP2C9.	Odporúča sa monitorovanie INR (international normalised ratio).
Rivaroxabán (Ritonavir 600 mg dvakrát denne)	Rivaroxabán: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Spôsobené inhibíciou CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Súčasné podávanie rivaroxabánu a Kaletry môže zvýšiť vystavenie rivaroxabánu, čo môže zvýšiť riziko krvácania. Použitie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú Kaletru (pozri časť 4.4).
Dabigatran-etexilát, Edoxabán	Dabigatran-etexilát, Edoxabán: Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky priamych perorálnych antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) sa má zvážiť, keď sa DOAC transportovaný P-gp, ale nemetabolizovaný CYP3A, vrátane dabigatran-etexilátu a edoxabánu, podáva súbežne s Kaletrou.
Vorapaxar	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie vorapaxaru s Kaletrou sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre vorapaxar).

Antikonvulzíva		
Fenytoín	Fenytoín: rovnovážne koncentrácie boli mierne znížené z dôvodu indukcie CYP2C9 a CYP2C19 lopinavirom/ritonavirom. Lopinavir: koncentrácie sú znížené z dôvodu indukcie CYP3A fenytoínom.	Pri súbežnom užívaní fenytoínu a Kaletry je potrebná zvýšená opatrnosť. Keď sa fenytoín podáva spolu s Kaletrou, majú sa monitorovať jeho hladiny. Pri súbežnom podávaní s fenytoínom možno uvažovať o zvýšení dávky Kaletry. Úprava dávky nebola hodnotená v klinickej praxi. V kombinácii s fenytoínom sa Kaletra nesmie podávať jedenkrát denne.
Karbamazepín a fenobarbital	Karbamazepín: sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom. Lopinavir: koncentrácie sa môžu znížiť na základe indukcie CYP3A karbamazepínom a fenobarbitalom.	Pri podávaní karbamazepínu alebo fenobarbitalu s Kaletrou je potrebná zvýšená opatrnosť. Keď sa karbamazepín a fenobarbital podáva spolu s Kaletrou, majú sa monitorovať ich hladiny. Pri súbežnom podávaní s karbamazepínom alebo fenobarbitalom treba zvážiť zvýšenie dávky Kaletry. Úprava dávky nebola hodnotená v klinickej praxi. V kombinácii s karbamazepínom a fenobarbitalom sa Kaletra nesmie podávať jedenkrát denne.
Lamotrigín a valproát	Lamotrigín: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % Spôsobené indukciou lamotrigínu glukuronidáciou. Valproát: ↓	Keď sa Kaletra a kyselina valproová alebo valproát podávajú súbežne, je potrebné pacientov starostlivo monitorovať na znížený účinok VPA. <u>Pacienti, ktorí začínajú alebo ukončujú liečbu Kaletrou počas súbežného užívania udržiavacej dávky lamotrigínu</u>: môže byť potrebné zvýšiť dávku lamotrigínu, keď sa pridáva Kaletra, alebo znížiť, keď sa ukončuje liečba Kaletrou, a preto sa má monitorovať plazmatický lamotrigín, najmä pred a počas 2 týždňov po začatí alebo zastavení liečby Kaletrou, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky lamotrigínu. <u>Pacienti, ktorí užívajú v súčasnej dobe Kaletru a začínajú liečbu lamotrigínom:</u> nie je potrebná žiadna úprava dávky odporúčaného zvyšovania dávky lamotrigínu.

Antidepresíva a anxiolytiká		
Trazodón jednorazová dávka (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodón: AUC: ↑ 2,4-násobne Pri súbežnom podaní trazodonu a ritonaviru sa zaznamenali nežiaduce účinky ako nauzea, závrat, hypotenzia a synkopa.	Nie je známe, či kombinácia s Kaletrou spôsobuje podobné zvýšenie expozície trazodónu. Kombinácia sa má používať s opatrnosťou a má sa zvážiť nižšia dávka trazodónu.
Antimykotiká		
Ketokonazol a itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Neodporúča sa podávať vysoké dávky ketokonazolu a itrakonazolu (> 200 mg/deň).
Vorikonazol	Vorikonazol: koncentrácie sa môžu znížiť.	Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu vorikonazolu spolu s ritonavirom obsiahnutým v Kaletre v nízkych dávkách (100 mg BID), pokiaľ zhodnotenie pomeru prínosu/rizika pre pacienta neodôvodní použitie vorikonazolu.
Liečivá proti dne		
Kolchicín jednorazová dávka (Ritonavir 200 mg 2x denne)	Kolchicín: AUC: ↑ 3-násobne C_{max}: ↑ 1,8-násobne Z dôvodu inhibície P-gp a/alebo CYP3A4 ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry s kolchicínom pacientom s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene je kontraindikované kvôli možnému zvýšeniu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií súvisiacich s kolchicínom, ako je neuromuskulárna toxicita (vrátane rabdomyolýzy (pozri časti 4.3 a 4.4). Zníženie dávky kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom sa odporúča u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene, ak je nutná liečba Kaletrou. Pozri súhrn charakteristických vlastností pre kolchicín.
Antihistaminiká		
Astemizol terfenadín	Môžu sa zvýšiť sérové koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Súbežné podávanie Kaletry a astemizolu a terfenadínu je kontraindikované, pretože môžu zvýšiť riziko závažných arytmií spôsobených týmito liečivami (pozri časť 4.3).

Antiinfektíva		
Kyselina fusidová	Kyselina fusidová: môžu sa zvýšiť koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Kaletry s kyselinou fusidovou je kontraindikované pri dermatologických indikáciách kvôli zvýšenému riziku nežiaducich účinkov súvisiacich s kyselinou fusidovou, najmä rabdomyolýzy (pozri časť 4.3). Pri použití v liečbe osteoartikulárnych infekcií, kde sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, sa dôrazne odporúča starostlivé monitorovanie nežiaducich účinkov týkajúcich sa svalov (pozri časť 4.4).
Antimykobakteriálne lieky		
Bedachilín (jednorazová dávka) (Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x denne, opakovaná dávka)	Bedachilín: AUC: ↑ 22 % C_{max}: ↔ Výraznejší vplyv na plazmatické expozície bedachilínu sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom. Inhibícia CYP3A4 pravdepodobne spôsobená lopinavirom/ritonavirom.	Vzhľadom na riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom je potrebné vyhnúť sa kombinácii bedachilínu a Kaletry. Ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s Kaletrou je nutné vykonávať s opatrnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.4 a SPC bedachilínu).
Delamanid (100 mg 2x denne) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x denne)	Delamanid: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (aktívny metabolit delamanidu): AUC: ↑ 30 % Výraznejší vplyv na expozície DM-6705 sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom.	Vzhľadom na riziko predĺženia intervalu QTc spojené s DM-6705, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s Kaletrou, odporúča sa veľmi veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).

Rifabutín, 150 mg QD	Rifabutín (materské liečivo a aktívny 25-O-desacetylový metabolit): AUC: ↑ 5,7-násobne C_{max}: ↑ 3,5-násobne	Pri súbežnom podávaní s Kaletrou je odporúčaná dávka rifabutínu 150 mg 3-krát týždenne v určených dňoch (napr. pondelok - streda - piatok). Starostlivé monitorovanie s rifabutínom súvisiacich nežiaducich účinkov vrátane neutropénie a uveitídy sa vyžaduje kvôli očakávanému zvýšeniu expozície rifabutínu. Ďalšia redukcia dávky rifabutínu na 150 mg 2-krát týždenne v určených dňoch sa odporúča u pacientov, ktorí netolerovali dávku 150 mg 3-krát týždenne. Treba brať do úvahy, že dávkovanie 150 mg 2-krát denne nemusí poskytovať optimálnu expozíciu rifabutínu, čo môže viesť k riziku vzniku rezistencie na rifamycín a k zlyhaniu liečby. Dávku Kaletry nie je potrebné upravovať.
Rifampicín	Lopinavir: môže sa pozorovať výrazné zníženie koncentrácií lopinaviru z dôvodu indukcie CYP3A rifampicínom.	Súbežné podávanie Kaletry s rifampicínom sa neodporúča. Rifampicín podávaný spolu s Kaletrou zapríčiňuje veľké zníženie koncentrácií lopinaviru, čo môže významne znížiť terapeutický účinok lopinaviru. Úprava dávky Kaletry na 400 mg/400 mg (t.j. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvakrát denne umožnila vykompezovať indukčný účinok rifampicínu na CYP 3A4. Takáto úprava dávky však môže byť spojená so vzostupmi hladín ALT/AST a so zvýšením gastrointestinálnych porúch. Z tohto dôvodu sa takému súbežnému podaniu treba vyhnúť, pokiaľ nie je striktne potrebné. Ak je súbežné podanie nevyhnutné, dávka Kaletry zvýšená na 400 mg/400 mg dvakrát denne môže byť podávaná s rifampicínom pri pozornom monitorovaní bezpečnosti a terapeutického účinku. Dávka Kaletry sa má titrovať nahor len potom, keď sa začal podávať rifampicín (pozri časť 4.4).
Antipsychotiká		
Lurasidón	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lurasidónu.	Súbežné podávanie s lurasidónom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pimozid	Z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie pimozidu.	Súbežné podávanie Kaletry a pimozidu je kontraindikované, pretože môže zvyšovať riziko závažnych hematologických abnormalít alebo iných závažnych nežiaducich reakcií spôsobených týmto liečivom (pozri časť 4.3).
Kvetiapín	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie kvetiapínu.	Súbežné podávanie Kaletry a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvyšovať toxicitu kvetiapínu.
Benzodiazepíny		
Midazolam	Perorálny midazolam: AUC: ↑ 13-násobne Parenterálny midazolam: AUC: ↑ 4-násobne Z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Kaletra sa nesmie podávať súbežne s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom podávaní Kaletry a parenterálneho midazolamu je potrebná obozretnosť. Ak je Kaletra podávaná spolu s parenterálnym midazolamom, má sa podávať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, kde je pre prípad respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie zabezpečené podrobné klinické monitorovanie a primeraný lekársky manažment. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac dávok midazolamu.
Agonisty beta$_2$ adrenoreceptoru (s dlhodobým účinkom)		
Salmeterol	Salmeterol: predpokladá sa zvýšenie koncentrácií kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Kombinácia môže mať za následok zvýšené riziko nežiaducich účinkov na srdce a cievy súvisiacich so salmeterolom vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie. Preto sa súbežné podávanie Kaletry a salmeterolu neodporúča (pozri časť 4.4).
Blokátory kalciového kanála		
Felodipín, nifedipín, nikardipín	Felodipín, nifedipín, nikardipín: koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Kaletrou sa odporúča klinické monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
Kortikosteroidy		
Dexametazón	Koncentrácie sa môžu znížiť na základe indukcie CYP3A dexametazónom.	Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Kaletrou sa odporúča klinické monitorovanie antivírusovej účinnosti.

Inhalačný, injekčný alebo intranazálny flutikazónpropionát, budezonid, triamcinolón	Flutikazónpropionát, 50 µg intranazálne 4–krát denne: plazmatické koncentrácie ↑ hladiny kortizolu ↓ 86 %	Väčšie účinky sa dajú očakávať, ak je flutikazónpropionát inhalovaný. Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazónpropionát; tieto účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované P450 3A, napr. budezonid a triamcinolón. V dôsledku toho sa neodporúča súbežné podávanie Kaletry a týchto glukokortikoidov, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôkladným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadzovania glukokortikoidov sa môže počas dlhšej doby postupne znižovať dávka.
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-násobne kvôli inhibícii CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Podávanie avanafilu s Kaletrou je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-násobne kvôli inhibícii CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	<u>V liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie:</u> Súbežné podávanie Kaletry so sildenafilom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie s tadalafilom sa neodporúča. <u>V liečbe erektilnej dysfunkcie:</u> Predpisovanie sildenafilu a tadalafilu pacientom, ktorí užívajú Kaletru si vyžaduje zvýšenú opatrnosť a starostlivé sledovanie nežiaducich účinkov vrátane hypotenzie, synkopy, porúch videnia a pretrvávajúcej erekcie (pozri časť 4.4). Pri súbežnom podávaní s Kaletrou nesmie byť dávka sildenafilu vyššia ako 25 mg v priebehu každých 48 hodín a dávka tadalafilu nesmie presiahnuť 10 mg počas každých 72 hodín.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-násobne kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-násobne kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Užívanie vardenafilu s Kaletrou je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Námeľové alkaloidy		
Dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín	Môžu sa zvýšiť sérové koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Súbežné podávanie Kaletry a námeľových alkaloidov je kontraindikované, pretože môžu spôsobiť akútnu toxicitu spôsobenú námeľovými alkaloidmi,vrátane vazospazmu a ischémie (pozri časť 4.3).
Prokinetiká tráviaceho traktu		
Cisaprid	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Súbežné podávanie Kaletry a cisapridu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť riziko závažných arytmií spôsobených týmto liečivom (pozri časť 4.3).

Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-násobne C_{max}: ↑ 1,87-násobne C_{24}: ↑ 3,58-násobne Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-násobne C_{max}: ↑ 6,31-násobne C_{24}: ↑ 20,70-násobne (kombinácie mechanizmov vrátane inhibície CYP3A) Lopinavir: ↔	Súbežné podávanie elbasviru/grazopreviru s Kaletrou je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru a Kaletry sa neodporúča z dôvodu zýšeného rizika zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) spojeného so zvýšenou expozíciou glekapreviru.
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-násobne C_{max}: ↑ 2,04-násobne C_{trough}: ↑ 2,36-násobne (inhibícia CYP3A/efluxných transportérov) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Súbežné podávanie je kontraindikované. Lopinavir/ritonavir 800/ 200 mg QD sa podával s ombitasvírom/ paritaprevirom/ritonavirom s dasbuvirom alebo bez neho. Účinok na DAA a na lopinavir bol podobný ako pri podávaní lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg BID (pozri časť 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-násobne C_{max}: ↑ 4,76-násobne C_{trough}: ↑ 12,33-násobne (inhibícia CYP3A/efluxných transportérov) Lopinavir: ↔	

Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Sérové koncentrácie sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B/3 lopinavirom/ritonavirom. Klinicky významné je len zvýšenie expozície voxilapreviru.	Neodporúča sa súbežné podávanie Kaletry a sofosbuviru/velpatasviru/ voxilapreviru.
Inhibítory HCV proteázy		
Simeprevir 200 mg denne (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-násobne C_{max}: ↑ 4,7-násobne C_{min}: ↑ 14,4-násobne	Neodporúča sa súbežné podávanie Kaletry a simepreviru.
Rastlinné prípravky		
Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum)*	Lopinavir: koncentrácie sa môžu znížiť z dôvodu indukcie CYP3A rastlinným prípravkom ľubovníkom bodkovaným.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa nesmú kombinovať s lopinavirom a ritonavirom. Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, treba ukončiť jeho užívanie a ak je to možné, zistiť hladinu vírusu. Hladiny lopinaviru a ritonaviru sa po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného môžu zvýšiť. Môže byť potrebné upraviť dávku Kaletry. Účinok indukcie pretrváva minimálne 2 týždne od ukončenia podávania ľubovníka bodkovaného (pozri časť 4.3). Bezpečné podávanie Kaletry sa preto môže začať 2 týždne po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným.
Imunosupresíva		
Cyklosporín, sirolimus (rapamycín) a takrolimus	Cyklosporín, sirolimus (rapamycín) a takrolimus: koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Odporúča sa častejšie monitorovanie terapeutických koncentrácií, až kým nedôjde k stabilizácii plazmatických hladín týchto liekov.
Hypolipidemiká		
Lovastatín a simvastatín	Lovastatín, simvastatín: výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Pretože zvýšené koncentrácie inhibítorov HMG-CoA reduktázy môžu spôsobovať myopatiu vrátane rabdomyolýzy, kombinácia týchto liekov s Kaletrou je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
Látky upravujúce lipidy		
Lomitapid	Inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu lomitapidu, pričom silné inhibítory zvyšujú expozíciu približne 27-násobne. Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lomitapidu.	Súbežné použitie Kaletry s lomitapidom je kontraindikované (pozri súhrn charakteristických vlastností pre lomitapid) (pozri časť 4.3).

Atorvastatín	Atorvastatín: AUC: ↑ 5,9-násobne C_{max}: ↑ 4,7-násobne z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Kombinácia Kaletry s atorvastatínom sa neodporúča. Ak je užívanie atorvastatínu nevyhnutné, má sa podávať v najnižších možných dávkach za starostlivého monitorovania bezpečnosti (pozri časť 4.4).
Rosuvastatín, 20 mg QD	Rosuvastatín: AUC: ↑ 2-násobne C_{max}: ↑ 5-násobne Rosuvastatín sa len slabo metabolizuje CYP3A4, napriek tomu však bolo pozorované zvýšenie jeho plazmatickej koncentrácie. Mechanizmus tejto interakcie môže vyplývať z inhibície transportných proteínov.	Pri súbežnom podávaní Kaletry s rosuvastatínom je potrebná opatrnosť a má sa zvážiť zníženie dávky (pozri časť 4.4).
Fluvastatín alebo pravastatín	Fluvastatín, pravastatín: neočakáva sa žiadna klinicky relevantná interakcia. Pravastatín sa nemetabolizuje CYP450. Fluvastatín sa čiastočne metabolizuje CYP2C9.	Ak je indikovaná liečba inhibítormi HMG-CoA reduktázy, odporúča sa fluvastatín alebo pravastatín.
Opiáty		
Buprenorfín, 16 mg QD	Buprenorfín: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Metadón	Metadón: ↓	Odporúča sa monitorovanie plazmatických koncentrácií metadónu.
Perorálne kontraceptíva		
Etinylestradiol	Etinylestradiol: ↓	V prípade súbežného podávania Kaletry s kontraceptívami obsahujúcimi etinylestradiol (akýkoľvek typ kontraceptív, napr. perorálne alebo náplasť) sa majú použiť ďalšie metódy antikoncepcie.
Lieky na pomoc pri odvykaní od fajčenia		
Bupropión	Bupropión a jeho aktívny metabolit hydroxybupropión: AUC a C_{max} ↓ ~50 % Tento účinok môže byť spôsobený indukciou metabolizmu bupropiónu.	Ak je súbežné podávanie Kaletry s bupropiónom nevyhnutné, má sa podávať za podrobného klinického monitorovania účinnosti bupropiónu a, napriek pozorovanej indukcii, bez prekročenia odporúčaného dávkovania.

Vazodilatanciá		
Substitučná liečba hormónov štítnej žľazy		
Levotyroxín	Boli hlásené prípady po uvedení lieku na trh, z ktorých vyplýva potenciálna interakcia medzi liekmi obsahujúcimi ritonavir a levotyroxínom.	V prípade pacientov liečených levotyroxínom sa má minimálne počas prvého mesiaca od začiatku a/alebo ukončenia liečby lopinavirom/ritonavirom sledovať hormón stimulujúci štítnu žľazu (thyroid-stimulating hormone, TSH).
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: plazmatické koncentrácie lopinaviru/ritonaviru sa môžu znížiť kvôli indukcii CYP3A4 bosentanom Bosentan: AUC: ↑ 5- násobne C_{max}: ↑ 6-násobne Na začiatku, bosentan C_{min}: ↑ približne 48-násobne Z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Podávanie Kaletry s bosentanom si vyžaduje opatrnosť. Ak sa Kaletra podáva súbežne s bosentanom, má sa monitorovať liečba HIV a pacienti majú byť starostlivo sledovaní na toxicitu bosentanu, najmä v priebehu 1. týždňa súbežného podávania.
Riociguáat	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Súčasné podávanie riociguátu a Kaletry sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre riociguát).
Iné lieky		
Na základe známych metabolických profilov sa neočakávajú klinicky signifikantné interakcie medzi Kaletrou a dapsonom, trimetoprimom/sulfametoxazolom, azitromycínom alebo flukonazolom.		

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pri rozhodovaní o podávaní antiretrovírusových látok na liečbu infekcie HIV tehotným ženám a zároveň pri znížení rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca je všeobecne potrebné brať do úvahy tak údaje pochádzajúce zo skúšaní na zvieratách, ako aj klinické skúsenosti z podávania tehotným ženám, a to za účelom charakterizovania bezpečnosti pre plod.

Lopinavir/ritonavir bol hodnotený u viac ako 3000 žien počas gravidity vrátane viac ako 1000 počas prvého trimestra.

V rámci postmarketingového sledovania prostredníctvom registra "Antiretroviral Pregnancy Registry", zavedeného v januári 1989, nebolo hlásené zvýšené riziko vrodených chýb pri sledovaní viac ako 1000 žien užívajúcich liek počas prvého trimestra gravidity. Prevalencia vrodených chýb po expozícii lopinaviru v ktoromkoľvek trimestri gravidity je porovnateľná s prevalenciou u bežnej populácie. Nebol pozorovaný žiaden súbor príznakov vrodených chýb s možnou spoločnou etiológiou. Pri štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Na základe týchto údajov je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné. Lopinavir sa môže používať v gravidite, ak je klinicky potrebný.

Dojčenie

Štúdie na potkanoch ukázali, že lopinavir sa vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje do materského mlieka u ľudí. Všeobcne sa odporúča, aby ženy žijúce s HIV nedojčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu. Údaje o vplyve lopinaviru/ritonaviru na plodnosť u ľudí nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že počas liečby Kaletrou bola hlásená nauzea (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Kaletry bola sledovaná u viac ako 2600 pacientov v II.-IV. fáze klinických skúšok. Viac ako 700 z týchto pacientov užívalo dávku 800/200 mg (6 kapsúl alebo 4 tablety) raz denne. Okrem nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI) bola Kaletra v niektorých štúdiách používaná v kombinácii s efavirenzom alebo nevirapínom.

Najčastejšími nežiaducimi udalosťami, súvisiacimi s liečbou Kaletrou, boli počas klinických skúšaní hnačka, nevoľnosť, vracanie, hypertriglyceridémia a hypercholesterolémia. Riziko výskytu hnačky môže byť vyššie pri podávaní Kaletry raz denne. Hnačka, nevoľnosť a vracanie sa môžu objaviť na začiatku liečby, kým hypertriglyceridémia a hypercholesterolémia sa môžu vyskytnúť neskôr. Liečbu si vyžadujúce nežiaduce udalosti viedli k predčasnému ukončeniu liečby u 7 % pacientov, zaradených do klinických skúšaní fázy II-IV.

Je dôležité uviesť, že boli hlásené prípady pankreatitídy u pacientov užívajúcich Kaletru vrátane tých, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia. Okrem toho bolo zriedkavo hlásené predĺženie PR intervalu počas terapie s Kaletrou (pozri časť 4.4).

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a postmarketingového sledovania u dospelých a pediatrických pacientov:

Nasledujúce udalosti boli identifikované ako nežiaduce reakcie. Frekvenčná skupina zahŕňa všetky hlásené nežiaduce udalosti strednej až ťažkej intenzity, bez ohľadu na individuálne posúdenie kauzality. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky v klinických štúdiách a postmarketingových sledovaniach u dospelých pacientov		
Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia**
Infekcie a nákazy	Veľmi časté Časté	Infekcie horných dýchacích ciest Infekcie dolných dýchacích ciest, kožné infekcie vrátane celulitídy, folikulitídy a furunkulózy
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, leukopénia, neutropénia, lymfadenopatia
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitivita vrátane urtikárie a angioedému

	Menej časté	Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Hypogonadizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté Menej časté	Poruchy glykémie vrátane diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, pokles hmotnosti, znížená chuť do jedla Zvýšenie hmotnosti, zvýšená chuť do jedla
Psychické poruchy	Časté Menej časté	Anxieta Abnormálne sny, znížené libido
Poruchy nervového systému	Časté Menej časté	Bolesť hlavy (vrátane migrény), neuropatia (vrátane periférnej neuropatie), závraty, nespavosť Cerebrovaskulárna príhoda, kŕče, poruchy chuti, strata chuti, tras
Poruchy oka	Menej časté	Porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinnitus, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Ateroskleróza, ako je infarkt myokardu, atrioventrikulárna blokáda, nedostatočnosť trojcípej chlopne
Poruchy ciev	Časté Menej časté	Hypertenzia Hlboká žilová trombóza
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Menej časté	Hnačka, nevoľnosť Pankreatitída[1], vracanie, gastroezofageálna refluxná choroba, gastroenteritída a kolitída, bolesť brucha (hornej aj dolnej časti), abdominálna distenzia, dyspepsia, hemoroidy, flatulencia Gastrointestinálna hemorágia vrátane gastrointestinálneho vredu, duodenitída, gastritída a rektálna hemorágia, stomatitída a ulcerácie v ústach, fekálna inkontinencia, zápcha, sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté Menej časté	Hepatitída vrátane zvýšenia AST, ALT a GMT Žltačka, steatóza pečene, hepatomegália, cholangitída, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Menej časté Zriedkavé	Vyrážka vrátane makulopapulárnej vyrážky, dermatitída/exantém vrátane ekzému a seboroickej dermatitídy, nočné potenie, svrbenie Alopécia, kapilaritída, vaskulitída Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté Menej časté	Myalgia, muskuloskeletálna bolesť vrátane artralgie a bolesti chrbta, poruchy svalov, ako sú slabosť a spazmy Rabdomyolýza, osteonekróza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté Neznáme	Zníženie klírensu kreatinínu, nefritída, hematúria Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Erektilná dysfunkcia, poruchy menštruácie - amenorea, menorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava vrátane asténie

[1]Pozri časť 4.4: Pankreatitída a Lipidy

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

Cushingov syndróm bol hlásený u pacientov, užívajúcich ritonavir a inhalačný alebo intranazálny flutikazónpropionát; môže sa tiež vyskytnúť pri užívaní iných kortikosteroidov, metabolizovaných pomocou P450 3A, napr. budezonidu (pozri časť 4.4 a 4.5).

Pri používaní inhibítorov proteáz, najmä v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy, bolo hlásené zvýšenie kreatínfosfokinázy (CPK), myalgia, myozitída a zriedkavo rabdomyolýza.

Metabolické parametre
Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapii (CART). Ich frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

d. Pediatrická populácia

U 2-ročných a starších detí je bezpečnostný profil podobný ako u dospelých (pozri tabuľku v časti b).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V súčasnosti existujú len obmedzené skúsenosti s akútnym predávkovaním Kaletry u ľudí.

Nežiaduce klinické prejavy, pozorované u psov boli salivácia, vracanie a hnačka/abnormálna stolica. Znaky toxicity pozorované u myší, potkanov alebo psov zahŕňali zníženú aktivitu, ataxiu, emaciáciu, dehydratáciu a tremor.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní Kaletrou. Liečba predávkovania Kaletrou zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane monitorovania základných životných funkcií a sledovania klinického stavu pacienta. Ak je to potrebné, je možné na odstránenie neabsorbovanej látky vyvolať vracanie alebo vykonať gastrickú laváž. Na odstránenie neabsorbovaného liečiva sa môže podať živočíšne uhlie. Vzhľadom na to, že Kaletra sa pevne viaže na bielkoviny, je málo pravdepodobné, že by sa dialýzou odstránilo signifikantné množstvo liečiva.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie, ATC kód: J05AR10

Mechanizmus účinku
Antivírusový účinok Kaletry je vyvolaný lopinavirom. Lopinavir je inhibítor HIV-1 a HIV-2 proteáz. Inhibícia HIV proteázy zabraňuje štiepeniu *gag-pol* polyproteínu, čo vedie k produkcii nezrelých, neinfekčných vírusov.

Účinky na elektrokardiogram
QTcF interval bol hodnotený 10 meraniami počas 12 hodín na 3. deň v randomizovanej, placebom a liečivom (moxifloxacín 400 mg raz denne) kontrolovanej prekríženej štúdií u 39 zdravých dospelých jedincov. Maximálne priemerné (95 % horný limit spoľahlivosti) rozdiely QTcF v porovnaní s placebom boli 3,6 (6,3) pri dávke 400/100 mg LPV/r dvakrát denne a 13,1 (15,8) pri dávke 800/200 mg dvakrát denne, ktorá je vyššia ako terapeutická dávka. Indukované predĺženie QRS intervalu zo 6 ms na 9,5 ms vysokými dávkami lopinaviru/ritonaviru (800/200 mg dvakrát denne) prispieva k predĺženiu QT. Tieto dva režimy mali na 3. deň za následok expozície, ktoré boli približne 1,5 a 3-násobne vyššie ako expozície v rovnovážnom stave pri odporúčaných dávkach LPV/r raz denne alebo dvakrát denne. Žiadny jedinec nemal predĺženie QTcF o $\geq$ 60 ms oproti počiatočnému stavu alebo QTcF interval prevyšujúci potenciálne klinicky relevantnú prahovú hodnotu 500 ms.

U jedincov, ktorí dostávali lopinavir/ritonavir, bolo v tej istej štúdii na 3. deň pozorované aj mierne predĺženie PR intervalu. Priemerné zmeny oproti počiatočnému stavu PR intervalu boli v rozsahu od 11,6 ms do 24,4 ms v intervale 12 hodín po podaní dávky. Maximálny PR interval bol 286 ms a nezistila sa žiadna srdcová blokáda II. alebo III. stupňa (pozri časť 4.4).

Antivírusová aktivita in vitro
Antivírusová aktivita lopinaviru in *vitro* proti laboratórnym a klinickým HIV kmeňom bola vyhodnotená u akútne infikovaných lymfoblastických bunkových línií a lymfocytoch z periférnej krvi. V neprítomnosti ľudského séra bola priemerná IC_{50} lopinaviru proti piatim rôznym laboratórnym kmeňom HIV-1 19 nM. V neprítomnosti a v prítomnosti 50 % ľudského séra bola priemerná IC_{50} lopinaviru proti HIV-1_{IIIB} v MT4 bunkách 17 nM a 102 nM. V neprítomnosti ľudského séra bola priemerná IC_{50} lopinaviru 6,5 nM proti rôznym HIV-1 klinickým izolátom.

Rezistencia

In vitro selekcia rezistencie
V pokusoch *in vitro* boli selektované HIV-1 izoláty so zníženou citlivosťou na lopinavir. HIV-1 bol pasážovaný *in vitro* s lopinavirom samotným a s lopinavirom v kombinácii s ritonavirom v pomeroch koncentrácií, reprezentujúcich rozsah plazmatických pomerov koncentrácií pri terapii Kaletrou. Genotypová a fenotypová analýza vírusov, selektovaných pri tomto pasážovaní naznačuje, že prítomnosť ritonaviru v použitých pomeroch koncentrácií, neovplyvňuje merateľne selekciu vírusov, rezistentných na lopinavir. Celkovo, *in vitro* charakterizácia fenotypovej skríženej rezistencie medzi lopinavirom a inými inhibítormi proteáz nasvedčuje, že znížená citlivosť na lopinavir tesne korelovala

so zníženou citlivosťou na ritonavir a indinavir, ale nekorelovala tesne so zníženou citlivosťou na amprenavir, sachinavir a nelfinavir.

Analýza rezistencie u pacientov bez predchádzajúceho podávania ARV
V klinických skúšaniach s limitovaným množstvom analyzovaných izolátov nebola selekcia rezistencie na lopinavir pozorovaná u zatiaľ neliečených pacientov bez signifikantnej rezistencie na proteázový inhibítor na začiatku liečby. Detailný popis klinických skúšaní, pozri ďalej.

Analýza rezistencie u pacientov s predchádzajúcim podávaním inhibítora proteázy
Selekcia rezistencie na lopinavir u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba inhibítorom proteázy, sa skúmala analýzou pozdĺžnych izolátov u 19 subjektov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy v dvoch štúdiách fázy II a jednej štúdii fázy III, u ktorých došlo buď k neúplnej virologickej supresii alebo k obnovenej replikácii (rebound) vírusu po počiatočnej odpovedi na Kaletru a u ktorých sa prejavil nárast *in vitro* rezistencie medzi východiskovým stavom a obnovenou replikáciou (definované ako vznik nových mutácií alebo 2-násobná zmena vo fenotypovej citlivosti na lopinavir). Nárast rezistencie bol najčastejší u subjektov, ktorých východiskové izoláty mali niekoľko mutácií spojených s inhibítorom proteázy, ale < 40-násobne zníženú citlivosť na lopinavir na začiatku liečby. Najčastejšie vznikali mutácie V82A, I54V a M46I. Pozorovali sa tiež mutácie L33F, I50V a V32I v kombinácii s I47V/A. V porovnaní s izolátmi na začiatku liečby malo 19 izolátov 4,3-násobné zvýšenie IC_{50} (od 6,2- do 43-násobného, v porovnaní s divokým typom vírusu).

Genotypové koreláty zníženej fenotypovej citlivosti na lopinavir pri vírusoch, selektovaných inými inhibítormi proteáz. Bola hodnotená antivírusová aktivita lopinaviru in vitro proti 112 klinickým izolátom, získaným od pacientov, u ktorých zlyhala terapia s jedným alebo viacerými inhibítormi proteáz. Medzi týmito izolátmi boli spojené so zníženou in vitro citlivosťou na lopinavir nasledovné mutácie HIV proteázy: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V a L90M. Medián EC_{50} lopinaviru proti izolátom s 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 a 8 - 10 mutáciami vo vyššie uvedených polohách aminokyselín bol 0,8; 2,7; 13,5 a 44,0-krát vyšší ako EC_{50} proti divokému typu HIV. Všetkých 16 vírusov, ktoré vykazovali > 20-násobnú zmenu v citlivosti, mali mutácie v polohách 10, 54, 63 plus 82 a/alebo 84. Navyše obsahovali medián 3 mutácií aminokyselín v polohách 20, 24, 46, 53, 71 a 90. U pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy, ktorí dostávali Kaletru, sa okrem mutácií opísaných vyššie zaznamenali v izolátoch s obnovenou replikáciou mutácie V32I a I47A so zníženou citlivosťou na lopinavir a u pacientov liečených Kaletrou sa zaznamenali v izolátoch s obnovenou replikáciou mutácie I47A a L76V so zníženou citlivosťou na lopinavir.

Závery, týkajúce sa relevancie jednotlivých mutácií alebo mutačných vzorcov sa môžu pri získavaní dodatočných údajov ďalej meniť, pre analýzu výsledkov rezistenčných testov sa preto odporúča zoznámiť sa vždy so súčasnými interpretáciami.

Antivírusová aktivita Kaletry u pacientov, u ktorých zlyhala terapia inhibítorom proteázy
U 56 pacientov, u ktorých predtým zlyhala liečba s viacerými inhibítormi proteáz, sa študoval klinický význam zníženej in vitro citlivosti lopinaviru hodnotením virologickej odpovede na terapiu Kaletrou, s ohľadom na pôvodný vírusový genotyp a fenotyp. EC_{50} lopinaviru proti 56 pôvodným vírusovým izolátom bola 0,6 až 96-násobne vyššia ako EC_{50} proti divokému typu HIV. Po 48 týždňoch liečby Kaletrou, efavirenzom a nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy sa pozoroval výskyt plazmatickej HIV RNA ≤ 400 kópií/ml u 93 % (25/27), 73 % (11/15) a 25 % (2/8) pacientov s < 10-násobným, 10 až 40-násobným a > 40-násobným znížením citlivosti na lopinavir oproti pôvodnému stavu. Okrem toho bola pozorovaná virologická odpoveď u 91 % (21/23), 71 % (15/21) a 33 % (2/6) pacientov s 0 - 5, 6 - 7 a 8 – 10 mutáciami z vyššie uvedených mutácií v HIV proteáze, ktoré boli spojené so zníženou in vitro citlivosťou na lopinavir. Keďže títo pacienti neboli predtým vystavení účinku Kaletry alebo efavirenzu, za časť z týchto odpovedí môže byť zodpovedná antivírusová aktivita efavirenzu, najmä u pacientov s vírusom vysoko rezistentným na lopinavir. Táto štúdia neobsahovala kontrolnú skupinu pacientov, ktorí neužívali Kaletru.

<u>Skrížená rezistencia</u>

Účinok iných inhibítorov proteázy proti izolátom, ktoré vyvolali nárast rezistencie na lopinavir po podávaní Kaletry u pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy: Prítomnosť skríženej rezistencie na iné inhibítory proteázy sa analyzovala v 18 izolátoch s obnovenou replikáciou, ktoré preukázali rozvoj rezistencie na lopinavir počas 3 štúdií fázy II a jednej štúdie fázy III s Kaletrou u pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy. V porovnaní s divokým typom vírusu bolo priemerné zvýšenie IC_{50} lopinaviru v 18 východiskových izolátoch 6,9-násobné a 63-násobné v izolátoch s obnovenou replikáciou. Vo všeobecnosti sa izoláty s obnovenou replikáciou buď nezmenili (ak boli skrížene rezistentné na začiatku liečby) alebo vyvinuli významnú skríženú rezistenciu na indinavir, sachinavir a atazanavir. Zaznamenali sa mierne zníženia účinku amprenaviru s priemerným zvýšením IC_{50} od 3,7-násobného vo východiskových izolátoch do 8-násobného v izolátoch s obnovenou replikáciou. V porovnaní s divokým typom vírusu mali izoláty s nezmenenou citlivosťou na tipranavir priemerné zvýšenie IC_{50} na začiatku 1,9-násobné a izoláty s obnovenou replikáciou 1,8–násobné. Dodatočné informácie o užívaní tipranaviru vrátane genotypových prediktorov odpovede pri liečbe infekcie HIV-1 rezistentnej na lopinavir, pozri súhrn charakteristických vlastností Aptivisu.

Klinické výsledky

Účinky Kaletry (v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami) na biologické markery (plazmatické hladiny HIV RNA a počet CD4+ T-buniek) boli sledované v kontrolovaných štúdiách Kaletry, trvajúcich 48 až 360 týždňov.

Použitie u dospelých

Pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie

Štúdia M98-863 bola randomizovaná, dvojito zaslepená skúška so 653 pacientmi bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, v ktorej sa porovnávala Kaletra (400/100 mg dvakrát denne) s nelfinavirom (750 mg trikrát denne) plus stavudín a lamivudín. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ T-buniek bola 259 buniek/mm^3 (rozpätie: 2 až 949 buniek/mm^3) a priemerná východisková hodnota plazmatickej HIV-1 RNA bola 4,9 log_{10} kópií/ml (rozpätie: 2,6 až 6,8 log_{10} kópií/ml).

Tabuľka 1

Výsledky v 48. týždni: skúšanie M98-863		
	Kaletra (N=326)	**Nelfinavir (N=327)**
HIV RNA < 400 kópií/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kópií/ml*†	67 %	52 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	207	195

* intent-to-treat analýza, kde sa pacienti s chýbajúcimi hodnotami považujú za pacientov s virologickým zlyhaním

† $p < 0,001$

Stotrinásť pacientov liečených nelfinavirom a 74 pacientov liečených lopinavirom/ritonavirom malo počas liečby v týždňoch 24 až 96 viac ako 400 kópií HIV RNA/ml. Z toho sa mohli použiť na testovanie rezistencie izoláty od 96-tich pacientov liečených nelfinavirom a 51 pacientov liečených lopinavirom/ritonavirom. Rezistencia na nelfinavir, definovaná ako prítomnosť D30N alebo L90M mutácií proteázy, bola pozorovaná u 41/96 (43 %) pacientov. Rezistencia na lopinavir, definovaná ako prítomnosť akejkoľvek primárnej mutácie alebo mutácie aktívneho miesta proteázy (pozri vyššie), sa pozorovala u 0/51 (0 %) pacientov. Chýbanie rezistencie na lopinavir bolo potvrdené fenotypovými analýzami.

Štúdia M05-730 bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia porovnávajúca liečbu Kaletrou 800/200 mg raz denne spolu s tenofovirom DF a emtricitabínom a liečbu Kaletrou 400/100 mg dvakrát

denne spolu s tenofovirom DF a emtricitabínom u 664 pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Vzhľadom na farmakokinetickú interakciu medzi Kaletrou a tenofovirom (pozri časť 4.5) nemusia byť výsledky tejto štúdie striktne extrapolovateľné v prípade, že sa používa iný základný režim s Kaletrou. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali buď Kaletru 800/200 mg raz denne (n = 333) alebo Kaletru 400/100 mg dvakrát denne (n = 331). Ďalšie rozdelenie v rámci každej skupiny bolo 1:1 (tablety a mäkké kapsuly). Pacienti dostávali buď tablety alebo mäkké kapsuly počas 8 týždňov, potom bola všetkým pacientom podávaná tabletová lieková forma raz denne alebo dvakrát denne až do ukončenia štúdie. Pacienti dostávali emtricitabín 200 mg raz denne a tenofovir DF 300 mg raz denne (zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxilu). V protokole definovaná non-inferiorita dávkovania raz denne v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne bola preukázaná, ak dolná hranica 95% intervalu spoľahlivosti pre rozdiel v pomere reagujúcich subjektov (raz denne mínus dvakrát denne) vylúčila
-12 % v 48. týždni. Priemerný vek zaradených pacientov bol 39 rokov (rozpätie: 19 až 71); 75 % bolo kaukazskej rasy a 78 % bolo mužov. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ T-buniek bola 216 buniek/mm^3 (rozpätie: 20 až 775 buniek/mm^3) a priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA v plazme bola 5,0 $\log_{10}$ kópií/ml (rozpätie: 1,7 až 7,0 $\log_{10}$ kópií/ml).

Tabuľka 2

Virologická odpoveď subjektov skúšania v 48. týždni a v 96. týždni						
	48. týždeň			**96. týždeň**		
	Raz denne	**Dvakrát denne**	**Rozdiel [95 % IS]**	**Raz denne**	**Dvakrát denne**	**Rozdiel [95 % IS]**
NC = zlyhanie	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]
Pozorované hodnoty	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]
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	186	198		238	254	

Počas 96. týždňa boli k dispozícii výsledky testov genotypovej rezistencie od 25 pacientov užívajúcich liek raz denne a 26 pacientov užívajúcich liek 2-krát denne, ktorí mali nekompletnú virologickú odpoveď. V skupine pacientov, užívajúcich liek raz denne sa rezistencia na lopinavir nepozorovala u žiadneho pacienta a v skupine pacientov, užívajúcich liek 2-krát denne sa u 1 pacienta so signifikantnou rezistenciou na inhibítor proteázy na začiatku liečby pozorovala aj rezistencia na lopinavir v skúšaní.

Pretrvávajúca virologická odpoveď na Kaletru (v kombinácii s nukleozidovými/nukleotidovými inhibítormi reverznej transkriptázy) bola pozorovaná aj v malej štúdii fázy II (M97-720) počas 360 týždňov liečby. V štúdii bolo pôvodne Kaletrou liečených sto pacientov (vrátane 51 pacientov, ktorí dostávali 400/100 mg dvakrát denne a 49 pacientov, ktorí dostávali buď 200/100 mg dvakrát denne alebo 400/200 mg dvakrát denne). Všetci pacienti medzi týždňom 48 a týždňom 72 prešli do otvorenej fázy štúdie Kaletry s dávkou 400/100 mg dvakrát denne. Štúdiu prerušilo 39 pacientov (39 %) vrátane 16 (16 %) prerušení kvôli nežiaducim udalostiam, z ktorých jedno bolo spojené s úmrtím. Štúdiu

ukončilo 61 pacientov (odporúčanú dávku 400/100 mg dvakrát denne dostalo počas štúdie 35 pacientov).

Tabuľka 3

Výsledky v 360. týždni: skúšanie M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kópií/ml	61 %
HIV RNA < 50 kópií/ml	59 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	501

Počas 360 týždňov liečby bola úspešne vykonaná genotypová analýza vírusových izolátov u 19 z 28 pacientov s potvrdenou HIV RNA v počte viac ako 400 kópií/ml, pričom neboli odhalené žiadne mutácie primárneho alebo aktívneho miesta proteázy (aminokyseliny na pozíciách 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 a 90) alebo fenotypová rezistencia proteázového inhibítora.

Pacienti s predchádzajúcou antiretrovírusovou terapiou

M06-802 bola randomizovaná otvorená štúdia, v ktorej sa porovnávala bezpečnosť, znášanlivosť a antivírusová aktivita tabliet lopinaviru/ritonaviru v dávkovaní jedenkrát denne a dvakrát denne u 599 pacientov s detegovateľnou vírusovou záťažou počas užívania ich súčasnej antivírusovej liečby. Pacienti sa predtým neliečili lopinavirom/ritonavirom. Pacienti boli náhodne vybraní v pomere 1:1 na liečbu lopinavirom/ritonavirom v dávke 800/200 mg jedenkrát denne (n = 300) alebo na liečbu lopinavirom/ritonavirom v dávke 400/100 mg dvakrát denne (n = 299). Pacienti dostávali minimálne dva nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy, ktoré vybral skúšajúci. Zaradená populácia mala stredne veľkú skúsenosť s PI, pričom viac ako polovica pacientov nikdy predtým nedostávala PI a približne 80 % pacientov malo vírusový kmeň s menej ako 3 mutáciami PI. Priemerný vek zaradených pacientov bol 41 rokov (rozpätie: 21 až 73); 51 % bolo kaukazskej rasy a 66 % bolo mužov. Priemerný východiskový počet CD4+ T-buniek bol 254 buniek/mm^3 (rozpätie: 4 až 952 buniek/mm^3) a priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA v plazme bola 4,3 $\log_{10}$ kópií/ml (rozpätie: 1,7 až 6,6 $\log_{10}$ kópií/ml). Asi 85 % pacientov malo vírusovú záťaž < 100 000 kópií/ml.

Tabuľka 4

Virologická odpoveď subjektov skúšania v 48. týždni skúšania 802			
	Raz denne	**Dvakrát denne**	**Rozdiel [95 % IS]**
NC = zlyhanie	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %, 11,1 %]
Pozorované hodnoty	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %, 11,9 %]
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	135	122	

Počas 48. týždňa boli k dispozícii výsledky testov genotypovej rezistencie od 75 pacientov užívajúcich liek raz denne a 75 pacientov užívajúcich liek 2-krát denne, ktorí mali nekompletnú virologickú odpoveď. V skupine pacientov, užívajúcich liek raz denne sa u 6/75 (8 %) pacientov pozorovali novoobjavené primárne mutácie proteázových inhibítorov (kodóny 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), rovnako ako u 12/77 (16 %) pacientov zo skupiny, užívajúcej liek 2-krát denne.

Pediatrické použitie

M98-940 bola otvorená štúdia s tekutou formou Kaletry u 100 pediatrických pacientov, predtým neliečených (44 %) alebo liečených (56 %) antiretrovírusovou liečbou. Žiaden z pacientov nebol predtým liečený nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy. Pacienti boli randomizovaní do skupín s 230 mg lopinaviru/57,5 mg ritonaviru na m^2 alebo 300 mg lopinaviru/75 mg ritonaviru na m^2. Pacienti bez predchádzajúcej liečby užívali aj nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy. Pacienti s predchádzajúcou liečbou užívali nevirapín s jedným až dvomi nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy. Bola hodnotená bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetický profil oboch dávkovacích režimov po 3 týždňoch terapie u každého pacienta. Následne všetci pacienti pokračovali v liečbe s dávkou 300/75 mg na m^2. Priemerný vek pacientov bol 5 rokov (rozmedzie od 6 mesiacov do 12 rokov), z čoho malo 14 pacientov menej ako 2 roky a 6 pacientov jeden rok alebo menej. Priemerný počet CD4+ T-buniek pred začiatkom liečby bol 838 buniek/mm^3 a priemerný počet HIV-1 RNA v plazme 4,7 log_{10} kópií/ml.

Tabuľka 5

Výsledky v 48. týždni: skúšanie M98-940		
	Bez predchádzajúvej antiretrovírusovej liečby (N=44)	**S predchádzájúcou antiretrovírusovou liečbou (N=56)**
HIV RNA < 400 kópií/ml	84 %	75 %
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm^3) oproti východiskovej hodnote	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektívna, multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia, ktorá hodnotila farmakokinetický profil, účinnosť a bezpečnosť podávania tabliet lopinaviru/ritonaviru 100 mg/25 mg dávkovaných na základe telesnej hmotnosti dvakrát denne v porovnaní s podávaním jedenkrát denne ako súčasť kombinovanej antiretrovírusovej terapie (cART) u HIV-1 infikovaných detí s virologickou supresiou (n = 173). Deti mohli byť zaradené do štúdie, ak boli vo veku < 18 rokov, mali telesnú hmotnosť ≥ 15 kg, dostávali terapiu cART, ktorá zahŕňala lopinavir/ritonavir, mali < 50 kópií HIV-1 ribonukleovej kyseliny (RNA)/ml počas najmenej 24 týždňov a boli schopné prehĺtať tablety. V 48. týždni bola účinnosť a bezpečnosť dávkovania tabliet lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg dvakrát denne u detskej populácie (n = 87) v súlade so zisteniami o účinnosti a bezpečnosti v predchádzajúcich štúdiách u dospelých a pediatrických pacientoch s podávaním lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne. Percento pacientov, u ktorých sa potvrdila obnovená replikácia vírusu > 50 kópií/ml počas 48 týždňov sledovania bolo vyššie u pediatrických pacientov užívajúcich tablety lopinaviru/ritonaviru jedenkrát denne (12 %) ako u pacientov, ktorí dostávali dávku dvakrát denne (8 %, p = 0,19), najmä z dôvodu nižšieho dodržiavania liečby v skupine s liečbou jedenkrát denne. Údaje o účinnosti v prospech režimu dávkovania dvakrát denne sú potvrdené rozdielom vo farmakokinetických parametroch, ktoré sú významne v prospech režimu dvakrát denne (pozri časť 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lopinaviru, podávaného súbežne s ritonavirom, boli hodnotené u zdravých dospelých dobrovoľníkov aj u HIVinfikovaných pacientov. Neboli pozorované žiadne zásadné rozdiely medzi týmito skupinami. Lopinavir je v podstate kompletne metabolizovaný CYP3A. Ritonavir inhibuje metabolizmus lopinaviru, čím zvyšuje plazmatické hladiny lopinaviru. V rôznych štúdiách viedlo podávanie Kaletry v dávke 400/100 mg dvakrát denne k priemernej rovnovážnej plazmatickej koncentrácii lopinaviru 15 až 20-násobne vyššej, ako bola koncentrácia ritonaviru u HIV infikovaných pacientov. Plazmatické hladiny ritonaviru predstavovali menej ako 7 % hladín, ktoré sa dosiahli pri dávke ritonaviru 600 mg dvakrát denne. Antivírusová EC_{50} lopinaviru *in vitro* je približne 10-násobne nižšia ako EC_{50} ritonaviru. Antivírusový účinok Kaletry je teda spôsobený lopinavirom.

Absorpcia
Viacnásobné podávanie 400/100 mg Kaletry dvakrát denne počas 2 týždňov bez obmedzenia jedla viedlo k priemernej maximálnej plazmatickej koncentrácii (C_{max}) lopinaviru ± SD 12,3 ± 5,4 µg/ml, ktorá sa dosahovala približne 4 hodiny po podaní. Priemerná minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave pred prvou rannou dávkou bola 8,1 ± 5,7 µg/ml. Priemerná AUC lopinaviru pri 12-hodinovom dávkovacom intervale bola 113,2 ± 60,5 µg•h/ml. Absolútna biologická dostupnosť lopinaviru v kombinovanom prípravku s ritonavirom u ľudí nebola stanovená.

Účinky potravy na perorálnu absorpciu
Podanie jednorazovej dávky 400/100 mg tabliet Kaletry po jedle (s vysokým obsahom tuku, 872 kcal, z toho 56 % tuk) v porovnaní s podaním nalačno sa nespájal so signifikantnými zmenami v C_{max} a AUC_{inf}. Preto sa tablety Kaletry môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Ukázalo sa, že bez ohľadu na stav príjmu potravy majú tablety Kaletry v porovnaní s mäkkými kapsulami Kaletry menšiu farmakokinetickú variabilitu.

Distribúcia
V rovnovážnom stave je väzba lopinaviru na sérové proteíny približne 98 - 99 %. Lopinavir sa viaže na alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG) aj na albumín, avšak má vyššiu afinitu pre AAG. V rovnovážnom stave zostáva väzba lopinaviru na proteíny konštantná v sledovanom rozsahu koncentrácií po podaní 400/100 mg Kaletry dvakrát denne a je podobná u zdravých dobrovoľníkov aj HIV-pozitívnych pacientov.

Biotransformácia
Pokusy *in vitro* s ľudskými hepatálnymi mikrozómami naznačujú, že lopinavir je primárne metabolizovaný oxidatívnou cestou. Lopinavir je extenzívne metabolizovaný hepatálnym cytochrómovým systémom P450, takmer výlučne izoenzýmom CYP3A. Ritonavir je silným inhibítorom CYP3A, čím inhibuje metabolizmus lopinaviru a vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám lopinaviru. V štúdii s ^{14}C-lopinavirom u ľudí sa ukázalo, že 89 % plazmatickej rádioaktivity po jednorazovej 400/100 mg dávke Kaletry tvorí materské liečivo. U ľudí bolo identifikovaných minimálne 13 oxidatívnych metabolitov lopinaviru. Epimerický pár 4-oxo a 4-hydroxymetabolitu je hlavným metabolitom s antivírusovou aktivitou, ale predstavuje len nepatrné množstvo z celkovej plazmatickej rádioaktivity. Bolo dokázané, že ritonavir indukuje metabolické enzýmy, čo vedie k indukcii jeho vlastného metabolizmu a pravdepodobne aj k indukcii metabolizmu lopinaviru. Koncentrácie lopinaviru pred podaním ďalšej dávky klesajú počas viacnásobného podávania a stabilizujú sa približne po 10 dňoch až 2 týždňov.

Eliminácia
Po 400/100 mg dávke ^{14}C-lopinaviru/ritonaviru sa dostane približne 10,4 ± 2,3 % podanej dávky ^{14}C-lopinaviru do moču a 82,6 ± 2,5 % do stolice. Nezmenený lopinavir sa dostane v množstve približne 2,2 % podanej dávky do moču a 19,8 % do stolice. Po viacnásobnej dávke je menej ako 3 % dávky lopinaviru vylučovanej močom v nezmenenej forme. Účinný polčas (pomer maximálnej a minimálnej hladiny) lopinaviru pri 12-hodinovom dávkovacom intervale je priemerne 5-6 hodín a zdanlivý perorálny klírens (CL/F) lopinaviru je 6 až 7 l/h.

Dávkovanie raz denne: Hodnotila sa farmakokinetika Kaletry podávanej raz denne HIV-infikovaným subjektom bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Kaletra 800/200 mg sa podávala v kombinácii s emtricitabínom 200 mg a tenofovirom DF 300 mg v dávkovacom režime raz denne. Pri viacnásobnom podaní 800/200 mg Kaletry raz denne počas 2 týždňov bez obmedzenia jedla (n = 16) bola priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) lopinaviru ± SD 14,8 ± 3,5 µg/ml, ktorá sa dosahovala približne 6 hodín po podaní. Priemerná minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave pred podaním rannej dávky bola 5,5 ± 5,4 µg/ml. AUC lopinaviru pri 24-hodinovom dávkovacom intervale bola v priemere 206,5 ± 89,7 µg•h/ml.

V porovnaní s dávkovacím režimom dvakrát denne je podávanie raz denne spojené s redukciou hodnôt C_{min}/C_{trough} približne o 50 %.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti
Existujú len obmedzené farmakokinetické údaje u detí mladších ako 2 roky. Farmakokinetika Kaletry 100/25 mg tablety podávanej dvakrát denne v dávkach založených na telesnej hmotnosti bez nevirapínu bola študovaná celkovo u 53 pediatrických pacientov. Priemerná AUC lopinaviru v rovnovážnom stave bola 112,5 ± 37,1 µg•h/ml, C_{max} 12,4 ± 3,5 µg/ml a C_{12} 5,71 ± 2,99 µg/ml. Pri dávkach dvakrát denne založených na telesnej hmotnosti bez nevirapínu sa dosiahli plazmatické koncentrácie podobné ako u dospelých pacientov, ktorí dostávali 400/100 mg dvakrát denne bez neviparínu.

Pohlavie, rasa a vek
Farmakokinetika Kaletry nebola študovaná u starších ľudí. U dospelých pacientov neboli pozorované žiadne rozdiely vo farmakokinetike vo vzťahu k veku a pohlaviu. Nezistili sa farmakokinetické rozdiely v závislosti od rasy.

Gravidita a popôrodné obdobie
V otvorenej farmakokinetickej štúdii dostávalo 12 HIV-infikovaných gravidných žien, ktoré boli na začiatku štúdie v menej ako 20. týždni gravidity a boli na antiretrovírusovej liečbe, dávku lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (dve tablety 200/50 mg) až do 30. týždňa gravidity. Od 30. týždňa gravidity sa dávka zvýšila na 500/125 mg (dve tablety 200/50 mg a jedna tableta 100/25 mg) dvakrát denne až do 2. týždňa po pôrode. Plazmatické koncentrácie lopinaviru boli merané počas štyroch 12-hodinových časových úsekov, a to v priebehu druhého trimestra (20. – 24. týždeň gravidity), v treťom trimestri pred zvýšením dávky (30. týždeň gravidity), v treťom trimestri po zvýšení dávky (32. týždeň gravidity) a v 8. týždni po pôrode. Zvýšenie dávky neviedlo k signifikantnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií lopinaviru.

V ďalšej otvorenej farmakokinetickej štúdii dostávalo 19 HIV-infikovaných gravidných žien dávku lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne ako súčasť kombinovanej antiretrovírusovej liečby počas gravidity od doby pred počatím. Séria krvných vzoriek bola odobratá pred podaním dávky a v intervaloch v priebehu 12 hodín v 2. a 3. trimestri, pri pôrode, a 4 - 6 týždňov po pôrode (u žien, ktoré pokračovali v liečbe po pôrode) na farmakokinetickú analýzu hladín celkového a voľného lopinaviru.

Farmakokinetické údaje u HIV-1 infikovaných gravidných žien, užívajúcich tablety lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne sú uvedené v tabuľke 6 (pozri časť 4.2).

Tabuľka 6

Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre lopinaviru v rovnovážnom stave u HIV-infikovaných gravidných žien			
Pharmakokinetický parameter	**2. trimester n = 17***	**3. trimester n = 23**	**Popôrodné obdobie 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)
$C_{pred\ podaním\ dávky}$ µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 pre C_{max} ** n = 16 pre $C_{pred\ podaním\ dávky}$			

Renálna insuficiencia
Farmakokinetika Kaletry nebola študovaná u pacientov s renálnou insuficienciou, avšak keďže renálny klírens lopinaviru je nepatrný, zníženie celkového klírensu u pacientov s renálnou insuficienciou sa neočakáva.

Hepatálna insuficiencia
Farmakokinetické parametre lopinaviru v rovnovážnom stave u HIV-infikovaných pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli porovnávané s parametrami zistenými u HIV-infikovaných pacientov s normálnou funkciou pečene, v štúdii s viacnásobnými dávkami lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne. Bol pozorovaný približne 30 % nárast v celkových koncentráciách lopinaviru, nepredpokladá sa však, že je klinicky významný (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u hlodavcov a psov identifikovali ako cieľové orgány pečeň, obličky, štítnu žľazu, slezinu a cirkulujúce erytrocyty. Pečeňové zmeny poukazujú na bunkový opuch s fokálnou degeneráciou. Zatiaľ čo expozícia, vyvolávajúca tieto zmeny, bola porovnateľná alebo nižšia než klinická expozícia u ľudí, dávkovanie u zvierat bolo viac ako šesťkrát väčšie než sú odporúčané klinické dávky. U myší bola preukázaná mierna tubulárna degenerácia obličiek pri minimálne dvojnásobnej expozícii ako je odporúčaná u ľudí; u potkanov a psov neboli obličky ovplyvnené. Znížená hladina sérového tyroxínu viedla k zvýšenému uvoľňovaniu TSH s následnou folikulárnou bunkovou hypertrofiou v štítnej žľaze potkanov. Tieto zmeny boli reverzibilné po ukončení podávania liečiva a neboli prítomné u myší a psov. Coombs negatívna anizocytóza a poikilocytóza boli pozorované u potkanov, nie však u myší alebo u psov. Zväčšenie sleziny s histiocytózou bolo pozorované u potkanov, nie však u ostatných druhov. Zvýšenie sérového cholesterolu bolo zistené u hlodavcov, ale nie u psov, zatiaľ čo triglyceridy boli zvýšené iba u myší.

Počas štúdií in vitro boli inhibované klonované ľudské srdcové draslíkové kanály (HERG) 30 % pri najvyšších testovaných koncentráciách lopinaviru/ritonaviru, ktoré zodpovedali expozícii 7-násobku celkovej a 15-násobku maximálnych plazmatických koncentrácií lopinaviru, dosiahnutých u ľudí pri maximálnych odporúčaných terapeutických dávkach. Pre porovnanie podobné koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nespôsobovali oneskorenie repolarizácie v srdcových Purkyňových vláknach psa. Nižšie koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nespôsobovali významnú blokádu draslíkového vstupu (HERG). Štúdie tkanivovej distribúcie, vykonané na potkanoch, nesvedčia o významnej retencii liečiva v srdci; 72-hodinová AUC v srdci bola približne 50 % nameranej plazmatickej AUC. Preto je opodstatnené sa domnievať, že hladiny lopinaviru v srdci nebudú signifikantne vyššie ako plazmatické hladiny.

U psov boli na elektrokardiograme pozorované prominujúce vlny U spolu s predĺženým intervalom PR a bradykardiou. Predpokladá sa, že tieto účinky boli spôsobené elektrolytovou nerovnováhou.

Klinický význam týchto predklinických údajov nie je známy, avšak potenciálne účinky tohto lieku na srdce u ľudí nie je možné vylúčiť (pozri aj časti 4.4 a 4.8).

U potkanov bola pri podávaní dávok toxických pre matku pozorovaná embryotoxicita (potraty, znížená životnosť plodov, znížená telesná hmotnosť plodov, zvýšená frekvencia odchýlok kostry) a toxicita pri postnatálnom vývoji (znížené prežívanie mláďat). Systémová expozícia lopinaviru/ritonaviru v dávkach toxických pre matku a vývoj plodu bola nižšia než zamýšľaná terapeutická expozícia u ľudí.

Dlhodobé štúdie, sledujúce karcinogenitu lopinaviru/ritonaviru u myší ukázali negenotoxickú mitogénnu indukciu pečeňových tumorov. Toto riziko je všeobecne považované za málo významné pre ľudí.

Pri štúdiách na karcinogenitu u potkanov sa nevyskytli žiadne tumorogénne nálezy. V súbore testov *in vitro* a *in vivo* vrátane Amesovho testu bakteriálnej reverznej mutácie, testu myšieho lymfómu, myšieho mikrojadrového testu a testu chromozomálnych aberácií ľudských lymfocytov nebolo zistené, že by lopinavir/ritonavir bol mutagénny alebo klastogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tableta obsahuje:
kopovidón
sorbitánlaurát
koloidný oxid kremičitý bezvodý
nátriumstearylfumarát

Filmový obal:
polyvinylalkohol
oxid titaničitý
mastenec
makrogol 3350 (polyetylénglykol 3350)
červený oxid železitý E172

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) uzavreté propylénovými uzávermi.
Fľaša obsahuje 60 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/172/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. marec 2001
Dátum posledného predĺženia: 20. marec 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Kaletra perorálny roztok:
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Holandsko
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety a Kaletra 100 mg/25 mg filmom obalené tablety:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety
Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Írsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA ALEBO POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Perorálny roztok – Škatuľka obsahujúca 300 ml (5 fliaš x 60 ml) perorálneho roztoku

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml perorálny roztok
(lopinavir + ritonavir)
Pre dospelých a deti s hmotnosťou väčšou ako 15 kg.

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 80 mg lopinaviru a 20 mg ritonaviru .

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje: etanol, tekutý hydrolyzovaný kukuričný škrob, propylénglykol, glycerol, hydrogenricínomakrogol, draslík (ako sodnú soľ acesulfámu).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

300 ml (5 fliaš x 60 ml) perorálneho roztoku s piatimi **5 ml** perorálnymi dávkovacími striekačkami.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Pre objemy väčšie ako 2 ml.
Na prípravu dávky použite 5 ml perorálnu dávkovaciu striekačku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/01/172/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Perorálny roztok – škatuľka obsahujúca 120 ml (2 fľaše x 60 ml) perorálneho roztoku

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml perorálny roztok
(lopinavir + ritonavir)
Pre deti vo veku 2 týždne alebo staršie a s hmotnosťou do 15 kg

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 80 mg lopinaviru a 20 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje: etanol, tekutý hydrolyzovaný kukuričný škrob, propylénglykol, glycerol, hydrogenricínomakrogol, draslík (ako sodnú soľ acesulfámu).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 ml (2 fľaše x 60 ml) perorálneho roztoku s dvoma **2 ml** perorálnymi dávkovacími striekačkami**.**

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Pre objemy do 2 ml.
Na prípravu dávky použite 2 ml perorálnu dávkovaciu striekačku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/01/172/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Perorálny roztok – štítok na fľaši

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml perorálny roztok
(lopinavir + ritonavir)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 80 mg lopinaviru a 20 mg ritonaviru .

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje: etanol (42 % V/V, pozri písomnú informáciu pre používateľa), tekutý hydrolyzovaný kukuričný škrob, propylénglykol, glycerol, hydrogenricínomakrogol, draslík (ako sodnú soľ acesulfámu).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 ml perorálneho roztoku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Dôležité otvoriť
Uistite sa, že máte správnu dávkovaciu injekčnú striekačku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Uchovávanie počas používania: ak sa uchováva mimo chladničky, uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a akýkoľvek nepoužitý obsah po 42 dňoch (6 týždňoch) vyhoďte. Odporúča sa poznačiť si na obal dátum začiatku skladovania lieku mimo chladničky.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (logo)

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

200 mg/50 mg tablety – škatuľka obsahujúca 1 fľašu

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety
lopinavir/ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/01/172/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kaletra 200 mg/50 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

200 mg/50 mg tablety – škatuľka s multibalením obsahujúca 360 (3 fľaše po 120) filmom obalených tabliet - vrátane "blue boxu"

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety
lopinavir/ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 360 (3 fľaše po120) filmom obalených tabliet
Balenie na 3 mesiace

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/01/172/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kaletra 200 mg/50 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

200 mg/50 mg tablety – štítok na fľaši

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety
lopinavir/ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obal multibalenia obsahujúceho 120 (3 balenia po 40 filmom obalených tabliet 200 mg/50 mg) filmom obalených tabliet – vrátane "blue boxu"
Škatuľka blistrového balenia obsahujúca 120 filmom obalených tabliet 200 mg/50 mg

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety
lopinavir/ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 120 (3 balenia po 40) filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/172/005 - multibalenie: 120 (3 balenia po 40) filmom obalených tabliet
EU/1/01/172/008 - škatuľka so 120 filmom obalenými tabletami

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kaletra 200 mg/50 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATUĽKE

Vnútorná škatuľka multibalenia po 120 (3 balenia po 40) 200 mg/50 mg filmom obalených tabliet – bez "blue boxu"

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety
lopinavir/ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

40 filmom obalených tabliet. Súčasť veľkého balenia, nemôže sa vydávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/172/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kaletra 200 mg/50 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

200 mg/50 mg tabtely – Blister s 8 filmom obalenými tabletami alebo blister s 12 filmom obalenými tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

100 mg/25 mg tablety - Škatuľka s 1 fľašou

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra 100 mg/25 mg filmom obalené tablety
lopinavir/ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lopinaviru spolu s 25 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/172/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kaletra 100 mg/25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

100 mg/25 mg tablety – štítok na fľaši

1. NÁZOV LIEKU

Kaletra 100 mg/25 mg filmom obalené tablety
lopinavir/ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lopinaviru spolu s 25 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/172/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml perorálny roztok
(lopinavir + ritonavir)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje informácie dôležité pre vás a vaše dieťa.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kaletra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Kaletru
3. Ako užívať Kaletru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kaletru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kaletra a na čo sa používa

- Váš lekár vám predpísal Kaletru na zlepšenie kontroly vašej infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). Kaletra to robí spomalením šírenia infekcie vo vašom tele.
- Kaletra nevylieči infekciu HIV alebo AIDS.
- Kaletru užívajú deti vo veku 14 dní a staršie, dospievajúci a dospelí, ktorí sú infikovaní vírusom HIV, ktorý spôsobuje AIDS.
- Kaletra obsahuje liečivá lopinavir a ritonavir. Kaletra je antiretrovírusový liek. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteázy.
- Kaletra sa predpisuje na použitie v kombinácii s inými protivírusovými liekmi. Váš lekár preberie s vami liečbu a určí, ktoré lieky sú pre vás najvhodnejšie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Kaletru

Neužívajte Kaletru
- ak ste alergický na lopinavir, ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Kaletry (uvedených v časti 6);
- ak máte ťažké poškodenie pečene.

Neužívajte Kaletru so žiadnym z nasledujúcich liekov:
- astemizol alebo terfenadín (zvyčajne používané na liečbu alergických príznakov – tieto lieky sú dostupné aj bez lekárskeho predpisu);
- perorálny midazolam (užitý ústami), triazolam (používané na uvoľnenie úzkosti a/alebo liečbu porúch spánku);
- pimozid (používaný na liečbu schizofrénie);
- kvetiapín (používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a vážnej depresie);
- lurasidón (používaný na liečbu depresie);
- ranolazín (používaný na liečbu chronickej bolesti na hrudníku [angína pektoris]);
- cisaprid (používaný pri niektorých žalúdočných problémoch);

- ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, metylergonovín (používané na liečbu bolesti hlavy);
- amiodarón, dronedarón (používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu);
- lovastatín, simvastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi);
- lomitapid (používaný na zníženie cholesterolu v krvi);
- alfuzosín (používaný u mužov na liečbu príznakov zväčšenej prostaty (benígnej hyperplázie prostaty (BHP)) ;
- kyselina fusidová (používaná na liečbu kožných infekcií spôsobených stafylokokmi, akými sú napr. impetigo a infekčná dermatitída. Kyselina fusidová používaná na liečbu dlhotrvajúcich infekcií kostí a kĺbov sa musí podávať pod dohľadom lekára (pozri časť **"Iné lieky a Kaletra"**).
- kolchicín (používaný na liečbu dny), ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri časť **Iné lieky a Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (používaný na liečbu chronickej hepatitídy C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho (používaný na liečbu chronickej hepatitídy C [HCV]);
- neratinib (používaný na liečbu rakoviny prsníka);
- avanafil alebo vardenafil (používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie);
- sildenafil používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne). Sildenafil používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie (poruchy erekcie) sa môže užívať pod dohľadom lekára (pozri časť **Iné lieky a Kaletra**).
- prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum).*

Prečítajte si zoznam liekov nižšie v časti "Iné lieky a Kaletra", kde nájdete informácie o niektorých ďalších liekoch, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť.

Ak v súčasnosti užívate niektorý z týchto liekov, poraďte sa so svojím lekárom o nevyhnutných zmenách buď v liečbe vašich ďalších ochorení alebo vo vašej antiretrovírusovej liečbe.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Kaletru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Dôležité informácie

- Aj u ľudí užívajúcich Kaletru sa môžu rozvinúť infekcie alebo iné choroby súvisiace s ochorením HIV a AIDS. Je preto dôležité, aby ste počas užívania Kaletry zostali pod dohľadom svojho lekára.

Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte/ste mali

- **Hemofíliu** (dedičná krvácavosť) typu A a B, pretože Kaletra môže zvýšiť riziko krvácania.
- **Diabetes** (cukrovka), pretože u pacientov užívajúcich Kaletru bolo hlásené zvýšenie cukrov v krvi.
- **Problémy s pečeňou** v minulosti, pretože pacienti s ochorením pečene v minulosti vrátane chronickej hepatitídy (zápal pečene) B alebo C majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov súvisiacich s pečeňou.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytnú

- Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, ťažkosti s dýchaním a závažná slabosť svalov nôh a rúk, pretože tieto príznaky môžu znamenať zvýšené koncentrácie kyseliny mliečnej.
- Smäd, časté močenie, rozmazané videnie alebo zníženie telesnej hmotnosti, pretože to môže znamenať zvýšené koncentrácie cukru v krvi.

- Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, pretože tieto príznaky môžu naznačovať zvýšenia koncentrácií triacylglycerolov (tuky v krvi), čo sa považuje za rizikový faktor pankreatitídy (zápal pankreasu).
- U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou a oportúnnou infekciou (infekciou, ktorá sa vyskytuje u ľudí so zníženou imunitou) v anamnéze sa v krátkom čase po začatí anti-HIV liečby môžu objaviť znaky a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez zjavných príznakov.
- Okrem oportúnnych infekcií sa môžu po začatí liečby liekmi na liečbu vašej HIV infekcie objaviť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý nastane, keď imunitný systém napadne zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy môžu nastať mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť, ktorá začína v rukách a nohách a šíri sa smerom k trupu tela, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivita, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára, aby nasadil potrebnú liečbu.
- **Stuhnutosť kĺbov, chronické (pretrvávajúce) a akútne (náhle) bolesti** (najmä bedrového, kolenného a ramenného kĺbu) a ťažkosti pri pohybe, pretože u niektorých pacientov užívajúcich tieto lieky sa môže vyskytnúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené stratou krvného zásobenia kosti). Dĺžka kombinovanej protiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunosupresia (zníženie aktivity imunitného systému), vyšší index telesnej hmotnosti môžu byť, mehdzi iným, niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tejto choroby.
- **Svalová bolesť**, citlivosť alebo slabosť, najmä v kombinácii s týmito liekmi. V zriedkavých prípadoch boli tieto svalové poruchy závažné.
- Symptómy ako točenie hlavy, závrat, mdloba alebo pocit nezvyčajného tlkotu srdca. Kaletra môže zapríčiniť zmeny v srdcovom rytme a elektrickej aktivite vášho srdca. Tieto zmeny sa možno budú dať pozorovať na EKG (elektrokardiogram).

Iné lieky a Kaletra

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- antibiotiká (napr. rifabutín, rifampicín, klaritromycín);
- lieky proti rakovine (napr. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib a tiež vinkristín a vinblastín);
- antikoagulanciá - lieky proti zrážaniu krvi (napr. dabigatran-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, vorapaxar a warfarín);
- antidepresíva (napr. trazodón, bupropión);
- lieky na epilepsiu (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, lamotrigín a valproát);
- lieky proti plesňovým infekciám (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- lieky proti dne (napr. kolchicín). Kaletru s kolchicínom nesmiete užívať, ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri tiež vyššie "**Neužívajte Kaletru**").
- liek proti tuberkulóze (bedachilín, delamanid);
- protivírusové lieky používané na liečbu chronickej infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C (HCV) u dospelých (napr. glekaprevir/pibrentasvir, simeprevir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- lieky na erektilnú dysfunkciu (napr. sildenafil a tadalafil);
- kyselina fusidová používaná na liečbu dlhotrvajúcich infekcií kostí a kĺbov (napr. osteomyelitídy);
- lieky na srdce vrátane:
  - digoxínu;
  - blokátorov kalciového kanála (napr. felodipín, nifedipín, nikardipín);
  - liekov používaných na úpravu srdcového rytmu (napr. bepridil, systémový lidokaín, chinidín);

- antagonista HIV CCR5 (liek na blokovanie receptoru CCR5, ktorý využíva vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) na vstup do krvných buniek) (napr. maravirok);
- inhibítor HIV-1 integrázy (liek brániaci činnosti enzýmu integráza, ktorý napomáha rozmnožovaniu HIV) (napr. raltegravir);
- lieky používané na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (napr. fostamatinib);
- levotyroxín (používaný na liečbu problémov štítnej žľazy);
- lieky používané na znižovanie cholesterolu v krvi (napr. atorvastatín, lovastatín, rosuvastatín alebo simvastatín);
- lieky používané na liečbu astmy a ďalších pľúcnych ochorení, ako je napr. chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) (napr. salmeterol);
- lieky používané na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne) (napr. bosentan, riociguát, sildenafil, tadalafil);
- lieky ovplyvňujúce imunitný systém (napr. cyklosporín, sirolimus (rapamycín), takrolimus);
- lieky proti bolesti (napr. fentanyl);
- lieky používané na odvykanie od fajčenia (napr. bupropión);
- lieky podobné morfínu (napr. metadón);
- perorálna antikoncepcia (tabletky) alebo antikoncepčná náplasť na zábranenie otehotnenia (pozri nižšie časť s názvom **Antikoncepcia**);
- inhibítory proteázy (napr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir);
- sedatíva (upokojujúce lieky) (napr. midazolam podaný injekčne);
- steroidy (napr. budezonid, dexametazón, flutikazónpropionát, etinylestradiol, triamcinolón);
- lieky, ktoré vyvolávajú reakciu pri konzumácii alkoholu (napr. disulfiram).

Prečítajte si zoznam liekov vyššie v časti "Neužívajte Kaletru so žiadnym z nasledujúcich liekov", kde sú uvedené informácie o liekoch, ktoré s Kaletrou nesmiete užívať.

Ak vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lieky na erektilnú dysfunkciu (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Neužívajte Kaletru,** ak práve užívate avanafil alebo vardenafil.
- Kaletru nesmiete užívať spolu so sildenafilom, predpísaným na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne) (pozri tiež vyššie časť **Neužívajte Kaletru**).
- Ak užívate sildenafil alebo tadalafil spolu s Kaletrou, môžete mať zvýšené riziko vedľajších účinkov, ako sú nízky krvný tlak, strata vedomia, zmeny videnia a erekcia penisu trvajúca viac ako 4 hodiny. Ak erekcia trvá dlhšie ako 4 hodiny, **okamžite** vyhľadajte lekársku pomoc, aby sa zabránilo trvalému poškodeniu vášho penisu. Váš lekár vám môže vysvetliť tieto príznaky.

Antikoncepcia

- Ak na zabránenie otehotnenia práve užívate perorálnu antikoncepciu (tabletky) alebo antikoncepčnú náplasť, používajte aj ďalší alebo iný typ antikoncepcie (napr. kondóm), pretože Kaletra môže znižovať účinnosť perorálnej antikoncepcie alebo antikoncepcie v náplasti.

Tehotenstvo a dojčenie

- Povedzte **ihneď** svojmu lekárovi, ak máte v úmysle otehotnieť, ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.
- Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom.
- Ak ste tehotná alebo dojčíte, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje polypropylénglykol a alkohol.
- Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV nedojčili svoje deti, pretože existuje možnosť infekcie dieťaťa HIV materským mliekom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kaletra nebola špeciálne testovaná na jej možné účinky na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Neveďte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky (napr. nevoľnosť), ktoré ovplyvnia vašu schopnosť vykonávať tieto činnosti bezpečne. Namiesto toho kontaktujte svojho lekára.

Kaletra obsahuje alkohol 42 % obj. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže mať negatívny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje a môže negatívne ovplyvniť váš úsudok a reakčné časy.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Kaletry

Kaletra obsahuje alkohol 42 % obj. a 15% hmotnostnoobjemových propylénglykolu. Každý 1 ml Kaletry perorálny roztok obsahuje 356,3 mg alkoholu a 152,7 mg propylénglykolu. Alkohol a propylénglykol sú potenciálne škodlivé pre ľudí s ochorením pečene, ochorením obličiek, alkoholizmom, epilepsiou, poranením alebo ochorením mozgu, ako aj pre tehotné ženy a deti. Môžu ovplyvniť alebo zvýšiť účinok iných liekov.

Pri odporúčanej dávke (dávkach) tohto lieku pre dospelých je odhadovaná koncentrácia alkoholu vo vašej krvi v tele približne 0,002 až 0,01 g/dl. Je to podobná koncentrácia ako keď dospelý človek vypije 4 až 22 ml piva alebo 1 až 4 ml vína.

Aj iné lieky môžu obsahovať alkohol a alkohol sa môže konzumovať v potrave a v nápojoch. Kombinované účinky môžu zvýšiť hladiny alkoholu v krvi a zosilniť vedľajšie účinky alkoholu.

Tento liek obsahuje do 0,8 g fruktózy v jednej dávke, ak sa dodržiavajú odporučené dávkovania. Nie je vhodný pri vrodenej intolerancii fruktózy. Vzhľadom na možnú prítomnosť neodhalenej fruktózovej intolerancie sa tento liek môže podávať malým aj väčším deťom len po konzultácii s lekárom.

Kaletra obsahuje glycerol, ktorý je vo vysokých dávkach škodlivý. Môže spôsobovať bolesť hlavy, podráždenie žalúdka a hnačku.

Kaletra obsahuje hydrogenricínomakrogol, ktorý vo vysokých dávkach môže spôsobovať nevoľnosť, vracanie, koliku a závažné hnačky. V prípade črevnej nepriechodnosti sa preto nemá podávať.

Kaletra obsahuje draslík ako draselnú soľ acesulfámu, ktorá môže byť škodlivá osobám s diétou s nízkym obsahom draslíka. Vysoký obsah draslíka v krvi môže vyvolať podráždenie žalúdka a hnačku.

Kaletra obsahuje sodík ako sodnú soľ sacharínu, chlorid sodný a trinátriumcitrát, čo môže byť škodlivé pre osoby s diétou s nízkym obsahom sodíka.

Kaletra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Kaletru

Kaletra sa odporúča na použitie u dospelých a u detí vo veku 14 dní a starších, ktorí sú infikovaní HIV.
Buďte opatrný pri dávkovaní deťom. Pre deti s hmotnosťou menej ako 40 kg je dávkovanie menej ako 5 ml dvakrát denne.

Ak je vaše dieťa schopné prehĺtať tablety, Kaletra sa dodáva aj vo forme filmom obalených tabliet obsahujúcich 200 mg lopinaviru a 50 mg ritonaviru a vo forme filmom obalených tabliet obsahujúcich 100 mg lopinaviru a 25 mg ritonaviru.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.
Ak si nie ste istý, ako máte užívať svoj liek, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Kaletry sa má užívať a kedy?

Pre deti od 14 dní a staršie a s hmotnosťou do 15 kg

- Vhodnú dávku stanoví váš lekár na základe výšky a hmotnosti dieťaťa.
- Je dôležité, aby boli všetky dávky Kaletry perorálneho roztoku užívané s jedlom.
- Použite **2 ml** perorálnu striekačku, ktorá sa dodáva na odmeriavanie dávky.
-

Pre deti s hmotnosťou viac ako 15 kg

- Vhodnú dávku stanoví váš lekár na základe výšky a hmotnosti dieťaťa.
- Je dôležité, aby boli všetky dávky Kaletry perorálneho roztoku užívané s jedlom.
- Použite **5 ml** perorálnu striekačku, ktorá sa dodáva na odmeriavanie dávky.

Užívanie u dospelých

- Zvyčajná dávka pre dospelých je 5 ml perorálneho roztoku dvakrát denne, t. j. každých 12 hodín v kombinácii s inými liekmi proti HIV. Dávku Kaletry, ktorú máte použiť, vám určí lekár.
- Je dôležité, aby boli všetky dávky Kaletry perorálneho roztoku užívané s jedlom.
- Použite **5 ml** perorálnu striekačku, ktorá sa dodáva na odmeriavanie dávky.

Ako si odmeriam správnu dávku ?

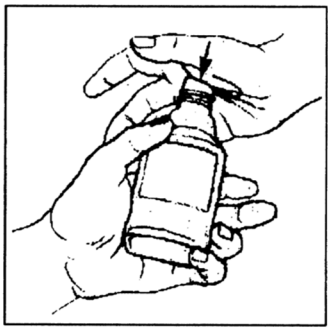
- Ak je dávka do 2 ml, na prípravu dávky použite **2 ml** perorálnu dávkovaciu striekačku.
- Ak je dávka od 2 ml do 5 ml, na prípravu dávky použite **5 ml** perorálnu dávkovaciu striekačku.

Overte si u svojho lekárnika, či máte správnu veľkosť striekačky. Ak si nie ste istý ako používať perorálnu dávkovaciu striekačku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Povedia vám ako sa má striekačka správne používať.

Pred prvým použitím dávkovacej striekačky umyte piest a injekčnú striekačku v teplej vode s prípravkom na umývanie riadu. Opláchnite čistou vodou a nechajte vyschnúť na vzduchu.

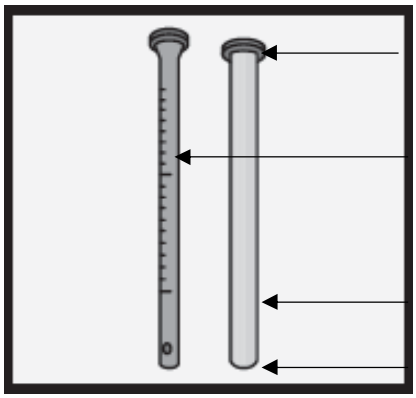
Fľašu nepretrepávajte - mohli by sa totiž vytvoriť bubliny, ktoré by mali negatívny vplyv na schopnosť správne odmerať dávku.

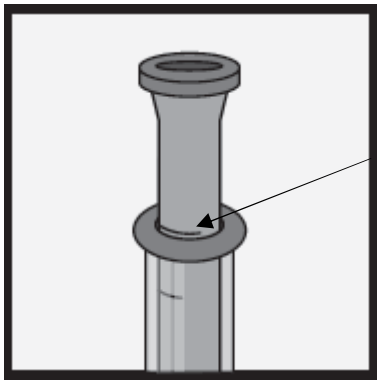
Otvorte uzáver fľaše, zabezpečený voči deťom, zatlačením dlaňou nadol a otočením v protismere hodinových ručičiek alebo v smere, ako ukazuje šípka na vrchnáku fľaše. Poraďte sa s lekárnikom, ak máte problémy s otváraním fľaše.



Používanie 2 ml perorálnej dávkovacej striekačky pre objemy do 2 ml

Striekačka pozostáva z dvoch hlavných častí, z "piestu" a "valca". Na tomto obrázku sme piest vytiahli tak, aby ste mohli jasne vidieť každú časť samostatne.



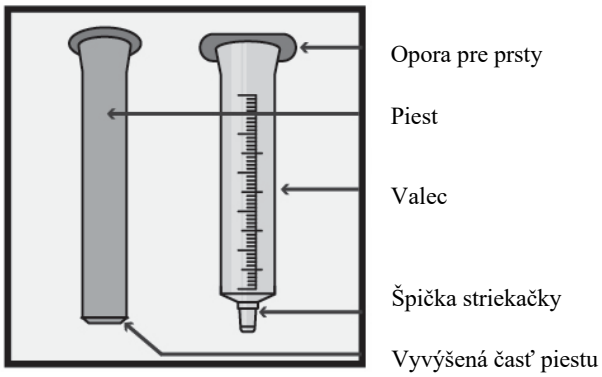


1. Piest zatlačte úplne celý do valca.
2. Špičku striekačky ponorte do kvapaliny.
3. Vyťahujte piest, až kým na ňom nie je zobrazené správne množstvo dávky. Musíte vidieť značku "ml" zarovnanú s hornou časťou obruby na valci.
4. Otočte striekačku tak, aby smerovala špičkou nahor, jemne po nej poklepte a stlačte piest, aby sa odstránili akékoľvek vzduchové bubliny.
5. Po odstránení vzduchových bublín sa pozrite na značku dávky.
   - Ak značka "ml" na obrube označuje väčšie množstvo ako je predpísaná dávka, zatlačte piest na predpísanú dávku.
   - Ak značka "ml" na obrube označuje nižšie množstvo ako je predpísaná dávka, natiahnite viac roztoku, aby ste sa dostali na predpísanú dávku.
6. Vložte dávkovaciu striekačku do úst dieťaťa smerom k lícu a zatlačte piest smerom dole, aby sa vytlačil liek.

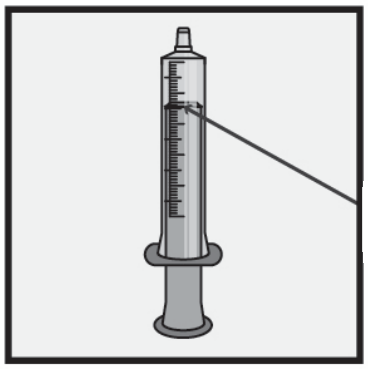
Po každej dávke dajte naspäť uzáver fľaše.

Používanie 5ml dávkovacej striekačky pre objemy viac ako 2 ml

Striekačka pozostáva z dvoch hlavných častí, z "piestu" a "valca". Na tomto obrázku sme piest vytiahli tak, aby ste mohli jasne vidieť každú časť samostatne.



1. Piest zatlačte úplne celý do valca.
2. Špičku striekačky ponorte do kvapaliny.
3. Vyťahujte piest až kým sa vyvýšená časť piestu nedostane na značku "ml" na valci zodpovedajúcu správnej dávke.
4. Otočte striekačku tak, aby smerovala špičkou nahor, jemne po nej poklepte a stlačte piest, aby sa odstránili akékoľvek vzduchové bubliny.
5. Po odstránení vzduchových bublín sa pozrite na značku dávky.
   - Ak značka "ml" na vyvýšenej časti piestu označuje väčšie množstvo ako je predpísaná dávka, zatlačte piest na predpísanú dávku.
   - Ak značka "ml" na vyvýšenej časti piestu označuje menšie množstvo ako je predpísaná dávka, natiahnite viac roztoku, aby ste sa dostali na predpísanú dávku.
6. Vložte dávkovaciu striekačku do úst dieťaťa smerom k lícu a zatlačte piest smerom dole, aby sa vytlačil liek.



Po každej dávke dajte naspäť uzáver fľaše.

Po každej dávke Kaletry vytiahnite piest zo striekačky. Čo najskôr umyte piest a striekačku v teplej vode s prípravkom na umývanie riadu; môžete ich ponoriť do mydlovej vody na 15 minút. Opláchnite striekačku a piest čistou vodou. Zložte striekačku opäť dokopy a prepláchnite ju niekoľkokrát nasatím a vytlačením vody. Nechajte striekačku úplne vyschnúť skôr, ako ju použijete na dávkovanie.

Nepoužívajte dávkovacie striekačky dodávané s perorálnym roztokom Kaletra na podávanie akýchkoľvek iných liekov, ktoré užívate vy alebo vaše dieťa.

Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac Kaletry, ako máte

- Ak zistíte, že ste užili viac Kaletry, ako ste mali, kontaktujte ihneď svojho lekára.
- Ak sa nemôžete spojiť so svojím lekárom, choďte do nemocnice.

Ak vy alebo vaše dieťa zabudnete užiť Kaletru

- Ak si všimnete do 6 hodín od normálnej doby dávkovania, že ste vynechali dávku, užite vynechanú dávku čo najskôr a potom pokračujte zvyčajnou dávkou v obvyklom čase, ako vám predpísal váš lekár.

- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku o viac ako 6 hodín od normálnej doby dávkovania, neužívajte vynechanú dávku. Vezmite si ďalšiu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vy alebo vaše dieťa prestanete užívať Kaletru

- Neprestaňte užívať Kaletru alebo nemeňte dennú dávku Kaletry bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom.
- Aby bola infekcia HIV pod kontrolou, Kaletra sa má vždy užívať dvakrát denne, bez ohľadu na to, či sa cítite lepšie.
- Užívanie Kaletry podľa odporúčania vám dá najlepšiu šancu na oddialenie vzniku rezistencie na tento liek.
- Ak vám nejaký vedľajší účinok bráni užívať Kaletru podľa odporúčania, povedzte to ihneď svojmu lekárovi.
- Vždy majte poruke dostatok Kaletry, aby sa vám neminula. Keď cestujete alebo potrebujete zostať v nemocnici, uistite sa, že máte dostatok Kaletry, aby vám vydržala, kým nedostanete ďalšiu.
- Pokračujte v užívaní tohto lieku, až kým vám lekár nepovie inak.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Kaletra môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Môže byť ťažké odlíšiť vedľajšie účinky zapríčinené Kaletrou od vedľajších účinkov iných liekov, ktoré užívate súbežne alebo od komplikácií infekcie HIV.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

U pacientov, ktorí užívali tento liek boli hlásené nasledovné nežiaduce účinky. Informujte ihneď svojho lekára o týchto alebo akýchkoľvek iných príznakoch. Ak tento stav pretrváva alebo sa zhoršuje, vyhľadajte lekársku pomoc.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí
- hnačka;
- nevoľnosť;
- infekcia horných dýchacích ciest.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí
- zápal pankreasu;
- vracanie, zväčšenie brucha, bolesť v dolnej a hornej časti brucha, vetry, tráviace ťažkosti, znížená chuť do jedla; spätný tok žalúdkového obsahu do pažeráka, ktorý môže spôsobiť bolesť;
  - **Povedzte svojmu lekárovi**, ak pociťujete nevoľnosť, máte bolesť brucha alebo vraciate, keďže tieto príznaky môžu poukazovať na pankreatitídu (zápal pankreasu).
- opuch alebo zápal žalúdka, tenkého a hrubého čreva;
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšené hladiny triglyceridov (druh tuku) v krvi, vysoký krvný tlak;
- znížená schopnosť organizmu spracovať cukor vrátane cukrovky; chudnutie;
- znížený počet červených krviniek, znížený počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú zvládnuť infekcie;
- vyrážka, ekzém, zvýšený mazotok (hromadenie šupín mastnej kože);
- závrat, úzkosť, ťažkosti so spánkom;
- pocit únavy, nedostatok sily a energie, bolesť hlavy vrátane migrény;

- hemoroidy;
- zápal pečene vrátane zvýšených hodnôt pečeňových testov;
- alergické reakcie vrátane žihľavky a zápalu v ústach;
- infekcia dolných dýchacích ciest;
- zväčšenie lymfatických uzlín;
- impotencia, príliš silné alebo predĺžené menštruačné krvácanie alebo vynechanie menštruácie;
- poruchy svalov, ako sú slabosť a kŕče, bolesť kĺbov, svalov a chrbta;
- poškodenie nervov periférneho nervového systému;
- nočné potenie, svrbenie, vyrážky vrátane pupencov na koži, zápal kože alebo vlasových vačkov, hromadenie tekutiny v bunkách alebo tkanivách.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí
- nezvyčajné sny;
- strata alebo zmena chuťového vnímania;
- vypadávanie vlasov;
- odchýlky od normy na elektrokardiograme (EKG) nazývané predsieňovo-komorová blokáda;
- tvorba plátov vo vnútri tepien, čo môže viesť k infarktu a porážke;
- zápal krvných ciev a kapilár;
- zápal žlčovodu;
- nekontrolovateľná triaška;
- zápcha;
- zápal hlbokých žíl v súvislosti s krvnou zrazeninou;
- sucho v ústach;
- neschopnosť udržať stolicu;
- zápal hornej časti tenkého čreva nadväzujúcej na žalúdok, ranky alebo vredy v tráviacom trakte, krvácanie z čreva alebo konečníka;
- prítomnosť červených krviniek v moči;
- zožltnutie kože alebo očných bielkov (žltačka);
- ukladanie tuku v pečeni, zväčšenie pečene;
- znížená funkcia semenníkov;
- vzplanutie príznakov neaktívnej infekcie v tele (rekonštitúcia imunitného systému);
- zvýšená chuť do jedla;
- vysoká hladina bilirubínu (farbivo, vznikajúce pri rozpade červených krviniek) v krvi;
- znížená sexuálna túžba;
- zápal obličky;
- odumretie kosti, spôsobené nedostatočným krvným zásobením;
- ranky alebo vredy v ústach, zápal žalúdka a čreva;
- zlyhanie obličiek;
- rozpad svalových vlákien, ktorý vedie k uvoľneniu obsahu svalových vlákien (myoglobínu) do krvného obehu;
- zvuk v jednom alebo oboch ušiach, taký ako bzučanie, zvonenie alebo pískanie;
- tras;
- nezvyčajné uzatvorenie jednej z chlopní (trojcípej chlopne srdca);
- závrat (pocit točenia okolia);
- porucha oka, nezvyčajné videnie;
- zvýšenie hmotnosti.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí
- závažné alebo život ohrozujúce kožné vyrážky a pľuzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém).

Neznáme: frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov
- obličkové kamene.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kaletru

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte Kaletru po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na fľaši.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok zmenil farbu alebo obsahuje čiastočky.

Ako mám uchovávať Kaletru a ako dlho?

- Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Uchovávanie pri používaní: ak sa uchováva mimo chladničky, uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a akýkoľvek nepoužitý obsah po 42 dňoch (6 týždňoch) vyhoďte. Odporúča sa napísať si na balenie dátum jeho vybratia z chladničky.
- Je dôležité ponechať Kaletru vo fľaši, v ktorej bola dodaná a po každej dávke dať naspäť uzáver fľaše. Neprelievajte ju do inej nádoby.

Ako mám zlikvidovať nepoužitú Kaletru?

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kaletra obsahuje

Liečivá sú lopinavir a ritonavir.
Jeden ml Kaletry perorálny roztok obsahuje 80 mg lopinaviru a 20 mg ritonaviru.

Ďalšie zložky sú:

etanol, tekutý hydrolyzovaný kukuričný škrob, propylénglykol, čistená voda, glycerol, povidón, glycyrizínová príchuť (zmes amóniumglycyrizátu a glycerolu), vanilková príchuť (obsahujúca kyselinu p-hydroxybenzoovú, p-hydroxybenzaldehyd, kyselinu vanilínovú, vanilín, heliotropín, etylvanilín), hydrogenricínomakrogol, príchuť cukrovej vaty (obsahujúca etylmaltol, etylvanilín, acetoín, dihydrokumarín, propylénglykol), draselná soľ acesulfámu, sodná soľ sacharínu, chlorid sodný, silica mäty piepornej, trinátriumcitrát, kyselina citrónová, levomentol.

Ako vyzerá Kaletra a obsah balenia

Kaletra perorálny roztok sa dodáva vo viacdávkových 60 ml fľašiach žltohnedej farby. Jeden ml Kaletry obsahuje 80 mg lopinaviru a 20 mg ritonaviru.

Dostupné sú dve veľkosti balenia:

- 120 ml (2 fľaše x 60 ml). Balenie s 2 fľašami obsahuje aj dve 2 ml striekačky s 0,1ml odstupňovaním.
  Pre objemy do 2 ml. Pre väčšie objemy je k dispozícii alternatívne balenie.
- 300 ml (5 fľiaš x 60 ml). Balenie s 5 fľašami obsahuje aj päť 5 ml striekačiek s 0,1ml odstupňovaním.
  Pre objemy väčšie ako 2 ml. Pre menšie objemy je k dispozícii alternatívne balenie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko

Výrobca:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety
lopinavir/ritonavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje informácie dôležité pre vás a vaše dieťa.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kaletra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Kaletru
3. Ako užívať Kaletru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kaletru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kaletra a na čo sa používa

- Váš lekár vám predpísal Kaletru na zlepšenie kontroly vašej infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). Kaletra to robí spomalením šírenia infekcie vo vašom tele.
- Kaletra nevylieči infekciu HIV alebo AIDS.
- Kaletru užívajú 2-ročné alebo staršie deti, dospievajúci a dospelí, ktorí sú infikovaní vírusom HIV, ktorý spôsobuje AIDS.
- Kaletra obsahuje liečivá lopinavir a ritonavir. Kaletra je antiretrovírusový liek. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteázy.
- Kaletra sa predpisuje na použitie v kombinácii s inými protivírusovými liekmi. Váš lekár preberie s vami liečbu a určí, ktoré lieky sú pre vás najvhodnejšie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Kaletru

Neužívajte Kaletru
- ak ste alergický na lopinavir, ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Kaletry (uvedených v časti 6);
- ak máte ťažké poškodenie pečene.

Neužívajte Kaletru so žiadnym z nasledujúcich liekov:
- astemizol alebo terfenadín (zvyčajne používané na liečbu alergických príznakov - tieto lieky sú dostupné aj bez lekárskeho predpisu);
- perorálny midazolam (užitý ústami), triazolam (používané na uvoľnenie úzkosti a/alebo liečbu porúch spánku);
- pimozid (používaný na liečbu schizofrénie);
- kvetiapín (používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a vážnej depresie);
- lurasidón (používaný na liečbu depresie);
- ranolazín (používaný na liečbu chronickej bolesti na hrudníku [angína pektoris]);
- cisaprid (používaný pri niektorých žalúdočných problémoch);

- ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, metylergonovín (používané na liečbu bolesti hlavy);
- amiodarón, dronedarón (používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu);
- lovastatín, simvastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi);
- lomitapid (používaný na zníženie cholesterolu v krvi);
- alfuzosín (používaný u mužov na liečbu príznakov zväčšenej prostaty (benígnej hyperplázie prostaty (BHP));
- kyselina fusidová (používaná na liečbu kožných infekcií spôsobených stafylokokmi, akými sú napr. impetigo a infekčná dermatitída. Kyselina fusidová používaná na liečbu dlhotrvajúcich infekcií kostí a kĺbov sa musí podávať pod dohľadom lekára (pozri časť **Iné lieky a Kaletra**).
- kolchicín (používaný na liečbu dny), ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri časť **Iné lieky a Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (používaný na liečbu chronickej hepatitídy C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho (používaný na liečbu chronickej hepatitídy C [HCV]);
- neratinib (používaný na liečbu rakoviny prsníka);
- avanafil alebo vardenafil (používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie);
- sildenafil používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne). Sildenafil používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie (poruchy erekcie) sa môže užívať pod dohľadom lekára (pozri časť **Iné lieky a Kaletra**).
- prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný *(Hypericum perforatum)*.

Prečítajte si zoznam liekov nižšie v časti "Iné lieky a Kaletra", kde nájdete informácie o niektorých ďalších liekoch, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť.

Ak v súčasnosti užívate niektorý z týchto liekov, poraďte sa so svojím lekárom o nevyhnutných zmenách buď v liečbe vašich ďalších ochorení alebo vo vašej antiretrovírusovej liečbe.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Kaletru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Dôležité informácie

- Aj u ľudí užívajúcich Kaletru sa môžu rozvinúť infekcie alebo iné choroby súvisiace s ochorením HIV a AIDS. Je preto dôležité, aby ste počas užívania Kaletry zostali pod dohľadom svojho lekára.

Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte/ste mali

- **Hemofíliu** (dedičná krvácavosť) typu A a B, pretože Kaletra môže zvýšiť riziko krvácania.
- **Diabetes** (cukrovka), pretože u pacientov užívajúcich Kaletru bolo hlásené zvýšenie cukrov v krvi.
- **Problémy s pečeňou v minulosti**, pretože pacienti s ochorením pečene v minulosti vrátane chronickej hepatitídy (zápal pečene) B alebo C majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov súvisiacich s pečeňou.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytnú

- Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, ťažkosti s dýchaním a závažná slabosť svalov nôh a rúk, pretože tieto príznaky môžu znamenať zvýšené koncentrácie kyseliny mliečnej.
- Smäd, časté močenie, rozmazané videnie alebo zníženie hmotnosti, pretože to môže znamenať zvýšené koncentrácie cukru v krvi.
- Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, pretože tieto príznaky môžu svedčiť pre veľký vzostup koncentrácií triacylglycerolov (tuky v krvi), čo sa považuje za rizikový faktor pankreatitídy (zápalu pankreasu).

- U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou a oportúnnou infekciou (infekciou, ktorá sa vyskytuje u ľudí so zníženou imunitou) v anamnéze sa v krátkom čase po začatí anti-HIV liečby môžu objaviť znaky a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez zjavných príznakov.
- Okrem oportúnnych infekcií sa môžu po začatí liečby liekmi na liečbu vašej HIV infekcie objaviť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý nastane, keď imunitný systém napadne zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy môžu nastať mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť, ktorá začína v rukách a nohách a šíri sa smerom k trupu tela, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivita, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára, aby nasadil potrebnú liečbu.
- **Stuhnutosť kĺbov, chronické (pretrvávajúce) a akútne (náhle) bolesti** (najmä bedrového, kolenného a ramenného kĺbu) a ťažkosti pri pohybe, pretože u niektorých pacientov užívajúcich tieto lieky sa môže vyskytnúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené stratou krvného zásobenia kosti). Dĺžka kombinovanej protiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunosupresia (zníženie aktivity imunitného systému), vyšší index telesnej hmotnosti môžu byť, medzi iným, niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tejto choroby.
- **Svalová bolesť,** citlivosť alebo slabosť, najmä v kombinácii s týmito liekmi. V zriedkavých prípadoch boli tieto svalové poruchy závažné.
- Symptómy ako točenie hlavy, závrat, mdloba alebo pocit nezvyčajného tlkotu srdca. Kaletra môže zapríčiniť zmeny v srdcovom rytme a elektrickej aktivite vášho srdca. Tieto zmeny sa možno budú dať pozorovať na EKG (elektrokardiogram).

Iné lieky a Kaletra

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.

- antibiotiká (napr. rifabutín, rifampicín, klaritromycín);
- lieky proti rakovine (napr. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib a tiež vinkristín a vinblastín);
- antikoagulanciá - lieky proti zrážaniu krvi (napr. dabigatran-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, vorapaxar a warfarín);
- antidepresíva (napr. trazodón, bupropión);
- lieky na epilepsiu (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, lamotrigín a valproát);
- lieky proti plesňovým infekciám (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- lieky proti dne (napr. kolchicín). Kaletru s kolchicínom nesmiete užívať, ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri tiež vyššie "**Neužívajte Kaletru"**).
- liek proti tuberkulóze (bedachilín, delamanid);
- protivírusové lieky používané na liečbu chronickej infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C (HCV) u dospelých (napr. glekaprevir/pibrentasvir, simeprevir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- lieky na erektilnú dysfunkciu (napr. sildenafil a tadalafil);
- kyselina fusidová používaná na liečbu dlhotrvajúcich infekcií kostí a kĺbov (napr. osteomyelitídy);
- lieky na srdce vrátane:
  - digoxínu;
  - blokátorov kalciového kanála (napr. felodipín, nifedipín, nikardipín);
  - liekov používaných na úpravu srdcového rytmu (napr. bepridil, systémový lidokaín, chinidín);
- antagonista HIV CCR5 (liek na blokovanie receptoru CCR5, ktorý využíva vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) na vstup do krvných buniek) (napr. maravirok);
- inhibítor HIV-1 integrázy (liek brániaci činnosti enzýmu integráza, ktorý napomáha rozmnožovaniu HIV) (napr. raltegravir);

- lieky používané na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (napr. fostamatinib);
- levotyroxín (používaný na liečbu problémov štítnej žľazy);
- lieky používané na znižovanie cholesterolu v krvi (napr. atorvastatín, lovastatín, rosuvastatín alebo simvastatín);
- lieky používané na liečbu astmy a ďalších pľúcnych ochorení, ako je napr. chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) (napr. salmeterol);
- lieky používané na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne) (napr. bosentan, riociguát, sildenafil, tadalafil);
- lieky ovplyvňujúce imunitný systém (napr. cyklosporín, sirolimus (rapamycín), takrolimus);
- lieky proti bolesti (napr. fentanyl);
- lieky používané na odvykanie od fajčenia (napr. bupropión);
- lieky podobné morfínu (napr. metadón);
- nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (napr. efavirenz, nevirapín);
- perorálna antikoncepcia (tabletky) alebo antikoncepčná náplasť na zabránenie otehotnenia (pozri nižšie časť s názvom **Antikoncepcia**);
- inhibítory proteázy (napr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir);
- sedatíva (upokojujúce lieky) (napr. midazolam podaný injekčne);
- steroidy (napr. budezonid, dexametazón, flutikazón propionát, etinylestradiol, triamcinolón).

Prečítajte si zoznam liekov vyššie v časti "Neužívajte Kaletru so žiadnym z nasledujúcich liekov", kde sú uvedené informácie o liekoch, ktoré s Kaletrou nesmiete užívať.

Ak vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lieky na erektilnú dysfunkciu (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Neužívajte Kaletru**, ak práve užívate avanafil alebo vardenafil.
- Kaletru nesmiete užívať spolu so sildenafilom, predpísaným na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne) (pozri tiež časť vyššie **Neužívajte Kaletru**).
- Ak užívate sildenafil alebo tadalafil spolu s Kaletrou, môžete mať zvýšené riziko vedľajších účinkov, ako sú nízky krvný tlak, strata vedomia, zmeny videnia a erekcia penisu trvajúca viac ako 4 hodiny. Ak erekcia trvá dlhšie ako 4 hodiny, **okamžite** vyhľadajte lekársku pomoc, aby sa zabránilo trvalému poškodeniu vášho penisu. Váš lekár vám môže vysvetliť tieto príznaky.

Antikoncepcia

- Ak na zabránenie otehotnenia práve používate perorálnu antikoncepciu (tabletky) alebo antikoncepčnú náplasť, používajte aj ďalší alebo iný typ antikoncepcie (napr. kondóm), pretože Kaletra môže znižovať účinnosť perorálnej antikoncepcie alebo antikoncepcie v náplasti.

Tehotenstvo a dojčenie

- Povedzte **ihneď** svojmu lekárovi, ak máte v úmysle otehotnieť, ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.
- Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom.
- Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV nedojčili svoje deti, pretože existuje možnosť prenosu infekcie HIV na dieťa materským mliekom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kaletra nebola špeciálne testovaná na možné účinky na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Neveďte vozidlo ani neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky

(napr. nevoľnosť), ktoré ovplyvnia vašu schopnosť vykonávať tieto činnosti bezpečne. Namiesto toho kontaktujte svojho lekára.

Kaletra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Kaletru

Je dôležité, aby sa tablety Kaletry prehltli vcelku, bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.
Ak nie ste si istý, ako máte užívať svoj liek, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Kaletry sa má užívať a kedy?

Užívanie u dospelých

- Zvyčajná dávka pre dospelých je 400 mg/100 mg dvakrát denne, t. j. každých 12 hodín, v kombinácii s inými liekmi proti HIV. Dospelí pacienti, ktorí predtým neužívali iné antivirotiká, môžu tiež užívať Kaletru tablety raz denne v dávke 800 mg/200 mg. Váš lekár určí, aký počet tabliet máte užívať. Dospelí pacienti, ktorí predtým užívali iné antivírusové lieky, môžu užívať tablety Kaletry v dávke 800 mg/200 mg jedenkrát denne, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné.
- Kaletra sa nesmie užívať raz denne s efavirenzom, nevirapínom, karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom.
- Tablety Kaletry sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Užívanie u detí

- U detí určí lekár vhodnú dávku (počet tabliet) na základe výšky a hmotnosti dieťaťa.
- Tablety Kaletry sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kaletra sa dodáva aj ako 100 mg/25 mg filmom obalené tablety. Pre pacientov, ktorí nemôžu užívať tablety Kaletry je dostupný perorálny roztok.

Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac Kaletry, ako máte

- Ak zistíte, že ste užili viac Kaletry, ako ste mali, kontaktujte ihneď svojho lekára.
- Ak sa nemôžete spojiť so svojím lekárom, choďte do nemocnice.

Ak vy alebo vaše dieťa zabudnete užiť Kaletru

Ak užívate Kaletru dvakrát denne

– Ak si všimnete do 6 hodín od normálnej doby dávkovania, že ste vynechali dávku, užite vynechanú dávku čo najskôr a potom pokračujte zvyčajnou dávkou v obvyklom čase, ako vám predpísal váš lekár.

– Ak si všimnete, že ste vynechali dávku o viac ako 6 hodín od normálnej doby dávkovania, neužívajte vynechanú dávku. Vezmite si ďalšiu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak užívate Kaletru raz denne

- Ak si všimnete do 12 hodín od normálnej doby dávkovania, že ste vynechali dávku, užite vynechanú dávku čo najskôr a potom pokračujte zvyčajnou dávkou v obvyklom čase, ako vám predpísal váš lekár.

- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku o viac ako 12 hodín od normálnej doby dávkovania, neužívajte vynechanú dávku. Vezmite si ďalšiu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vy alebo vaše dieťa prestanete užívať Kaletru

- Neprestaňte užívať Kaletru alebo nemeňte dennú dávku bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom.
- Aby bola infekcia HIV pod kontrolou, Kaletra sa má vždy užívať každý deň, bez ohľadu na to, či sa cítite lepšie.
- Užívanie Kaletry podľa odporúčania vám dá najlepšiu šancu na oddialenie vzniku rezistencie na tento liek.
- Ak vám nejaký vedľajší účinok bráni užívať Kaletru podľa odporúčania, povedzte to ihneď svojmu lekárovi.
- Vždy majte poruke dostatok Kaletry, aby sa vám neminula. Keď cestujete alebo potrebujete zostať v nemocnici, uistite sa, že máte dostatok Kaletry, aby vám vydržala, kým nedostanete ďalšiu.
- Pokračujte v užívaní tohto lieku, až kým vám lekár nepovie inak.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Kaletra môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Môže byť ťažké odlíšiť vedľajšie účinky zapríčinené Kaletrou od vedľajších účinkov iných liekov, ktoré užívate súbežne alebo od komplikácií infekcie HIV.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

U pacientov, ktorí užívali tento liek boli hlásené nasledovné nežiaduce účinky. Informujte ihneď svojho lekára o týchto alebo akýchkoľvek iných príznakoch. Ak tento stav pretrváva alebo sa zhoršuje, vyhľadajte lekársku pomoc.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí
- hnačka;
- nevoľnosť;
- infekcia horných dýchacích ciest.

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 ľudí
- zápal pankreasu;
- vracanie, zväčšenie brucha, bolesť v dolnej a hornej časti brucha, vetry, tráviace ťažkosti, znížená chuť do jedla; spätný tok žalúdkového obsahu do pažeráka, ktorý môže spôsobiť bolesť;
  - **Povedzte svojmu lekárovi**, ak pociťujete nevoľnosť, máte bolesť brucha alebo vraciate, keďže tieto príznaky môžu poukazovať na pankreatitídu (zápal pankreasu).
- opuch alebo zápal žalúdka, tenkého a hrubého čreva;
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšené hladiny triglyceridov (druh tuku) v krvi, vysoký krvný tlak;
- znížená schopnosť organizmu spracovať cukor vrátane cukrovky, chudnutie;

- znížený počet červených krviniek, znížený počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú zvládnuť infekcie;
- vyrážka, ekzém, zvýšený mazotok (hromadenie šupín mastnej kože);
- závrat, úzkosť, ťažkosti so spánkom;
- pocit únavy, nedostatok sily a energie, bolesť hlavy vrátane migrény;
- hemoroidy;
- zápal pečene vrátane zvýšených hodnôt pečeňových testov;
- alergické reakcie vrátane žihľavky a zápalu v ústach;
- infekcia dolných dýchacích ciest;
- zväčšenie lymfatických uzlín;
- impotencia, príliš silné alebo predĺžené menštruačné krvácanie alebo vynechanie menštruácie;
- poruchy svalov, ako sú slabosť a kŕče, bolesť kĺbov, svalov a chrbta;
- poškodenie nervov periférneho nervového systému;
- nočné potenie, svrbenie, vyrážky vrátane pupencov na koži, zápal kože alebo vlasových vačkov, hromadenie tekutiny v bunkách alebo tkanivách.

Menej časté: môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí
- nezvyčajné sny;
- strata alebo zmena chuťového vnímania;
- vypadávanie vlasov;
- odchýlky od normy na elektrokardiograme (EKG) nazývané predsieňovo-komorová blokáda;
- tvorba plátov vo vnútri tepien, čo môže viesť k infarktu a porážke;
- zápal krvných ciev a kapilár;
- zápal žlčovodu;
- nekontrolovateľná triaška;
- zápcha;
- zápal hlbokých žíl v súvislosti s krvnou zrazeninou;
- sucho v ústach;
- neschopnosť udržať stolicu;
- zápal hornej časti tenkého čreva nadväzujúcej na žalúdok, ranky alebo vredy v tráviacom trakte, krvácanie z čreva alebo konečníka;
- prítomnosť červených krviniek v moči;
- zožltnutie kože alebo očných bielkov (žltačka);
- ukladanie tuku v pečeni, zväčšenie pečene;
- znížená funkcia semenníkov;
- vzplanutie príznakov neaktívnej infekcie v tele (rekonštitúcia imunitného systému);
- zvýšená chuť do jedla;
- vysoká hladina bilirubínu (farbivo, vznikajúce pri rozpade červených krviniek) v krvi;
- znížená sexuálna túžba;
- zápal obličky;
- odumretie kosti, spôsobené nedostatočným krvným zásobením;
- ranky alebo vredy v ústach, zápal žalúdka a čreva;
- zlyhanie obličiek;
- rozpad svalových vlákien, ktorý vedie k uvoľneniu obsahu svalových vlákien (myoglobínu) do krvného obehu;
- zvuk v jednom alebo oboch ušiach, taký ako bzučanie, zvonenie alebo pískanie;
- tras;
- nezvyčajné uzatvorenie jednej z chlopní (trojcípej chlopne srdca);
- závrat (pocit točenia okolia);
- porucha oka, nezvyčajné videnie;
- zvýšenie hmotnosti.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí

- závažné alebo život ohrozujúce kožné vyrážky a pľuzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém).

Neznáme: frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov
- obličkové kamene.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kaletru

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte Kaletru po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na balení.
- Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky uchovávania.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu farby.

Ako mám zlikvidovať nepoužitú Kaletru?

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kaletra obsahuje

Liečivá sú lopinavir a ritonavir.
Každá tableta Kaletry obsahuje 200 mg lopinaviru a 50 mg ritonaviru.

Ďalšie zložky sú:

Tableta
Kopovidón, sorbitanlaurát, koloidný oxid kremičitý bezvodý, nátrium-stearylfumarát.

Obal tablety
Hypromelóza, oxid titaničitý, makrogol 400 (polyetylénglykol 400), hyprolóza, mastenec, koloidný oxid kremičitý bezvodý, makrogol 3350 (polyetylénglykol 3350), červený oxid železitý E172, polysorbát 80.

Ako vyzerá Kaletra a obsah balenia

Filmom obalené tablety Kaletry sú červenej farby s vyrazeným označením “AL“ na jednej strane.

Filmom obalené tablety Kaletry sú dodávané v baleniach obsahujúcich 120 tabliet (1 plastová fľaša so 120 tabletami) a v multibaleniach pozostávajúcich z 3 plastových fliaš, z ktorých každá obsahuje 120 tabliet (360 tabliet). Dostupné sú aj blistrové multibalenia obsahujúce 120 tabliet (1 balenie so 120 tabletami alebo 3 balenia, z ktorých každé obsahuje 40 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko

Výrobca:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko
Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Írsko

Ak potrebujete akékoľvek informácie o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

Kaletra 100 mg/25 mg filmom obalené tablety
lopinavir/ritonavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje informácie dôležité pre vás a vaše dieťa.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kaletra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Kaletru
3. Ako užívať Kaletru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kaletru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kaletra a na čo sa používa

- Váš lekár vám predpísal Kaletru na zlepšenie kontroly vašej infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). Kaletra to robí spomalením šírenia infekcie vo vašom tele.
- Kaletra nevylieči infekciu HIV alebo AIDS.
- Kaletru užívajú 2-ročné alebo staršie deti, dospievajúci a dospelí, ktorí sú infikovaní vírusom HIV, ktorý spôsobuje AIDS.
- Kaletra obsahuje liečivá lopinavir a ritonavir. Kaletra je antoretrovírusový liek. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteáz.
- Kaletra sa predpisuje na použitie v kombinácii s inými protivírusovými liekmi. Váš lekár preberie s vami liečbu a určí, ktoré lieky sú pre vás najvhodnejšie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Kaletru

Neužívajte Kaletru
- ak ste alergický na lopinavir, ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Kaletry (uvedených v časti 6);
- ak máte ťažké poškodenie pečene.

Neužívajte Kaletru so žiadnym z nasledujúcich liekov:
- astemizol alebo terfenadín (zvyčajne používané na liečbu alergických príznakov – tieto lieky sú dostupné aj bez lekárskeho predpisu);
- perorálny midazolam (užitý ústami), triazolam (používané na uvoľnenie úzkosti a/alebo liečbu porúch spánku);
- pimozid (používaný na liečbu schizofrénie);
- kvetiapín (používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a vážnej depresie);
- lurasidón (používaný na liečbu depresie);
- ranolazín (používaný na liečbu chronickej bolesti na hrudníku [angína pektoris]);
- cisaprid (používaný pri niektorých žalúdočných problémoch);

- ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, metylergonovín (používané na liečbu bolesti hlavy);
- amiodarón, dronedarón (používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu);
- lovastatín, simvastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi);
- lomitapid (používaný na zníženie cholesterolu v krvi);
- alfuzosín (používaný u mužov na liečbu príznakov zväčšenej prostaty (benígnej hyperplázie prostaty (BHP));
- kyselina fusidová (používaná na liečbu kožných infekcií spôsobených stafylokokmi, akými sú napr. impetigo a infekčná dermatitída. Kyselina fusidová používaná na liečbu dlhotrvajúcich infekcií kostí a kĺbov sa musí podávať pod dohľadom lekára (pozri časť **"Iné lieky a Kaletra"**);
- elbasvir/grazoprevir (používaný na liečbu chronickej hepatitídy C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho (používaný na liečbu chronickej hepatitídy C [HCV]);
- neratinib (používaný na liečbu rakoviny prsníka);
- kolchicín (používaný na liečbu dny), ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri časť **Iné lieky a Kaletra**);
- avanafil alebo vardenafil (používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie);
- sildenafil používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne). Sildenafil používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie (poruchy erekcie) sa môže užívať pod dohľadom lekára (pozri časť **Iné lieky a Kaletra**).
- prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Prečítajte si zoznam liekov nižšie v časti "Iné lieky a Kaletra", kde nájdete informácie o niektorých ďalších liekoch, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť

Ak v súčasnosti užívate niektorý z týchto liekov, poraďte sa so svojím lekárom o nevyhnutných zmenách buď v liečbe vašich ďalších ochorení alebo vo vašej antiretrovírusovej liečbe.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Kaletru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Dôležité informácie

- Aj u ľudí užívajúcich Kaletru sa môžu rozvinúť infekcie alebo iné choroby súvisiace s ochorením HIV a AIDS. Je preto dôležité, aby ste užívania Kaletry zostali pod dohľadom svojho lekára.

Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte/ste mali

- **Hemofíliu** (dedičná krvácavosť) typu A a B, pretože Kaletra môže zvýšiť riziko krvácania.
- **Diabetes** (cukrovka), pretože u pacientov užívajúcich Kaletru bolo hlásené zvýšenie cukrov v krvi.
- **Problémy s pečeňou** v minulosti, pretože pacienti s ochorením pečene v minulosti vrátane chronickej hepatitídy (zápal pečene) B alebo C majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov súvisiacich s pečeňou.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytnú

- Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, ťažkosti s dýchaním a veľkú slabosť svalov rúk a nôh, pretože tieto príznaky môžu znamenať zvýšené koncentrácie kyseliny mliečnej.
- Smäd, časté močenie, rozmazané videnie alebo zníženie hmotnosti, pretože to môže znamenať zvýšené koncentrácie cukru v krvi.

- Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, pretože tieto príznaky môžu naznačovať zvýšenia koncentrácií triacylglycerolov (tuky v krvi), čo sa považuje za rizikový faktor pankreatitídy (zápal pankreasu).
- U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou a oportúnnou infekciou (infekciou, ktorá sa vyskytuje u ľudí so zníženou imunitou) v anamnéze sa v krátkom čase po začatí anti-HIV liečby môžu objaviť znaky a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez zjavných príznakov.
- Okrem oportúnnych infekcií sa môžu po začatí liečby liekmi na liečbu vašej HIV infekcie objaviť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý nastane, keď imunitný systém napadne zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy môžu nastať mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť, ktorá začína v rukách a nohách a šíri sa smerom k trupu tela, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivita, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára, aby nasadil potrebnú liečbu.
- **Stuhnutosť kĺbov, chronické (pretrvávajúce) a akútne (náhle) bolesti** (najmä bedrového, kolenného a ramenného kĺbu) a ťažkosti pri pohybe, pretože u niektorých pacientov užívajúcich tieto lieky sa môže vyskytnúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené stratou krvného zásobenia kosti). Dĺžka kombinovanej protiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunosupresia (zníženie aktivity imunitného systému), vyšší index telesnej hmotnosti môžu byť, medzi iným, niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tejto choroby.
- **Svalová bolesť,** citlivosť alebo slabosť, najmä v kombinácii s týmito liekmi. V zriedkavých prípadoch boli tieto svalové poruchy závažné.
- Symptómy ako točenie hlavy, závrat, mdloba alebo pocit nezvyčajného tlkotu srdca. Kaletra môže zapríčiniť zmeny v srdcovom rytme a elektrickej aktivite vášho srdca. Tieto zmeny samožno budú dať pozorovať na EKG (elektrokardiogram).

Iné lieky a Kaletra

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.

- antibiotiká (napr. rifabutín, rifampicín, klaritromycín);
- lieky proti rakovine (napr. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib a tiež vinkristín a vinblastín);
- antikoagulanciá - lieky proti zrážaniu krvi (napr. dabigatran-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, vorapaxar a warfarín);
- antidepresíva (napr. trazodón, bupropión);
- lieky na epilepsiu (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, lamotrigín a valproát);
- lieky proti plesňovým infekciám (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- lieky proti dne (napr. kolchicín). Kaletru s kolchicínom nesmiete užívať, ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri tiež vyššie "**Neužívajte Kaletru"**).
- liek proti tuberkulóze (bedachilín, delamanid);
- protivírusové lieky používané na liečbu chronickej infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C (HCV) u dospelých (napr. glekaprevir/pibrentasvir, simeprevir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- lieky na erektilnú dysfunkciu (napr. sildenafil a tadalafil);
- kyselina fusidová používaná na liečbu dlhotrvajúcich infekcií kostí a kĺbov (napr. osteomyelitídy);
- lieky na srdce vrátane:
  - digoxínu;
  - blokátorov kalciového kanála (napr. felodipín, nifedipín, nikardipín);
  - liekov používaných na úpravu srdcového rytmu (napr. bepridil, systémový lidokaín, chinidín);

- antagonista HIV CCR5 (liek na blokovanie receptoru CCR5, ktorý využíva vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) na vstup do krvných buniek) (napr. maravirok);
- inhibítor HIV-1 integrázy (liek brániaci činnosti enzýmu integráza, ktorý napomáha rozmnožovaniu HIV) (napr. raltegravir);
- lieky používané na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (napr. fostamatinib);
- levotyroxín (používaný na liečbu problémov štítnej žľazy);
- lieky používané na znižovanie cholesterolu v krvi (napr. atorvastatín, lovastatín, rosuvastatín alebo simvastatín);
- lieky používané na liečbu astmy a ďalších pľúcnych ochorení, ako je napr. chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) (napr. salmeterol);
- lieky používané na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne) (napr. bosentan, riociguát, sildenafil, tadalafil);
- lieky ovplyvňujúce imunitný systém (napr. cyklosporín, sirolimus (rapamycín), takrolimus);
- lieky proti bolesti (napr. fentanyl);
- lieky používané na odvykanie od fajčenia (bupropión);
- lieky podobné morfínu (napr. metadón);
- nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (napr. efavirenz, nevirapín);
- perorálna antikoncepcia (tabletky) alebo antikoncepčná náplasť na zabránenie otehotnenia (pozri nižšie časť s názvom **Antikoncepcia**);
- inhibítory proteázy (napr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir);
- sedatíva (upokojujúce lieky) (napr. injekčne podávaný midazolam);
- steroidy (napr. budezonid, dexametazón, flutikazónpropionát, etinylestradiol, triamcinolón).

Prečítajte si zoznam liekov vyššie v časti "Neužívajte Kaletru so žiadnym z nasledujúcich liekov", kde sú uvedené informácie o liekoch, ktoré s Kaletrou nesmiete užívať.

Ak vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lieky na erektilnú dysfunkciu (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Neužívajte Kaletru,** ak súčasne užívate avanafil alebo vardenafil.
- Kaletru nesmiete užívať spolu so sildenafilom, predpísaným na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne) (pozri tiež časť vyššie **Neužívajte Kaletru**).
- Ak užívate sildenafil alebo tadalafil spolu s Kaletrou, môžete mať zvýšené riziko vedľajších účinkov, ako sú nízky krvný tlak, strata vedomia, zmeny videnia a erekcia penisu trvajúca viac ako 4 hodiny. Ak erekcia trváva dlhšie ako 4 hodiny, **okamžite** vyhľadajte lekársku pomoc, aby sa zabránilo trvalému poškodeniu vášho penisu. Váš lekár vám môže vysvetliť tieto príznaky.

Antikoncepcia

- Ak na zabránenie otehotnenia práve používate perorálnu antikoncepciu (tabletky) alebo antikoncepčnú náplasť, používajte aj ďalší alebo iný typ antikoncepcie (napr. kondóm), pretože Kaletra môže znižovať účinnosť perorálnej antikoncepcie alebo antikoncepcie v náplasti.

Tehotenstvo a dojčenie

- Povedzte **ihneď** svojmu lekárovi, ak máte v úmysle otehotnieť, ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.
- Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom.
- Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV nedojčili svoje deti, prretože existuje možnosť, prenosu infekcie HIV na dieťa materským mliekom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kaletra nebola špeciálne testovaná na možné účinky na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Neveďte vozidlo ani neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky (napr. nevoľnosť), ktoré ovplyvnia vašu schopnosť vykonávať tieto činnosti bezpečne. Namiesto toho kontaktujte svojho lekára.

Kaletra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Kaletru

Je dôležité, aby sa tablety Kaletry prehltli vcelku, bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.
Ak si nie ste istí, ako máte užívať svoj liek, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Kaletry sa má užívať a kedy?

Užívanie u dospelých

- Zvyčajná dávka pre dospelých je 400 mg/100 mg dvakrát denne, t. j. každých 12 hodín v kombinácii s inými liekmi proti HIV. Dospelí pacienti, ktorí predtým neužívali iné antivirotiká, môžu tiež užívať Kaletru tablety raz denne v dávke 800 mg/200 mg. Váš lekár určí, aký počet tabliet máte užívať. Dospelí pacienti, ktorí predtým užívali iné antivírusové lieky, môžu užívať tablety Kaletry v dávke 800 mg/200 mg jedenkrát denne, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné.
- Kaletra sa nesmie užívať raz denne s efavirenzom, nevirapínom, karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom.
- Tablety Kaletry sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Užívanie u detí od 2 rokov

- U detí určí lekár vhodnú dávku (počet tabliet) na základe výšky a hmotnosti dieťaťa.
- Tablety Kaletry sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kaletra sa dodáva aj ako 200 mg/50 mg filmom obalené tablety. Pre pacientov, ktorí nemôžu užívať tablety Kaletry je dostupný perorálny roztok.

Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac Kaletry, ako máte

- Ak zistíte, že ste užili viac Kaletry, ako ste mali, kontaktujte ihneď svojho lekára.
- Ak sa nemôžete spojiť so svojím lekárom, choďte do nemocnice.

Ak vy alebo vaše dieťa zabudnete užiť Kaletru

Ak užívate Kaletru dvakrát denne

- Ak si všimnete do 6 hodín od normálnej doby dávkovania, že ste vynechali dávku, užite vynechanú dávku čo najskôr a potom pokračujte zvyčajnou dávkou v obvyklom čase, ako vám predpísal váš lekár.

- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku o viac ako 6 hodín od normálnej doby dávkovania, neužívajte vynechanú dávku. Vezmite si ďalšiu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak užívate Kaletru raz denne
- Ak si všimnete do 12 hodín od normálnej doby dávkovania, že ste vynechali dávku, užite vynechanú dávku čo najskôr a potom pokračujte zvyčajnou dávkou v obvyklom čase, ako vám predpísal váš lekár.

- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku o viac ako 12 hodín od normálnej doby dávkovania, neužívajte vynechanú dávku. Vezmite si ďalšiu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vy alebo vaše deiťa prestanete užívať Kaletru

- Neprestaňte užívať Kaletru alebo nemeňte dennú dávku bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom.
- Aby bola infekcia HIV pod kontrolou, Kaletra sa má vždy užívať každý deň, bez ohľadu na to, či sa cítite lepšie.
- Užívanie Kaletry podľa odporúčania vám dá najlepšiu šancu na oddialenie vzniku rezistencie na tento liek.
- Ak vám nejaký vedľajší účinok bráni užívať Kaletru podľa odporúčania, povedzte to ihneď svojmu lekárovi.
- Vždy majte poruke dostatok Kaletry, aby sa vám neminula. Keď cestujete alebo potrebujete zostať v nemocnici, uistite sa, že máte dostatok Kaletry, aby vám vydržala, kým nedostanete ďalšiu.
- Pokračujte v užívaní tohto lieku, až kým vám lekár nepovie inak.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Kaletra môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Môže byť ťažké odlíšiť vedľajšie účinky zapríčinené Kaletrou od vedľajších účinkov iných liekov, ktoré užívate súbežne alebo od komplikácií infekcie HIV.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

U pacientov, ktorí užívali tento liek boli hlásené nasledovné nežiaduce účinky. Informujte ihneď svojho lekára o týchto alebo akýchkoľvek iných príznakoch. Ak tento stav pretrváva alebo sa zhoršuje, vyhľadajte lekársku pomoc.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí
- hnačka;
- nevoľnosť;
- infekcia horných dýchacích ciest.

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 ľudí
- zápal pankreasu;
- vracanie, zväčšenie brucha, bolesť v dolnej a hornej časti brucha, vetry, tráviace ťažkosti, znížená chuť do jedla; spätný tok žalúdkového obsahu do pažeráka, ktorý môže spôsobiť bolesť;
  - **Povedzte svojmu lekárovi**, ak pociťujete nevoľnosť, máte bolesť brucha alebo vraciate, keďže tieto príznaky môžu poukazovať na pankreatitídu (zápal pankreasu).

- opuch alebo zápal žalúdka, tenkého a hrubého čreva;
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšené hladiny triglyceridov (druh tuku) v krvi, vysoký krvný tlak;
- znížená schopnosť organizmu spracovať cukor vrátane cukrovky, chudnutie;
- znížený počet červených krviniek, znížený počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú zvládnuť infekcie;
- vyrážka, ekzém, zvýšený mazotok (hromadenie šupín mastnej kože);
- závrat, úzkosť, ťažkosti so spánkom;
- pocit únavy, nedostatok sily a energie, bolesť hlavy vrátane migrény;
- hemoroidy;
- zápal pečene vrátane zvýšených hodnôt pečeňových testov;
- alergické reakcie vrátane žihľavky a zápalu v ústach;
- infekcia dolných dýchacích ciest;
- zväčšenie lymfatických uzlín;
- impotencia, príliš silné alebo predĺžené menštruačné krvácanie alebo vynechanie menštruácie;
- poruchy svalov, ako sú slabosť a kŕče, bolesť kĺbov, svalov a chrbta;
- poškodenie nervov periférneho nervového systému;
- nočné potenie, svrbenie, vyrážky vrátane pupencov na koži, zápal kože alebo vlasových vačkov, hromadenie tekutiny v bunkách alebo tkanivách.

Menej časté: môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí
- nezvyčajné sny;
- strata alebo zmena chuťového vnímania;
- vypadávanie vlasov;
- odchýlky od normy na elektrokardiograme (EKG) nazývané predsieňovo-komorová blokáda;
- tvorba plátov vo vnútri tepien, čo môže viesť k infarktu a porážke;
- zápal krvných ciev a kapilár;
- zápal žlčovodu;
- nekontrolovateľná triaška;
- zápcha;
- zápal hlbokých žíl v súvislosti s krvnou zrazeninou;
- sucho v ústach;
- neschopnosť udržať stolicu;
- zápal hornej časti tenkého čreva nadväzujúcej na žalúdok, ranky alebo vredy v tráviacom trakte, krvácanie z čreva alebo konečníka;
- prítomnosť červených krviniek v moči;
- zožltnutie kože alebo očných bielkov (žltačka);
- ukladanie tuku v pečeni, zväčšenie pečene;
- znížená funkcia semenníkov;
- vzplanutie príznakov neaktívnej infekcie v tele (rekonštitúcia imunitného systému);
- zvýšená chuť do jedla;
- vysoká hladina bilirubínu (farbivo, vznikajúce pri rozpade červených krviniek) v krvi;
- znížená sexuálna túžba;
- zápal obličky;
- odumretie kosti, spôsobené nedostatočným krvným zásobením;
- ranky alebo vredy v ústach, zápal žalúdka a čreva;
- zlyhanie obličiek;
- rozpad svalových vlákien, ktorý vedie k uvoľneniu obsahu svalových vlákien (myoglobínu) do krvného obehu;
- zvuk v jednom alebo oboch ušiach, taký ako bzučanie, zvonenie alebo pískanie;
- tras;
- nezvyčajné uzatvorenie jednej z chlopní (trojcípej chlopne srdca);
- závrat (pocit točenia okolia);

- porucha oka, nezvyčajné videnie;
- zvýšenie hmotnosti.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí
– závažné alebo život ohrozujúce kožné vyrážky a pľuzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém).

Neznáme: frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov
– obličkové kamene.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kaletru

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte Kaletru po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na balení.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky uchovávania.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu farby.

Ako mám zlikvidovať nepoužitú Kaletru?

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Kaletra

Liečivá sú lopinavir a ritonavir.
Každá tableta Kaletry obsahuje 100 mg lopinaviru a 25 mg ritonaviru.

Ďalšie zložky sú:

Tableta
koloidný oxid kremičitý bezvodý, kopovidón, nátriumstearylfumarát, sorbitánlaurát.

Obal tablety
polyvinylalkohol, mastenec, oxid titaničitý, makrogoly typu 3350, červený oxid železitý E172.

Ako vyzerá Kaletra a obsah balenia

Kaletra filmom obalené tablety sú svetloružovej farby s vyrazeným označením “AC“ na jednej strane.

Kaletra 100 mg/25 mg filmom obalené tablety sa dodáva v plastových fľašiach obsahujúcich 60 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko

Výrobca:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.