

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaletra (80 mg+20 mg)/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml soluție orală conține lopinavir 80 mg și ritonavir 20 mg ca potențator farmacocinetic.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare 1 ml conține alcool etilic (42,4% v/v) 356,3 mg, sirop de porumb cu conținut mare de fructoză 168,6 mg, propilenglicol 152,7 mg (15,3% w/v) (vezi pct. 4.3), ulei de ricin polioxilat 40 10,2 mg și acesulfam de potasiu 4,1 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluția orală este de culoare galben până la portocaliu.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kaletra este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 14 zile și peste infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1).

Alegerea Kaletra pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV-1 tratați anterior cu inhibitori de protează trebuie să aibă la bază testarea individuală a rezistenței virale și antecedentele privind tratamentele efectuate (vezi pct. 4.4 și pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Kaletra trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Adulți și adolescenți

Doza recomandată de Kaletra este de 5 ml soluție orală (400/100 mg) de două ori pe zi, administrată cu alimente.

Copii cu vârsta de 14 zile și peste

Forma farmaceutică soluție orală este opțiunea recomandată pentru o mai riguroasă dozare la copii, ținând cont de suprafața corporală sau greutate. Cu toate acestea, în cazul în care se consideră necesar să se utilizeze forma solidă de dozare orală, se poate utiliza Kaletra 100 mg/25 mg comprimate la copii cu greutate mai mică de 40 kg sau cu suprafața corporală între 0,5 și 1,4 m² și care pot să înghită comprimate. Doza de Kaletra comprimate (400/100 mg de două ori pe zi) pentru adulți, se poate utiliza la copii cu greutate de 40 kg sau mai mare sau cu Suprafața corporală (SC)* mai mare de 1,4 m². Kaletra comprimate se administrează oral și comprimatele trebuie să fie înghițite întregi și nu mestecate, sparte sau sfărâmate. Vă rugăm consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Kaletra 100 mg/25 mg comprimate filmate.

Trebuie să se țină cont de cantitatea totală de alcool etilic și cea de propilenglicol prezente în toate medicamentele, inclusiv în Kaletra soluție orală, care urmează a fi administrate sugărilor, pentru a se evita toxicitatea acestor excipienți (vezi pct. 4.4).

Recomandări privind doza la pacienții copii cu vârsta între 14 zile și 6 luni

Recomandări privind doza pediatrică 2 săptămâni până la 6 luni		
În funcție de greutate (mg/kg)	În funcție de SC (mg/m²)*	Frecvența
16/4 mg/kg (corespunzător la 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m ² (corespunzător la 3,75 ml/m ²)	Administrată de două ori pe zi cu alimentele

*Suprafața corporală se poate calcula folosind ecuația următoare:

SC (m²) = $\sqrt{(\text{înălțimea (cm)} \times \text{greutatea (kg)})/3600}$

La pacienții cu vârsta mai mică de 6 luni nu se recomandă administrarea Kaletra concomitent cu efavirenz sau nevirapină.

Recomandări privind doza la pacienții copii cu vârsta mai mare de 6 luni și mai mică de 18 ani

Fără administrarea concomitentă de Efavirenz sau Nevirapină

În tabelul următor sunt recomandări de dozare pentru Kaletra soluție orală în funcție de greutate și de suprafața corporală (SC).

Recomandări de dozare pentru copii în funcție de greutate* > 6 luni până la 18 ani		
Greutate (kg)	Doza de soluție orală de două ori pe zi (doză în mg/kg)	Volumul de soluție orală administrat de două ori pe zi împreună cu alimentele (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir pe ml)**
7 până la < 15 kg 7 până la 10 kg > 10 până la < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
>15 până la 40 kg 15 până la 20 kg > 20 până la 25 kg > 25 până la 30 kg > 30 până la 35 kg > 35 până la 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	A se vedea recomandările privind doza la adult	

*recomandările de dozare în funcție de greutate se bazează pe date limitate

**volumul (ml) de soluție orală reprezintă doza medie pentru intervalul de greutate

Recomandări de dozare la copii pentru doza de 230/57,5 mg/m² > 6 luni până la < 18 ani	
Suprafața corporală* (m²)	Doza de soluție orală, de două ori pe zi (în 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)

*Suprafața corporală se poate calcula folosind ecuația următoare:

$$SC (m^2) = \sqrt{(\text{înălțimea (cm)} \times \text{greutatea (kg)})/3600}$$

Tratament concomitent: efavirenz sau nevirapină

La unii copii, este posibil ca doza de 230/57,5 mg/m² să fie insuficientă atunci când se administrează concomitent nevirapină sau efavirenz. La acești pacienți este necesară o creștere a dozei de Kaletra la 300/75 mg/m². Nu trebuie să se depășească doza recomandată de 533/133 mg sau 6,5 ml de două ori pe zi.

Copii cu vârsta mai mică de 14 zile și nou născuți prematuri

Kaletra soluție orală nu trebuie administrată la nou-născuți înainte de a atinge vârsta postmenstruală (prima zi a ultimei menstruații a mamei până la naștere plus timpul scurs după naștere) de 42 săptămâni și vârsta postnatală de cel puțin 14 zile (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, s-a observat o creștere a expunerii la lopinavir cu aproximativ 30%, dar nu se anticipează să aibă semnificație clinică (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă. Kaletra nu trebuie administrat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Deoarece clearance-ul renal al lopinavir și ritonavir este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală, nu se anticipează creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora. Deoarece lopinavir și ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Mod de administrare

Kaletra se administrează pe cale orală și trebuie luat întotdeauna cu alimentele (vezi pct. 5.2). Doza trebuie administrată utilizând o seringă gradată pentru administrare orală de 2 ml sau 5 ml care corespunde cel mai bine volumului prescris.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă.

Kaletra conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Kaletra nu trebuie administrat în asociere cu medicamente cu clearance în mare măsură dependent de CYP3A și ale căror concentrații plasmatice mari sunt asociate cu evenimente adverse grave și/sau care pun viața în pericol. Aceste medicamente includ:

Grupa medicamentului	Medicamentul din cadrul grupei	Raționament
Creștere a concentrației medicamentului utilizat concomitent		
Antagonist alfa ₁ -adrenoreceptor	Alfuzosin	Creștere a concentrației plasmatice a alfuzosinului ce poate determina hipotensiune arterială severă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu alfuzosin (vezi pct. 4.5).
Antianginos	Ranolazină	Creștere a concentrației plasmatice a ranolazinei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
Antiaritmice	Amiodaronă, dronedaronă	Creștere a concentrației plasmatice a amiodaronei și a dronedaronei. Astfel, crește riscul de aritmii sau de alte reacții adverse grave (vezi pct. 4.5).
Antibiotice	Acid fusidic	Creștere a concentrației plasmatice a acidului fusidic. Este contraindicată administrarea concomitentă cu acid fusidic în infecțiile dermatologice (vezi pct. 4.5).
Antineoplazice	Neratinib	Creștere a concentrațiilor plasmatice de neratinib, care pot să crească posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Venetoclax	Creștere a concentrației plasmatice de venetoclax. Creștere a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de stabilire a dozei (vezi pct. 4.5).
Medicamente antigutoase	Colchicină	Creștere a concentrației plasmatice a colchicinei. La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică este posibil să apară reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Antihistaminice	Astemizol, terfenadină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale astemizolului și terfenadinei. Astfel, crește riscul de aritmii grave al acestor medicamente (vezi pct. 4.5).
Antipsihotice/ Neuroleptice	Lurasidonă	Creștere a concentrației plasmatice a lurasidonei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Pimozidă	Creștere a concentrației plasmatice a pimozidei. Astfel, crește riscul de tulburări grave hematologice sau de alte reacții adverse grave ale acestui medicament (vezi pct. 4.5).

	Quetiapină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale quetiapinei, ceea ce poate duce la comă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu quetiapină (vezi pct. 4.5).
Alcaloizi de ergot	Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Creștere a concentrației plasmatice a derivaților de ergot care determină toxicitate acută, inclusiv vasospasm și ischemie (vezi pct. 4.5).
Medicamente prokinetice GI	Cisapridă	Creștere a concentrației plasmatice a cisapridei. Astfel, crește riscul de aritmii grave ale acestui medicament (vezi pct. 4.5).
Antivirale cu acțiune directă asupra virusului hepatitic C	Elbasvir/grazoprevir	Creștere a riscului de creștere a valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5).
Medicamente care modifică concentrația lipidelor		
Inhibitori de HMG Co-A reductază	Lovastatină, simvastatină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei; astfel, crește riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.5).
Inhibitor microsomal al proteinelor de transfer trigliceridic (IMPTT)	Lomitapidă	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lomitapidei (vezi pct. 4.5).
Inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5)	Avanafil	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale avanafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5).
	Sildenafil	Contraindicat numai atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP). Creștere a concentrației plasmatice a sildenafil. Astfel, crește posibilitatea reacțiilor adverse asociate sildenafilului (care includ hipotensiune arterială și sincopă). Vezi pct. 4.4 și pct. 4.5 pentru administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții cu disfuncție erectilă.
	Vardenafil	Creștere a concentrației plasmatice a vardenafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Sedative/hipnotice	Midazolam forma de administrare orală, triazolam	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale midazolam forma de administrare orală și triazolam. Astfel, crește riscul de sedare extremă și de deprimare respiratorie din cauza acestor medicamente. Pentru precauții privind administrarea parenterală a midazolam, vezi pct. 4.5.
Scădere a concentrației medicamentului lopinavir/ritonavir		
Medicamente care conțin plante medicinale	Sunătoare	Medicamente din plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) ca urmare a riscului de scădere a concentrației plasmatice și a eficacității clinice a lopinavirului și ritonavirului (vezi pct. 4.5).

Kaletra soluție orală este contraindicat la copii cu vârsta mai mică de 14 zile, la gravide, la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală și la pacienții tratați cu disulfiram sau metronidazol din cauza riscului potențial de toxicitate provocat de excipientul propilenglicol (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu afecțiuni coexistente

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Kaletra la pacienții cu afecțiuni hepatice severe subiacente. Kaletra este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Pacienții cu hepatită cronică tip B sau C care urmează tratament antiretroviral combinat prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și care pot pune viața în pericol. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita tip B sau C, vă rugăm să citiți rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncții hepatice pre-existente, inclusiv hepatită cronică, prezintă o frecvență crescută a tulburărilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați conform recomandărilor standard de practică clinică. Dacă la acești pacienți se observă agravarea afecțiunii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

La 7 zile de la inițierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir în asociere cu alte medicamente antiretrovirale s-a raportat creșterea valorilor transaminazelor cu sau fără creșterea bilirubinei atât la pacienții mono infectați cu HIV-1 cât și la persoanele la care s-a administrat tratament pentru profilaxia postexpunere. În unele cazuri, tulburările hepatice au fost grave.

Trebuie efectuate teste de laborator corespunzătoare înainte de inițierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir și trebuie efectuată o monitorizare atentă în timpul tratamentului.

Insuficiență renală

Deoarece clearance-ul renal al lopinavirului și ritonavirului este neglijabil, nu se anticipează o creștere a concentrațiilor plasmatiche la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece lopinavirul și ritonavirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, este puțin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Hemofilie

S-a raportat creșterea sângerărilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroză la pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează. La unii pacienți s-a administrat în plus factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, în cazul întreruperii prealabile a tratamentului cu inhibitori de protează, acesta a fost continuat sau a fost reluat. S-a observat o relație de cauzalitate chiar dacă mecanismul de acțiune nu a fost elucidat.

Ca urmare, pacienții cu hemofilie trebuie informați despre posibilitatea creșterii sângerărilor.

Pancreatită

S-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu Kaletra, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În majoritatea acestor cazuri, pacienții au prezentat în antecedente pancreatită și/sau tratament concomitent cu alte medicamente care pot determina pancreatită. Creșterea semnificativă a trigliceridelor este un factor de risc pentru apariția pancreatitei. Pacienții infectați cu HIV în stadiu avansat pot prezenta riscul de creștere a trigliceridelor și de apariție a pancreatitei.

Pancreatita trebuie luată în considerare dacă apar simptome clinice (greață, vărsături, dureri abdominale) sau modificări ale valorilor testelor de laborator (cum sunt valori crescute ale lipazei sau amilazei plasmatiche), care sugerează pancreatita. Pacienții care prezintă aceste semne sau simptome trebuie examinați iar tratamentul cu Kaletra trebuie întrerupt dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită (vezi pct. 4.8).

Sindromul inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii tratamentului antiretroviral combinat (TARC) poate să apară o reacție inflamatorie la germenii patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și care poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomatologiei. De obicei, astfel de reacții s-au observat în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecții generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament atunci când este necesar.

S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) care apar în cadrul reconstrucției imune; cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la tratament combinat antiretroviral (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Prelungirea intervalului PR

La unii subiecți adulți sănătoși, s-a evidențiat faptul că lopinavir/ritonavir poate determina prelungirea ușoară, asimptomatică, a intervalului PR. La pacienții cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir și care aveau afecțiuni cardiace organice subiacente și tulburări de conducere preexistente sau care utilizau medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului PR (cum sunt verapamil sau atazanavir), s-au raportat cazuri rare de bloc atrioventricular de grad 2 sau 3. La acești pacienți, Kaletra trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 5.1).

Greutatea și parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate să apară o creștere a greutatei și a valorilor lipidelor sanguine și ale glicemiei. Într-o anumită măsură, astfel de modificări pot fi în legătură cu controlul bolii și cu stilul de viață. În unele cazuri, pentru creșterea lipidelor există dovezi că aceasta este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creșterea în greutate nu există dovezi foarte clare ca fiind în legătură cu un anumit tratament. Pentru monitorizarea lipidelor sanguine și a glicemiei, se face trimitere la ghidurile privind tratamentul HIV disponibile. Tulburările metabolismului lipidic trebuie tratate prin măsuri clinice adecvate.

Interacțiuni cu medicamente

Kaletra conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a P450. Este posibil ca administrarea Kaletra să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A. Aceste creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent pot determina creșterea sau prelungirea efectului lor terapeutic și a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4, așa cum sunt inhibitorii de protează, pot să crească expunerea la bedaquilină ceea ce ar putea să crească riscul reacțiilor adverse ale bedaquilinei. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu lopinavir/ritonavir trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).

Administrarea concomitentă de delamanid cu un inhibitor puternic al CYP3A (așa cum este lopinavir/ritonavir) poate să crească ușor expunerea la metabolitul delamanidului, care a fost asociată cu prelungirea intervalului QT. Prin urmare, în cazul în care se consideră necesară administrarea concomitentă de delamanid cu lopinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe tot

parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).

S-au raportat interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal la pacienții tratați concomitent cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A așa cum este ritonavir. Este contraindicată administrarea concomitentă de colchicină la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu:

- tadalafil, indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.5);
- riociguat (vezi pct. 4.5);
- acid fusidic în infecțiile osteo-articulare (vezi pct. 4.5);
- salmeterol (vezi pct. 4.5);
- rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu atorvastatină. Dacă se consideră strict necesară utilizarea atorvastatinei, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă de atorvastatină cu monitorizarea atentă a reacțiilor adverse. De asemenea, este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei, dacă se utilizează Kaletra concomitent cu rosuvastatină. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină (vezi pct. 4.5).

Inhibitori PDE5

La pacienții care utilizează Kaletra se recomandă deosebită precauție atunci când li se prescrie sildenafil sau tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile. Se anticipează ca administrarea concomitentă de Kaletra cu aceste medicamente să determine creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice ale acestora ceea ce poate duce la apariția reacțiilor adverse asociate cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și erecție prelungită (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil sau vardenafil cu lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3). Este contraindicată utilizarea concomitentă de Kaletra și sildenafil indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).

Este necesară o atenție deosebită când se prescrie Kaletra concomitent cu medicamente cunoscute că induc prelungirea intervalului QT, cum sunt: clorfeniramină, chinidină, eritromicină, claritromicină. Într-adevăr, Kaletra poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent și acest lucru poate crește frecvența reacțiilor adverse cardiace asociate. În studiile preclinice s-au raportat evenimente cardiace în timpul tratamentului cu Kaletra; prin urmare, în prezent nu se pot exclude posibilele evenimente cardiace determinate de Kaletra (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu rifampicină. Rifampicina în asociere cu Kaletra poate determina scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot reduce semnificativ efectul terapeutic al lopinavirului. Expunerea adecvată la lopinavir/ritonavir poate fi atinsă atunci când se utilizează o doză mai mare de Kaletra, dar aceasta este asociată cu un risc crescut de apariție a efectelor toxice hepatice și gastrointestinale. De aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care este considerată absolut necesară (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu fluticazonă sau alți glucocorticoizi, cum sunt budesonidă și triamcinolon, care sunt metabolizați de către CYP3A4, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției efectelor sistemice determinate de corticosteroizi, incluzând sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

Alte interacțiuni

Pacienții care utilizează soluția orală, în special cei cu insuficiență renală sau cu capacitate scăzută de metabolizare a propilenglicolului (de exemplu cei de origine asiatică), trebuie monitorizați în vederea observării reacțiilor adverse ce pot avea legătură cu toxicitatea propilenglicolului (de exemplu

convulsii, stupoare, tahicardie, hiperosmolaritate, acidoză lactică, toxicitate renală, hemoliză) (vezi pct. 4.3).

Kaletra nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA. Persoanele tratate cu Kaletra pot dezvolta în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și cu SIDA.

Pe lângă propilenglicol, menționat mai sus, soluția orală Kaletra conține alcool etilic (42% v/v), care este potențial dăunător celor cu boli hepatice, alcoolism, epilepsie, traumatisme cranio-cerebrale sau afecțiuni cerebrale, cât și la gravide și copii. El poate modifica sau intensifica efectele altor medicamente. Soluția orală Kaletra conține până la 0,8 g fructoză pe doză, atunci când este administrată conform recomandărilor de dozaj. Acest lucru poate fi important în cazul intoleranței ereditare la fructoză. Soluția orală Kaletra conține până la 0,3 g glicerol pe doză. Numai în cazul unor doze mari inadecvate, poate determina cefalee și tulburări gastro-intestinale. Mai mult, uleiul de ricin polioxilat 40 hidrogenat și potasiul din compoziția soluției orale Kaletra pot determina tulburări gastro-intestinale numai în cazul unor doze mari inadecvate. Pacienții care urmează un regim cu conținut scăzut de potasiu trebuie avertizați.

Risc particular de toxicitate în ceea ce privește cantitatea de alcool etilic și propilenglicol conținute în Kaletra soluție orală

Profioniștii din domeniul sănătății trebuie să țină cont că soluția orală de Kaletra este foarte concentrată și conține 42,4% alcool etilic (v/v) și 15,3% propilenglicol (w/v). Fiecare 1 ml de Kaletra soluție orală conține 356,3 mg de alcool etilic și 152,7 mg de propilenglicol.

Pentru a minimiza riscul erorilor de medicație și de supradozaj, trebuie acordată atenție deosebită la calculul dozei de Kaletra, prescrierea medicamentului, transmiterea informației și la instrucțiunile privind doza. Acest lucru este important în special la sugari și la copiii mici.

Trebuie să se țină cont de cantitatea totală de alcool etilic și de propilenglicol prezentă în toate medicamentele care urmează a fi administrate sugarilor, pentru a se evita toxicitatea acestor excipienți. Sugarii trebuie monitorizați atent pentru toxicitatea asociată Kaletra soluție orală care include: hiperosmolaritate, cu sau fără acidoză lactică, toxicitate renală, deprimare a sistemului nervos central (SNC) (inclusiv stupoare, comă și apnee), convulsii, hipotonie, aritmii cardiace și modificări ale ECG și hemoliză. După punerea pe piață, s-au raportat, în special la nou născuții prematuri care au primit Kaletra soluție orală, cazuri de toxicitate cardiacă care au pus viața în pericol (inclusiv bloc atrioventricular (AV) total, bradicardie și cardiomiopatie), acidoză lactică, insuficiență renală acută, deprimare a SNC și complicații respiratorii care au condus la deces (vezi pct. 4.3 și 4.9).

Pe baza observațiilor dintr-un studiu la copii (expunerile observate au fost mai mici de aproximativ 35% pentru ASC₁₂ și 75% pentru C_{min} față de adulți), copiii de la 14 zile până la 3 luni ar putea avea expunere sub-optimală cu un risc potențial de supresie virologică inadecvată și apariția rezistenței (vezi pct. 5.2).

Deoarece Kaletra soluție orală conține alcool etilic, nu se recomandă să se administreze utilizând tuburi pentru alimentare din poliuretan din cauza unei posibile incompatibilități.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 1 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Kaletra conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori *in vitro* ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Administrarea concomitentă de Kaletra și medicamente metabolizate în principal de către CYP3A poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale celorlalte medicamente, care poate

crește sau prelungește efectele terapeutice și reacțiile adverse ale acestora. Kaletra nu inhibă CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 sau CYP1A2 la concentrații relevante clinic (vezi pct. 4.3).

S-a demonstrat că, *in vivo*, Kaletra își induce propria metabolizare și crește biotransformarea unor medicamente metabolizate de către izoenzymele citocromului P450 (inclusiv CYP2C9 și CYP2C19) și prin glucuronoconjugare. Aceasta poate determina concentrații plasmatice scăzute și reducerea potențială a eficacității medicamentelor administrate concomitent.

Medicamentele contraindicate în special datorită amplitudinii anticipate a interacțiunilor și din cauza riscului reacțiilor adverse grave, sunt enumerate la pct. 4.3.

Interacțiunile atât cunoscute cât și cele teoretice cu alte medicamente antiretrovirale selectate și cu medicamente non-antivirale sunt enumerate în tabelul următor. Nu se așteaptă ca datele din tabel să fie complete sau cuprinzătoare. Trebuie consultat rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

Tabel cu date privind interacțiuni cu alte medicamente

Interacțiunile între Kaletra și medicamente administrate concomitent sunt enumerate în tabelul următor (creștere este indicată “↑”, scădere este indicată “↓”, nemodificat “↔”).

Cu excepția cazului în care este menționată specific doza, studiile enumerate în continuare s-au efectuat cu doza recomandată pentru lopinavir/ritonavir (de exemplu 400/100 mg de două ori pe zi).

Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C_{max}, C_{min} Mecanismul interacțiunii	Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Kaletra
Medicamente antiretrovirale		
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT)</i>		
Lamivudină	Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Abacavir, zidovudină	Abacavir, zidovudină: Pot să scadă concentrațiile plasmatice ca urmare a creșterii glucuronoconjugării de către lopinavir/ritonavir.	Nu se cunoaște semnificația clinică a scăderii concentrațiilor plasmatice de abacavir și zidovudină
Tenofovir fumarat de disoproxil (FD), 300 mg o dată pe zi (echivalent cu tenofovir disoproxil 245 mg)	Tenofovir: ASC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei. Concentrațiile plasmatice crescute ale tenofovir pot exacerba reacțiile adverse asociate administrării tenofovir, inclusiv tulburări renale.
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)</i>		
Efavirenz, 600 mg o dată pe zi	Lopinavir: ASC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Consultați pct. 4.2 pentru recomandări privind doza de Kaletra sau luați în considerare o terapie alternativă.
Nevirapină, 200 mg de două ori pe zi	Lopinavir: ASC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Consultați pct. 4.2 pentru recomandări privind doza de Kaletra sau luați în considerare o terapie alternativă.

Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C_{max}, C_{min} Mecanismul interacțiunii	Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Kaletra
Etravirină (Lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi)	Etravirină: ASC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: ASC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei
Rilpivirină (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg de două ori pe zi)	Rilpivirină: ASC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: ASC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inhibiția enzimelor CYP3A)	Utilizarea concomitentă de Kaletra cu rilpivirină determină creștere a concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei, dar nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antagonist CCR5 HIV</i>		
Maraviroc	Maraviroc: ASC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	În timpul utilizării concomitente cu Kaletra 400 mg/100 mg de două ori pe zi, doza de maraviroc trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi.
<i>Inhibitor de integrază</i>		
Raltegravir	Raltegravir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Administrarea concomitentă cu alți inhibitori de protează HIV (IP)</i> Conform recomandărilor actuale de tratament, în general nu se recomandă tratamentul dublu cu inhibitori de protează.		

Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C_{max}, C_{min} Mecanismul interacțiunii	Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Kaletra
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg de două ori pe zi) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi) sau Fosamprenavir (1400 mg de două ori pe zi) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg de două ori pe zi)	Fosamprenavir: Concentrațiile plasmatice de amprenavir scad semnificativ	Administrarea concomitentă de fosamprenavir în doze crescute (1400 mg, de două ori pe zi) cu Kaletra soluție orală (533/133 mg de două ori pe zi), la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează, comparativ cu administrarea dozelor standard de fosamprenavir/ritonavir, a determinat creșterea incidenței evenimentelor adverse gastro-intestinale și creșterea trigliceridelor fără creșterea eficacității virologice în cazul utilizării regimului combinat. Administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg de două ori pe zi)	Lopinavir: ASC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%	Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente.
<i>Medicamente antiacide</i>		
Omeprazol (40 mg o dată pe zi)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ranitidină (150 mg doză unică)	Ranitidină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C_{max}, C_{min} Mecanismul interacțiunii	Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Kaletra
<i>Antagonist alfa₁ adrenergic</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile alfuzosinului.	Administrarea concomitentă de Kaletra și alfuzosin este contraindicată (vezi pct. 4.3) din cauza creșterii toxicității legate de alfuzosin, inclusiv hipotensiune arterială
<i>Analgezice</i>		
Fentanil	Fentanil Crește riscul apariției reacțiilor adverse (deprimare respiratorie, sedare) datorită concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse (în special a deprimării respiratorii, dar, și a sedării) atunci când fentanil se administrează concomitent cu Kaletra.
<i>Antianginos</i>		
Ranolazină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile ranolazinei.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu ranolazină (vezi pct. 4.3).
<i>Antiaritmice</i>		
Amiodaronă, Dronedaronă	Amiodaronă, Dronedaronă: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra și amiodaronă sau dronedaronă (vezi pct. 4.3) deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor sau a altor reacții adverse grave.

Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C_{max}, C_{min} Mecanismul interacțiunii	Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Kaletra
Digoxină	Digoxină: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmare a inhibării glicoproteinei-P de către lopinavir/ritonavir. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei poate diminua în timp, datorită apariției inducției P _{gp} .	Se impune precauție și se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de digoxină, dacă este posibil, în cazul administrării concomitente de Kaletra cu digoxină. Este necesară prudență deosebită atunci când se prescrie Kaletra pacienților tratați cu digoxină, deoarece efectul inhibitor acut al ritonavirului asupra P _{gp} se așteaptă să crească semnificativ concentrațiile plasmatice ale digoxinei. Inițierea tratamentului cu digoxină la pacienți tratați deja cu Kaletra este posibil să determine creșteri mai mici decât se așteaptă ale concentrațiilor plasmatice de digoxină.
Bepiridil, lidocaină forma cu administrare sistemică și chinidină	Bepiridil, lidocaină forma cu administrare sistemică, chinidină: Concentrațiile plasmatice pot să crească atunci când sunt administrate concomitent cu lopinavir/ritonavir.	Se impune precauție și atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a medicamentului.
<i>Antibiotice</i>		
Claritromicină	Claritromicină: Se anticipează creșteri moderate ale ASC a claritromicinei ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	La pacienții cu insuficiență renală (ClCr <30 ml/min) trebuie luată în considerare reducerea dozei de claritromicină (vezi pct. 4.4). Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent claritromicină și Kaletra la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.
<i>Medicamente antineoplazice și inhibitori ai kinazei</i>		
Abemaciclib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir.	Trebuie evitată administrarea concomitentă de abemaciclib și Kaletra. Dacă această administrare concomitentă este considerată inevitabilă, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru abemaciclib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu abemaciclib.

Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C_{max}, C_{min} Mecanismul interacțiunii	Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Kaletra
Apalutamidă	Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 și acest lucru poate determina scăderea expunerii pentru lopinavir/ritonavir. Concentrațiile serice ale apalutamidei pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Scăderea expunerii pentru Kaletra poate avea ca rezultat pierderea potențială a răspunsului virologic. În plus, administrarea concomitentă de apalutamidă și Kaletra poate determina evenimente adverse grave, inclusiv convulsii, din cauza concentrațiilor crescute de apalutamidă. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu apalutamidă.
Afatinib (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Afatinib: ASC: ↑ C_{max}: ↑ Amploarea creșterii depinde de momentul administrării ritonavirului. Din cauza PRCS (proteine rezistente la cancerul de sân/ABCG2) și inhibării puternice a P-gp de către lopinavir/ritonavir	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent afatinib și Kaletra. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru afatinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu afatinib.
Ceritinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către lopinavir/ritonavir.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent ceritinib și Kaletra. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ceritinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu ceritinib.
Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, așa cum sunt dasatinib și nilotinib, vincristină, vinblastină	Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, așa cum sunt dasatinib și nilotinib, de asemenea, vincristină și vinblastină: Risc de creștere a reacțiilor adverse din cauza concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Monitorizare atentă a toleranței la aceste medicamente antineoplazice.

Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C_{max}, C_{min} Mecanismul interacțiunii	Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Kaletra
Encorafenib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de encorafenib și Kaletra poate crește expunerea la encorafenib, ceea ce poate crește riscul de toxicitate, inclusiv riscul de evenimente adverse grave, cum este prelungirea intervalului QT. Trebuie evitată administrarea concomitentă de encorafenib și Kaletra. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și Kaletra trebuie utilizat, pacienții trebuie atent monitorizați din punct de vedere al siguranței
Fostamatinib	Creșterea expunerii la metabolitul R406 al fostamatinibului.	Administrarea concomitentă de fostamatinib și Kaletra poate crește expunerea la metabolitul R406 al fostamatinibului, ceea ce poate duce la evenimente adverse asociate dozei, cum ar fi hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune arterială sau diaree. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fostamatinib pentru recomandări privind reducerea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente.
Ibrutinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de ibrutinib și Kaletra poate să crească expunerea la ibrutinib, ceea ce poate să crească riscul de toxicitate inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală. Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibrutinib și Kaletra. În cazul în care se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie să se utilizeze Kaletra, se scade doza de ibrutinib la 140 mg și se monitorizează atent pacientul pentru toxicitate.
Neratinib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir.	Este contraindicată utilizarea concomitentă de neratinib și Kaletra din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol, inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).

Venetoclax	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.3 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). La pacienții care au terminat perioada de creștere a dozei și cărora li se administrează o doză zilnică constantă de venetoclax, se scade doza de venetoclax cu cel puțin 75% atunci când se utilizează inhibitori puternici ai CYP3A (pentru instrucțiuni privind doza, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). Pacienții trebuie să fie monitorizați atent pentru a observa semnele care au legătură cu toxicitatea venetoclaxului.
<i>Anticoagulante</i>		
Warfarină	Warfarină: Concentrațiile plasmatice ale warfarinei pot fi influențate în cazul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir ca urmare a inducției CYP2C9.	Se recomandă monitorizarea INR (raport internațional standardizat).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg de 2 ori pe zi)	Rivaroxaban: ASC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Ca urmare a inhibării CYP3A și gp-P de către lopinavir/ritonavir	Administrarea concomitentă de rivaroxaban și Kaletra poate crește expunerea la rivaroxaban, care poate crește riscul de sângerare. Nu se recomandă utilizarea de rivaroxaban la pacienții care primesc tratament concomitent cu Kaletra (vezi pct. 4.4).
Dabigatran etexilat, Edoxaban	Dabigatran etexilat, Edoxaban: Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării gp-P de către lopinavir/ritonavir.	Când Kaletra este administrat concomitent cu anticoagulante orale directe (AOD) monitorizarea clinică și/sau reducerea dozei de AOD trebuie luată în considerare, atunci când un AOD este transportat de gp-P, dar nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv dabigatran etexilat și edoxaban.

<i>Anticonvulsivante</i>		
Fenitoină	Fenitoină: Concentrațiile plasmatice de fenitoină la starea de echilibru au scăzut ca urmare a inducției CYP2C9 și CYP2C19 de către lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Concentrațiile plasmatice scad ca urmare a inducției CYP3A de către fenitoină.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent fenitoină cu Kaletra. Concentrația fenitoiniei trebuie monitorizată atunci când se administrează concomitent cu Kaletra. Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Kaletra atunci când se administrează concomitent cu fenitoină. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei.
Carbamazepină și fenobarbital	Carbamazepină: Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A de către carbamazepină și fenobarbital.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent carbamazepină sau fenobarbital cu Kaletra. Concentrațiile plasmatice de carbamazepină și fenobarbital trebuie monitorizate atunci când acestea sunt administrate concomitent cu Kaletra. Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Kaletra atunci când se administrează concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei.

Lamotrigină și valproat	Lamotrigină: ASC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Ca urmare a inducerii glucuronoconjugării lamotriginei Valproat: ↓	Atunci când Kaletra și acidul valproic sau valproatul sunt administrate concomitent, pacienții trebuie atent monitorizați pentru un efect scăzut al AVP. <u>La pacienții care încep sau opresc Kaletra în timp ce utilizează lamotrigină doză de întreținere:</u> poate fi necesar să se crească doza de lamotrigină dacă se adaugă Kaletra sau să se scadă dacă se întrerupe Kaletra; prin urmare, pentru a vedea dacă este necesară ajustarea dozei de lamotrigină, trebuie să se monitorizeze concentrația plasmatică a lamotriginei, în special înainte și timp de 2 săptămâni de la începerea sau întreruperea tratamentului cu Kaletra. <u>La pacienții care utilizează deja Kaletra și încep tratamentul cu lamotrigină:</u> nu este necesară altă ajustare a dozei de lamotrigină în afară de creșterea dozei recomandată.
<i>Antidepresive și anxiolitice</i>		
Trazodonă doză unică (Ritonavir, 200 mg de două ori pe zi)	Trazodonă: ASC: ↑ de 2,4 ori S-au observat reacții adverse cum sunt greață, amețeli, hipotensiune arterială și sincopă în cazul administrării concomitente de trazodonă și ritonavir.	Nu se cunoaște dacă combinația Kaletra determină o creștere similară a expunerii la trazodonă. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție și trebuie luată în considerare utilizarea unei doze mai mici de trazodonă.
<i>Antifungice</i>		
Ketoconazol și itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Concentrațiile serice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă doze mari de ketoconazol și itraconazol (>200 mg pe zi).
Voriconazol	Voriconazol: Concentrațiile plasmatice pot să scadă.	Administrarea concomitentă de voriconazol cu doze mici de ritonavir (100 mg de două ori pe zi), atât cât conține și Kaletra, trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea voriconazol.

<i>Medicamente antigutoase</i>		
Colchicină doză unică (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Colchicină: ASC: ↑ 3 ori C _{max} : ↑ 1,8 ori Ca urmare a inhibării gp-P și/sau CYP3A4 de către ritonavir.	Administrarea concomitentă de Kaletra cu colchicină la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică este contraindicată din cauza creșterii potențiale a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol cum este toxicitatea neuromusculară a colchicinei (inclusiv rabdomioliză) (vezi pct. 4.3 și 4.4). Se recomandă scăderea dozei de colchicină sau întreruperea tratamentului cu colchicină la pacienții cu funcția renală sau hepatică normală dacă este necesar tratamentul cu Kaletra. Consultați informațiile privind prescrierea pentru colchicină.
<i>Antihistaminice</i>		
Astemizol Terfenadină	Pot să crească concentrațiile serice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu astemizol și terfenadină deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de aceste medicamente (vezi pct. 4.3).
<i>Antiinfecțioase</i>		
Acid fusidic	Acid fusidic: Concentrațiile pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de Kaletra cu acid fusidic în afecțiunile dermatologice este contraindicată din cauza creșterii riscului de reacții adverse ale acidului fusidic, în special rabdomioliza (vezi pct. 4.3). Atunci când acesta se utilizează pentru infecțiile osteo-articulare, în cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă a reacțiilor adverse musculare (vezi pct. 4.4).
<i>Antimicobacteriene</i>		
Bedaquilină (doză unică) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, doze multiple)	Bedaquilină: ASC: ↑ 22% C _{max} : ↔ În timpul administrării concomitente pe termen lung cu lopinavir/ritonavir, s-a observat un efect mai pronunțat al expunerii la bedaquilina plasmatică Probabil din cauza inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu Kaletra trebuie evitată din cauza riscului de apariție a evenimentelor adverse ale bedaquilinei. Dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu Kaletra trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).

Delamanid (100 mg de două ori pe zi) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi)	Delamanid: ASC: ↑ 22% DM-6705 (metabolitul activ al delamanid): ASC: ↑ 30% Un efect mai crescut la expunerea la DM-6705 poate fi observat în timpul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir.	Din cauza riscului prelungirii intervalului QT asociată cu DM 6705, dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu Kaletra, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).
Rifabutină 150 mg o dată pe zi	Rifabutină (substanța activă și metabolitul său activ 25-O-deacetil): ASC: ↑ de 5,7 ori C_{max}: ↑ de 3,5 ori	Atunci când se utilizează în asociere cu Kaletra, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile stabilite (de exemplu luni-miercuri-vineri). Se impune monitorizarea atentă a reacțiilor adverse asociate rifabutinei, inclusiv neutropenie și uveită, din cauza unei creșteri anticipate a expunerii la rifabutină. La pacienții la care doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână nu este tolerată, se recomandă reducerea suplimentară a dozei de rifabutină la 150 mg de 2 ori pe săptămână în zile stabilite. Trebuie avut în vedere faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână nu oferă o expunere optimă la rifabutină, determinând un risc de apariție a rezistenței la rifamicină și eșec terapeutic. Nu este necesară ajustarea dozei de Kaletra.
Rifampicină	Lopinavir: S-au observat scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir ca urmare a inducției CYP3A de către rifampicină.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu rifampicină, deoarece poate determina scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot să reducă semnificativ efectul terapeutic al lopinavir. Ajustarea dozei de Kaletra la 400 mg/400 mg (de exemplu Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) de două ori pe zi a permis compensarea efectului inductor al rifampicinei asupra CYP 3A4. Cu toate acestea, această ajustare a dozei poate fi asociată cu o creștere a ALT/AST și cu o creștere a tulburărilor gastrointestinale. Ca urmare, această administrare concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că este absolut

		necesară. Dacă s-a hotărât că această administrare concomitentă nu poate fi evitată, o doză mai mare de Kaletra de 400 mg/400 mg de două ori pe zi poate fi administrată concomitent cu rifampicina cu monitorizarea atentă a siguranței și a efectului terapeutic ale medicamentului. Doza de Kaletra trebuie crescută treptat numai după inițierea tratamentului cu rifampicină (vezi pct. 4.4).
<i>Antipsihotice</i>		
Lurasidonă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de lurasidonă.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu lurasidonă (vezi pct. 4.3).
Pimozidă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de pimozidă.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra și pimozidă deoarece poate să crească riscul de apariție a tulburărilor hematologice grave sau a altor reacții adverse grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).
Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de quetiapină.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra și quetiapină, deoarece poate crește efectele toxice ale quetiapinei.
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	Midazolam forma de administrare orală: ASC: ↑ de 13 ori Midazolam forma injectabilă: ASC: ↑ de 4 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Kaletra nu trebuie utilizat concomitent cu forma orală de midazolam (vezi pct. 4.3), în timp ce utilizarea concomitentă de Kaletra cu midazolam forma injectabilă trebuie făcută cu prudență. Dacă se administrează Kaletra concomitent cu midazolam forma injectabilă, această administrare trebuie făcută în secția de terapie intensivă (ATI) sau secții similare care asigură monitorizare clinică și abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam în special dacă se utilizează mai mult de o singură doză.
<i>Agonist beta₂-adrenergic (cu durată lungă de acțiune)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Se așteaptă creșterea concentrațiilor plasmatice ca	Utilizarea concomitentă poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, inclusiv

	urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu salmeterol (vezi pct. 4.4).
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
Felodipină, nifedipină și nicarpidină	Felodipină, nifedipină și nicarpidină: Concentrațiile plasmatice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea clinică atât a efectelor terapeutice cât și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Kaletra.
<i>Corticosteroizi</i>		
Dexametazonă	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A de către dexametazonă.	Se recomandă monitorizarea clinică a eficacității antivirale atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Kaletra.
Propionat de fluticazonă, budesonidă, trimacinolon în formele farmaceutice cu administrare inhalatorie, injectabilă sau intranasală	Propionat de fluticazonă, 50 µg intranasal de patru ori pe zi: Concentrațiile plasmatice: ↑ Concentrațiile cortizolului: ↓ 86%	Efecte de intensitate mai mare se anticipează în cazul administrării pe cale inhalatorie a propionatului de fluticazonă. S-au raportat efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală la pacienții care au utilizat concomitent ritonavir și propionat de fluticazonă pe cale intranasală sau inhalatorie; acest lucru se constată și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de către izoenzima CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă și triamcinolon. În consecință, nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu acești corticosteroizi, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare fie scăderea dozei de corticosteroid și monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice, fie utilizarea unui corticosteroid care nu este metabolizat de către CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). În plus, în cazul întreruperii administrării corticosteroizilor, este posibil ca scăderea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai lungă de timp.
<i>Inhibitori de fosfodiesterază (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg de două ori pe zi)	Avanafil: ASC: ↑ de 13 ori	Este contraindicată utilizarea avanafilului cu Kaletra (vezi pct. 4.3).

	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	
Tadalafil	Tadalafil: ASC: ↑ de 2 ori Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	<u>În tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare:</u> Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu sildenafil (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu tadalafil. <u>În tratamentul disfuncției erectile:</u> Este necesară atenție deosebită atunci când se prescrie sildenafil sau tadalafil pacienților cărora li se administrează Kaletra și monitorizarea atentă a evenimentelor adverse cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și erecție prelungită (vezi pct. 4.4). Atunci când se administrează concomitent cu Kaletra, dozele de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg în 48 ore, iar dozele de tadalafil nu trebuie să depășească 10 mg la interval de 72 ore.
Sildenafil	Sildenafil: ASC: ↑ de 11 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	
Vardenafil	Vardenafil: ASC: ↑ de 49 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată utilizarea concomitentă de vardenafil cu Kaletra (vezi pct. 4.3).
<i>Alcaloizi de ergot</i>		
Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu alcaloizi de ergot deoarece poate să determine toxicitate acută determinată de ergot, inclusiv vasospasm și icemie (vezi pct. 4.3).
<i>Medicamente prokinetice GI</i>		
Cisapridă	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu cisapridă deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).

<i>Antivirale cu acțiune directă asupra VHC</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg o dată pe zi)	Elbasvir: ASC: ↑ 2,71-ori C_{max}: ↑ 1,87-ori C₂₄: ↑ 3,58-ori Grazoprevir: ASC: ↑ 11,86-ori C_{max}: ↑ 6,31-ori C₂₄: ↑ 20,70-ori (combinații de mecanisme inclusiv inhibarea CYP3A) Lopinavir: ↔	Este contraindicată administrarea concomitentă de elbasvir/grazoprevir cu Kaletra (vezi pct. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei -P, BCRP și OATP1B de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Kaletra din cauza riscului crescut de creștere a ALT asociată cu creșterea expunerii la glecaprevir.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Concentrațiile plasmatice de sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei -P, BCRP și OATP1B1/3 de către lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, numai creșterea expunerii la voxilaprevir este considerată relevantă din punct de vedere clinic.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Inhibitori ai proteazei VHC</i>		
Simeprevir 200 mg zilnic (ritonavir 100 mg de două ori pe zi)	Simeprevir: ASC: ↑ 7,2 ori C_{max}: ↑ 4,7 ori C_{min}: ↑ 14,4 ori	Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu simeprevir.

<i>Produse din plante medicinale</i>		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inhibării CYP3A de către preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare.	Preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie asociate cu lopinavir și ritonavir. Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, administrarea acestora trebuie întreruptă și, dacă este posibil, se verifică încărcătura virală. Concentrațiile plasmatice de lopinavir și ritonavir pot să crească după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare. Este posibil ca doza de Kaletra să necesite ajustare. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după oprirea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3). Prin urmare, administrarea Kaletra poate să înceapă în condiții de siguranță la 2 săptămâni după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare.
<i>Imunosupresoare</i>		
Ciclosporină, sirolimus (rapamicină) și tacrolimus	Ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus: Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea cu frecvență mai mare a concentrațiilor terapeutice, până când concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente se stabilizează.
<i>Medicamente hipolipemiante</i>		
Lovastatină și simvastatină	Lovastatină, simvastatină: Creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Deoarece concentrațiile plasmatice crescute ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază pot determina miopatie, inclusiv rabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu Kaletra este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Medicamente care modifică concentrația lipidelor</i>		
Lomitapidă	Inhibitorii CYP3A4 cresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici crescând expunerea de aproximativ 27 de ori. Se așteaptă creșterea concentrațiilor de lomitapidă ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă a Kaletra cu lomitapidă este contraindicată (vezi informații privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3).

Atorvastatină	Atorvastatină: ASC: ↑ de 5,9 ori C _{max} : ↑ de 4,7 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă cu atorvastatină. Dacă utilizarea atorvastatinei este absolut necesară, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă cu monitorizare atentă a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).
Rosuvastatină, 20 mg o dată pe zi.	Rosuvastatină: ASC: ↑ de 2 ori C _{max} : ↑ de 5 ori Deși rosuvastatina este metabolizată în proporție mică de CYP3A4, s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatice a acesteia. Mecanismul acestei interacțiuni se poate datora inhibării proteinelor transportoare.	Este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei de rosuvastatină atunci când Kaletra se administrează concomitent (vezi pct. 4.4).
Fluvastatină sau pravastatină	Fluvastatină, pravastatină: Nu se anticipează interacțiuni relevante clinic. Pravastatina nu este metabolizată de CYP450. Fluvastatina este parțial metabolizată de CYP2C9.	Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă fluvastatina sau pravastatina.
<i>Opioide</i>		
Buprenorfină, 16 mg o dată pe zi	Buprenorfină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Metadonă	Metadonă: ↓	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de metadonă.
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	În cazul administrării concomitente de Kaletra cu contraceptive care conțin etinilestradiol (indiferent de forma de prezentare a contraceptivului, de exemplu cel cu administrare orală sau sub formă de platură), trebuie utilizate metode suplimentare de contracepție.
<i>Medicamente care ajută la renunțarea la fumat</i>		
Bupropionă	Bupropionă și metabolitul său activ, hidroxi-bupropionă: ASC și C _{max} ↓ ~50% Acest efect poate fi ca urmare a inducției metabolizării bupropionei.	Dacă este absolut necesară administrarea concomitentă de Kaletra cu bupropionă, aceasta trebuie făcută cu monitorizare clinică atentă în ceea ce privește eficacitatea bupropionei, fără creșterea dozei recomandate, în pofida efectului inductor observat.

<i>Tratament de substituție a hormonilor tiroidieni</i>		
Levotiroxină	După punerea pe piață, s-au raportat cazuri care au indicat o posibilă interacțiune dintre medicamentele care conțin ritonavir și levotiroxină.	La pacienții tratați cu levotiroxină, trebuie să se monitorizeze hormonul stimulator tiroidian (TSH) cel puțin în prima lună după începerea și/sau întreruperea tratamentului cu lopinavir/ritonavir.
<i>Medicamente vasodilatatoare</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Concentrațiile plasmatice ale lopinavir/ritonavir pot să scadă ca urmare a inducerii CYP3A4 de către bosentan. Bosentan: ASC: ↑ 5-ori C_{max}: ↑ 6-ori Inițial, C_{min} a bosentan: ↑ de aproximativ 48-ori. Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Trebuie precauție în cazul în care se administrează concomitent Kaletra cu bosentan. Atunci când Kaletra se administrează concomitent cu bosentan, mai ales în prima săptămână de administrare concomitentă, trebuie controlată eficacitatea tratamentului pentru HIV și pacienții trebuie monitorizați atent pentru toxicitatea asociată bosentanului.
Riociguat	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat și Kaletra (vezi pct. 4.4 și consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru riociguat).
<i>Alte medicamente</i>		
Pe baza profilurilor metabolice cunoscute, nu se anticipează interacțiuni semnificative clinic între Kaletra și dapsonă, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicină sau fluconazol.		

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și ca urmare pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou-născut, pentru a stabili siguranța pentru făt, trebuie luate în considerare studiile efectuate la animale precum și experiența clinică la gravide.

A fost studiată utilizarea lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii la peste 3000 femei, inclusiv în timpul primului trimestru de sarcină la peste 1000 femei.

În supravegherea după punerea pe piață prin intermediul Registrului Antiretroviral al Gravidelor inițiat în ianuarie 1989, la un număr de peste 1000 femei expuse la Kaletra în timpul primului trimestru de sarcină nu s-a observat risc crescut de apariție a defectelor la naștere după expunere. Prevalența defectelor la naștere după expunerea la lopinavir în orice trimestru este comparabilă cu prevalența observată la populația generală. Nu s-a observat nicio caracteristică a defectelor la naștere sugestivă pentru o etiologie comună. Studiile efectuate la animale au indicat o toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor menționate, este puțin probabil un risc malformativ la om. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, lopinavir poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptare

În studiile la șobolan s-a arătat că lopinavirul se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman. Ca regulă generală, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu alăpteze, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitate

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității. Nu sunt disponibile date privind efectul lopinavir/ritonavir asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați că a fost raportată greață în timpul tratamentului cu Kaletra (vezi pct. 4.8).

Soluția orală Kaletra conține alcool etilic aproximativ 42% v/v.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Kaletra a fost studiată în studii clinice de fază II-IV la peste 2600 pacienți, dintre care la peste 700 s-a administrat o doză de 800/200 mg (6 capsule sau 4 comprimate) o dată pe zi. În ceea ce privește inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT), în unele studii, Kaletra a fost utilizat în asociere cu efavirenz sau nevirapină.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în legătură cu Kaletra în timpul studiilor clinice au fost diaree, greață, vărsături, hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie. Diareea, greața și vărsăturile pot să apară la începutul tratamentului, în timp ce hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia pot să apară mai târziu, pe parcursul tratamentului. În studiile clinice de fază II-IV, reacțiile adverse legate de tratament au dus la retragerea prematură din studiu a 7% dintre subiecți.

Este important de reținut că s-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu Kaletra, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În plus, în timpul tratamentului cu Kaletra s-au raportat cazuri rare de creșteri ale intervalului PR (vezi pct. 4.4).

b. Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacții adverse raportate în studii clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață, la adulți și copii:

Următoarele evenimente au fost identificate ca fiind reacții adverse. Categoria de frecvență include toate evenimentele raportate, de intensitate moderată până la severă, indiferent de evaluarea cauzalității individuale. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, folosind următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse în studii clinice și după punerea pe piață, la pacienți adulți		
Aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare
	Frecvente	Infecții ale căilor respiratorii inferioare, infecții cutanate inclusiv celulită, foliculită și furuncul
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, leucopenie, neutropenie, limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate, inclusiv urticarie și angioedem
	Mai puțin frecvente	Sindrom inflamator de reconstrucție imună
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hipogonadism

Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Modificări ale glicemiei, inclusiv diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, scădere ponderală, scădere a apetitului alimentar
	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, creștere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate
	Mai puțin frecvente	Coșmaruri, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee (inclusiv migrenă), neuropatie (inclusiv neuropatie periferică), amețeli, insomnie
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral, convulsii, disgeuzie, ageuzie, tremor
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Ateroscleroză manifestată prin infarct miocardic ¹ , bloc atrioventricular, insuficiență tricuspidiană
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă profundă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață
	Frecvente	Pancreatită ¹ , vărsături, boală de reflux gastroesofagian, gastroenterită și colită, dureri abdominale (regiunea superioară și inferioară), distensie abdominală, dispepsie, hemoroizi, flatulență
	Mai puțin frecvente	Hemoragie gastrointestinală, inclusiv ulcer gastric și duodenal, duodenită, gastrită și rectoragie, stomatită și ulcerații bucale, incontinență fecală, constipație, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatită inclusiv creșteri ale AST, ALT și GGT
	Mai puțin frecvente	Icter, steatoză hepatică, hepatomegalie, colangită, hiperbilirubinemie
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie inclusiv erupție cutanată maculopapulară, dermatită/erupție cutanată inclusiv eczemă și dermatită seboreică, transpirații nocturne, prurit
	Mai puțin frecvente	Alopecie, capilarită, vasculită
	Rare	Sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie, durere musculară și osoasă inclusiv artralgie și dursalgie, tulburări musculare cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, osteonecroză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Scădere a clearance-ului creatininei, nefrită, hematurie
	Cu frecvență necunoscută	Nefrolitiază
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Disfuncție erectilă, tulburări ale menstruației - amenoree, menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate incluzând astenie

¹ Vezi pct. 4.4: pancreatită și lipide

c. Descrierea reacțiilor adverse menționate

S-a raportat sindrom Cushing la pacienții care utilizează ritonavir concomitent cu propionat de fluticazonă administrat pe cale inhalatorie sau intranasală; de asemenea, acest sindrom poate să apară și la alți corticosteroizi metabolizați pe calea izoenzimei CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pe parcursul tratamentului cu inhibitori de protează, în special în asociere cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază, s-au raportat creșteri ale creatin fosfochinazei (CPK), mialgie, miozită și, rar, rabdomioliză.

Parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral, pot să crească greutatea și valorile lipidelor sanguine și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), pot să apară reacții inflamatorii până la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc cunoscuți, cu boală HIV avansată sau cu expunere de lungă durată la tratamentul antiretroviral combinat (TARC). Frecvența cu care apare această reacție este necunoscută (vezi pct. 4.4).

d. Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 14 zile și peste, profilul de siguranță este similar cu cel întâlnit la adulți (vezi Tabelul la pct. b).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Până în prezent, la om există experiență limitată privind supradozajul acut cu Kaletra.

S-a raportat supradozaj cu Kaletra soluție orală (inclusiv cu rezultat letal). S-au raportat următoarele reacții adverse asociate supradozajului accidental la nou născuții prematuri: bloc atrioventricular complet, cardiomiopatie, acidoză lactică și insuficiență renală acută.

Reacțiile adverse observate la câine au inclus salivă, vărsături și diaree/scaune anormale. La șoarece, șobolan și câine s-au observat semne de toxicitate care au inclus scăderea activității, ataxie, emaciare, deshidratare și tremor.

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu Kaletra. Tratatamentul supradozajului cu Kaletra constă în măsuri generale de susținere care includ monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Dacă este necesar, substanța activă neabsorbită se elimină prin provocarea emezei sau prin lavaj gastric. De asemenea, pentru îndepărtarea substanței active neabsorbite se poate utiliza administrarea de cărbune activat. Deoarece Kaletra se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă pentru eliminarea semnificativă a substanței active.

Cu toate acestea, prin dializă se pot elimina atât alcoolul etilic, cât și propilenglicolul în cazul supradozajului cu Kaletra soluție orală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR10.

Mecanism de acțiune

Lopinavirul este responsabil de activitatea antivirală a Kaletra. Lopinavirul este un inhibitor al proteazelor HIV-1 și HIV-2. Inhibarea proteazei HIV previne scindarea poliproteinei *gag-pol* și are drept rezultat producerea de particule virale imature, neinfecțante.

Modificări ale electrocardiografe

Într-un studiu randomizat încrucișat controlat activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) și placebo la 39 adulți sănătoși, în ziua 3 a fost evaluat prin 10 măsurători, timp de peste 12 ore, intervalul QTcF. Valoarea maximă a diferenței medii (limita superioară a intervalului de încredere 95%) a intervalului QTcF față de grupul placebo a fost de 3,6 (6,3) în grupul la care s-au administrat lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, respectiv 13,1 (15,8) în grupul la care s-au administrat 800/200 mg de două ori pe zi. Prolungirea intervalului QRS de la 6 ms la 9,5 ms indusă de doza mare de lopinavir/ritonavir (800/200 mg de două ori pe zi) contribuie la prelungirea QT. La starea de echilibru, cele două regimuri au determinat în ziua 3 expuneri de aproximativ 1,5, respectiv, de 3 ori mai mari față de cele observate la lopinavir/ritonavir la dozele recomandate o dată pe zi sau de două ori pe zi. Niciun subiect nu a avut o prelungire a intervalului QTcF ≥ 60 ms față de valoarea inițială sau o depășire a intervalului QTcF cu relevanță clinică, de 500 ms.

În același studiu, în ziua 3, la subiecții cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir a fost observată de asemenea o prelungire modestă a intervalului PR. Variația medie față de valoarea inițială a intervalului PR s-a modificat de la 11,6 ms la 24,4 ms într-un interval de 12 ore după administrarea dozei. Intervalul maxim PR a fost de 286 ms și nu s-a observat niciun bloc cardiac de gradul doi sau trei (vezi pct. 4.4).

Activitate antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală *in vitro* a lopinavirului împotriva tulpinilor HIV de laborator și clinice, a fost evaluată pe liniile celulare limfoblastice infectate acut, respectiv pe limfocitele din sângele periferic. În absența serului uman, valoarea medie CE₅₀ a lopinavirului împotriva a cinci tulpini de laborator de HIV-1 diferite, a fost de 19 nM. În absența și în prezența serului uman 50%, valoarea medie CE₅₀ a

lopinavirului împotriva HIV-1_{HIB} pe celule MT₄ a fost de 17 nM, respectiv 102 nM. În absența serului uman, valoarea medie CE₅₀ a lopinavirului a fost de 6,5 nM față de câteva tulpini clinice de HIV-1.

Rezistență

Selectarea rezistenței in vitro

S-au selectat tulpini HIV-1 cu sensibilitate scăzută la lopinavir *in vitro*. *In vitro*, s-au efectuat treceri seriate ale HIV-1 cu lopinavir în monoterapie și cu lopinavir plus ritonavir, în proporții corespunzătoare celor observate pentru intervalele de concentrații plasmatice realizate de tratamentul cu Kaletra. Analizele fenotipice și genotipice ale virusurilor selectate în urma acestor treceri seriate sugerează că prezența ritonavirului, în aceste raporturi de concentrație, nu are o influență măsurabilă asupra selecției virusurilor rezistente la lopinavir. În ansamblu, caracteristicile *in vitro* ale rezistenței fenotipice încrucișate între lopinavir și alți inhibitori de protează sugerează că sensibilitatea scăzută la lopinavir se corelează strâns cu sensibilitate scăzută la ritonavir și indinavir, dar nu și cu sensibilitatea scăzută la amprenavir, saquinavir și nelfinavir.

Analiza rezistenței la pacienții netratați anterior cu ARV

În studiile clinice în care s-a analizat un număr limitat de tulpini virale, nu s-a observat selectarea rezistenței la lopinavir la pacienții netratați anterior cu ARV care nu au avut rezistență semnificativă la inhibitori de protează la inițierea tratamentului. Vezi în continuare descrierea detaliată a studiilor clinice.

Analiza rezistenței la pacienții tratați anterior cu IP

În 2 studii de Fază II și unul de Fază III, selecția rezistenței la lopinavir la pacienții cu lipsa răspunsului terapeutic anterior la inhibitorii de protează s-a caracterizat prin analizarea tulpinilor longitudinale de la 19 subiecți tratați anterior cu inhibitori de protează care au prezentat supresie virală incompletă sau recădere ulterioară la răspunsul inițial la Kaletra și care a demonstrat rezistență crescută *in vitro* între faza inițială și recădere (definit ca apariție a noi mutații sau schimbare de 2 ori a susceptibilității fenotipice la lopinavir). Creșterea rezistenței a fost cel mai des întâlnită la pacienții ale căror tulpini virale inițiale au avut câteva mutații asociate inhibitorilor de protează, dar o scădere a susceptibilității la lopinavir în faza inițială, mai mică de 40 ori. Mutațiile V82A, I54V și M46I au fost cel mai des întâlnite. Au fost observate de asemenea mutațiile L33F, I50V și V32I combinată cu I47V/A. 19 tulpini virale au demonstrat o creștere de 4,3 ori a CI₅₀ comparativ cu tulpinile inițiale (de 6,2-43 ori, comparativ cu virusul sălbatic).

Corelații genotipice ale sensibilității fenotipice reduse la lopinavir pentru virusurile selectate de alți inhibitori de protează. Activitatea antivirală a lopinavirului a fost evaluată *in vitro* împotriva a 112 tulpini clinice obținute de la pacienții cu absența răspunsului terapeutic la unul sau mai mulți inhibitori de protează. Următoarele mutații ale proteazei HIV au fost asociate cu sensibilitate redusă *in vitro* la lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V și L90M. Valoarea mediană CE₅₀ a lopinavirului împotriva tulpinilor cu 0-3, 4-5, 6-7 și 8-10 mutații la pozițiile de mai sus ale aminoacizilor, a fost de 0,8, 2,7, 13,5 și 44,0 ori mai mare decât CE₅₀ împotriva tipului sălbatic de HIV. Toate cele 16 virusuri care au avut modificări de peste 20 ori mai mari ale sensibilității, au prezentat mutații la pozițiile 10, 54, 63 plus 82 și/sau 84. În plus, ele au prezentat o valoare mediană de 3 mutații la pozițiile aminoacizilor 20, 24, 46, 53, 71 și 90. În plus față de mutațiile descrise mai sus, au fost observate mutațiile V32I și I47A ale tulpinilor de recădere cu reducerea susceptibilității la lopinavir la pacienții care au primit tratament cu Kaletra și au fost tratați anterior cu inhibitori de protează și au fost observate mutațiile I47A și L76V în tulpinile de recădere cu reducerea sensibilității la lopinavir la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Kaletra.

Concluziile privind relevanța apariției mutațiilor specifice sau a tipului mutațional se pot modifica în funcție de datele suplimentare și de aceea se recomandă consultarea sistemului curent de interpretare a rezultatelor testelor de evaluare a rezistenței.

Activitatea antivirală a Kaletra la pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu inhibitori de protează

La 56 pacienți, care nu au răspuns la tratamentul cu diferiți inhibitori de protează, a fost studiată semnificația clinică a sensibilității reduse la lopinavir *in vitro*, prin evaluarea răspunsului viral la tratamentul cu Kaletra, cu respectarea genotipului și fenotipului viral inițial. CE₅₀ ale lopinavirului împotriva a 56 tulpini virale inițiale au fost de 0,6 până la 96 ori mai mari decât CE₅₀ împotriva tipului sălbatic de HIV. După 48 săptămâni de tratament cu Kaletra, efavirenz și INRT, s-au observat ≤ 400 copii/ml ARN HIV în plasmă la 93% (25/27), 73% (11/15) și 25% (2/8) dintre pacienții care au prezentat o reducere a sensibilității la lopinavir <10 ori, între 10 până la 40 ori și > 40 ori față de valoarea inițială. În plus, răspunsul viral a fost observat la 91% (21/23), 71% (15/21) și 33% (2/6) dintre pacienții cu 0-5, 6-7 și 8-10 mutații ale proteazei HIV asociate cu reducerea sensibilității *in vitro* la lopinavir. Deoarece acești pacienți nu au fost expuși anterior la Kaletra sau la efavirenz, o parte din răspuns poate fi atribuită activității antivirale a efavirenzului, în special la pacienții infectați cu un virus cu rezistență semnificativă la lopinavir. Studiul nu a inclus un grup de control cu pacienți la care să nu se administreze Kaletra.

Rezistență încrucișată

Activitatea inhibitorilor de protează asupra tulpinilor care au dezvoltat rezistență crescută la lopinavir după tratamentul cu Kaletra la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează: În 3 studii de Fază II și unul de Fază III cu Kaletra, efectuate la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează, prezența rezistenței încrucișate la alți inhibitori de protează a fost analizată la 18 tulpini de recădere care au demonstrat evoluția rezistenței la lopinavir. Valoarea mediană a CI₅₀ a lopinavirului pentru aceste 18 tulpini inițiale și de recădere a fost de 6,9 și respectiv de 63 ori comparativ cu tipul sălbatic de virus. În general, tulpinile de recădere fiecare a menținut (dacă a fost rezistență încrucișată inițială) și dezvoltat rezistență încrucișată importantă la indinavir, saquinavir și atazanavir. A fost notată o scădere redusă a activității amprenavirului, cu o creștere mediană a CI₅₀ de la 3,7 la 8 ori pentru tulpinile virale inițiale și respectiv tulpinile de recădere. Tulpinile au menținut susceptibilitatea la tipranavir cu o creștere mediană a CI₅₀ a tulpinilor inițiale și de recădere, de 1,9 și respectiv 1,8 ori, comparativ cu tipul sălbatic de virus. Pentru informații suplimentare privind utilizarea tipranavirului în tratamentul infecției cu HIV-1 rezistent la lopinavir, inclusiv indicatorii răspunsului genotipic, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Aptivus.

Rezultate clinice

Efectele Kaletra (în asociere cu alte antiretrovirale) asupra markerilor biologici (valorile plasmatiche ale ARN HIV și numărul CD₄+celule T) s-au investigat în studii controlate cu Kaletra pe o durată de 48 până la 360 săptămâni.

Utilizare la adulți

Pacienți fără tratament antiretroviral anterior

Studiul M98-863, a fost un studiu randomizat, dublu-orb, s-a efectuat la 653 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, la care s-a administrat Kaletra (400/100 mg de două ori pe zi) comparativ cu nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi) plus stavudină și lamivudină. Valoarea medie a numărului inițial de CD₄+celule T a fost de 259 celule/mm³ (interval: între 2 și 949 celule/mm³) și ARN HIV-1 mediu inițial din plasmă a fost 4,9 log₁₀ copii/ml (interval: între 2,6 și 6,8 log₁₀ copii/ml).

Tabel 1

Rezultate în săptămâna 48: Studiul M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
ARN HIV <400 copii/ml*	75%	63%
ARN HIV <50 copii/ml*†	67%	52%
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	207	195

* analiza intenției de tratament conform căreia pacienții cu valori lipsă sunt considerați eșecuri virologice

† p<0,001

O sută treisprezece pacienți tratați cu nelfinavir și 74 pacienți tratați cu lopinavir/ritonavir au avut peste 400 copii/ml ARN HIV în timpul tratamentului pe perioada dintre săptămânile 24 și 96. Dintre aceștia, tulpinile izolate de la 96 subiecți tratați cu nelfinavir și 51 subiecți tratați cu lopinavir/ritonavir au putut fi amplificate pentru testele de rezistență. Rezistența la nelfinavir, definită ca fiind prezența mutațiilor D30N sau L90M ale proteazei, a fost observată la 41/96 (43%) din subiecți. Rezistența la lopinavir, definită ca fiind prezența oricărei mutații primare sau active ale proteazei (vezi mai sus) a fost observată la 0/51 (0%) subiecți. Lipsa rezistenței la lopinavir a fost confirmată de analiza fenotipică.

De asemenea, răspunsul virologic susținut la Kaletra (în asociere cu inhibitorii nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază) a fost observat în cadrul unui studiu de mică amploare de fază II (M97-720) timp de 360 săptămâni de tratament. În acest studiu au fost tratați inițial o sută de pacienți (din care 51 pacienți au primit 400/100 mg de două ori pe zi și 49 pacienți au primit fie 200/100 mg de două ori pe zi, fie 400/200 mg de două ori pe zi). Între săptămâna 48 și 72, toți pacienții au fost incluși în studiul deschis Kaletra și au primit o doză de 400/100 mg de două ori pe zi. Treizeci și nouă pacienți (39%) au întrerupt studiul, incluzând cei 16 (16%) pacienți care au întrerupt studiul datorită evenimentelor adverse, dintre acestea, unul a condus la deces. Șaizeci și unul pacienți au terminat studiul (35 pacienți au primit doza recomandată de 400/100 mg de două ori pe zi pe tot parcursul studiului).

Tabel 2

Rezultate în săptămâna 360: Studiul M97-720	
	Kaletra (N=100)
ARN HIV <400 copii/ml	61%
ARN HIV <50 copii/ml	59%
Creștere medie a numărului inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	501

Pe durata celor 360 săptămâni de tratament, analiza genotipică a tulpinilor virale a fost efectuată cu succes la 19 din cei 28 pacienți cu peste 400 copii/ml ARN HIV confirmat și nu a pus în evidență mutații primare sau active ale proteazei (aminoacizi în pozițiile 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 și 90) sau rezistență fenotipică pentru inhibitorii de protează.

Pacienți cu tratament antiretroviral anterior

M97-765 este un studiu dublu orb, randomizat, care evaluează efectul Kaletra la două niveluri de dozare (400/100 mg și 400/200 mg, ambele administrate de două ori pe zi) plus nevirapină (200 mg de două ori pe zi) și a doi inhibitori nucleozidici de revers transcriptază efectuat la 70 pacienți tratați anterior cu un singur inhibitor de protează și care nu au fost tratați anterior cu inhibitori

non-nucleozidici de revers transcriptază. Numărul median inițial de celule CD₄ a fost de 349 celule/mm³ (interval: între 72 și 807 celule/mm³) și valoarea mediană a ARN HIV-1 inițial din plasmă a fost de 4,0 log₁₀ copii/ml (interval: între 2,9 și 5,8 log₁₀ copii/ml).

Tabel 3

Rezultate în săptămâna 24: Studiul M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
ARN HIV <400 copii/ml (ITT)*	75%
ARN HIV <50 copii/ml (ITT)*	58%
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	174

* analiza intenției de tratament conform căreia pacienții cu valori lipsă sunt considerați eșecuri virologice

Studiul M98-957 este un studiu deschis, randomizat, care evaluează efectul tratamentului cu Kaletra la două niveluri de dozare (400/100 mg și 533/133 mg, ambele de două ori pe zi) plus efavirenz (600 mg o dată pe zi) și al inhibitorilor nucleozidici de revers transcriptază efectuat la 57 pacienți tratați anterior cu mai mulți inhibitori de protează și netratați anterior cu inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază. Între săptămânile 24 și 48, pacienții randomizați la o doză de 400/100 mg au fost trecuți la o doză de 533/133 mg. Numărul median inițial de celule CD₄ a fost de 220 celule/mm³ (interval: între 13 și 1030 celule/mm³).

Tabel 4

Rezultate în săptămâna 48: Studiul M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
ARN HIV <400 copii/ml*	65%
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	94

* analiza intenției de tratament conform căreia pacienții cu valori lipsă sunt considerați eșecuri virologice

Utilizare la copii

M98-940, a fost un studiu deschis, în care s-a folosit forma farmaceutică lichidă de Kaletra la 100 copii netratați anterior (44%) și tratați anterior (56%) cu antiretrovirale. Toți pacienții au fost tratați anterior cu inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază. Pacienții au fost randomizați, fie pentru 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir pe m², fie pentru 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir pe m². De asemenea, la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale s-a administrat INRT. La pacienții tratați anterior s-a administrat nevirapină plus cel mult doi INRT. Siguranța, eficacitatea și profilele farmacocinetice ale celor două regimuri terapeutice au fost evaluate după 3 săptămâni de tratament la fiecare subiect. Ulterior, toți pacienții au continuat cu doza de 300/75 mg pe m². Vârsta medie a pacienților a fost de 5 ani (interval: 6 luni până la 12 ani), 14 subiecți având vârsta mai mică de 2 ani și 6 pacienți având vârsta de un an sau mai puțin. Valoarea medie inițială a numărului celulelor CD₄+celule T a fost de 838 celule/mm³ și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,7 log₁₀ copii/ml.

Tabel 5

Rezultate în săptămâna 48: Studiu M98-940*		
	Pacienți netratați anterior cu ARV (N=44)	Pacienți tratați anterior cu ARV (N=56)
ARN HIV <400 copii/ml	84%	75%
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	404	284

*analiza intenției de tratament conform căreia pacienții la care lipsesc valorile se consideră ca fiind eșecuri virologice

Studiul P1030 este un studiu deschis, de stabilire a dozei evaluând profilul farmacocinetic, tolerabilitatea, siguranța și eficacitatea Kaletra soluție orală la o doză de 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir pe m² de două ori pe zi plus 2 INRT la copii cu vârsta ≥ 14 zile și < 6 luni infectați cu HIV-1. La înrolare, valoarea mediană (interval) a ARN HIV-1 a fost de 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ copii/ml și valoarea mediană (interval) a procentului de celule CD₄+ celule T a fost de 41 (16-59).

Tabel 6

Rezultate în Săptămâna 24: Studiul P1030		
	Vârsta: ≥ 14 zile și < 6 săptămâni (N=10)	Vârsta: ≥ 6 săptămâni și < 6 luni (N=21)
ARN HIV < 400 copii/ml*	70%	48%
Modificare mediană față de valoarea inițială a numărului de celule CD ₄ + celule T (celule/mm ³)	- 1% (95% ÎI: -10, 18) (n=6)	+ 4% (95% ÎI: -1, 9) (n=19)

*Procentul subiecților care au avut HIV-1 < 400 copii/ml și care au rămas în tratament în studiu

Studiul P1060 este un studiu randomizat controlat cu nevirapină comparativ cu schema de tratament care a inclus lopinavir/ritonavir la subiecți cu vârsta de 2 luni până la 36 luni infectați cu HIV-1, care în timpul sarcinii au fost expuși la nevirapină pentru prevenirea transmiterii infecției de la mamă la făt (Cohorta I) și care nu au fost expuși la nevirapină (Cohorta II). Lopinavir/ritonavir a fost administrat de două ori pe zi în doză de 16/4 mg/kg pentru subiecții cu vârsta de 2 luni până la < 6 luni, 12/3 mg/kg pentru subiecții ≥ 6 luni și < 15 kg, 10/2,5 mg/kg pentru subiecții ≥ 6 luni și ≥ 15 kg până la < 40 kg, sau 400/100 mg pentru subiecții ≥ 40 kg. Schema de tratament care a inclus nevirapină a fost 160-200 mg/m² o dată pe zi timp de 14 zile, apoi 160-200 mg/m² la 12 ore. Ambele brațe de tratament au inclus zidovudină 180 mg/m² la 12 ore și lamivudină 4 mg/kg la 12 ore. Valoarea mediană a timpului de monitorizare a fost 48 săptămâni pentru Cohorta I și 72 săptămâni pentru Cohorta II. La inițiere, vârsta mediană a fost de 0,7 ani, valoarea mediană a numărului de celule CD₄ și celule T a fost 1147 celule/mm³, valoarea procentuală mediană a celulelor CD₄ și celule T a fost 19% și valoarea mediană a ARN HIV-1 a fost $> 750\,000$ copii/ml. S-a constatat că dintre cei 13 subiecți din grupul lopinavir/ritonavir cu eșec virologic pentru care au fost disponibile date privind rezistența, la niciunul nu s-a observat rezistență la lopinavir/ritonavir.

Tabel 7

Rezultate în Săptămâna 24: Studiul P1060				
	Cohorta I		Cohorta II	
	lopinavir/ritonavir (N=82)	nevirapină (N=82)	lopinavir/ritonavir (N=140)	nevirapină (N=147)
Eșec virologic*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

*Definit ca valoare confirmată a ARN HIV-1 plasmatic > 400 copii/ml la 24 săptămâni sau recădere virologică > 4000 copii/ml după Săptămâna 24. Rata globală de eșec combină diferențele de tratament în cadrul grupelor de vârstă, ponderate de precizia estimării în cadrul fiecărei grupe de vârstă p=0,015 (Cohorta I); p< 0,001 (Cohorta II)

Studiul CHER este un studiu randomizat, deschis, în care s-a comparat 3 scheme de tratament (tratament amânat, tratament precoce timp de 40 săptămâni sau tratament precoce timp de 96 săptămâni) la copii cu infecție HIV-1 dobândită perinatal. Schema de tratament a fost zidovudină plus lamivudină plus lopinavir 300 mg /ritonavir 75 mg pe m² de două ori pe zi până la vârsta de 6 luni, apoi lopinavir 230 mg/ritonavir 57,5 mg pe m² de două ori pe zi. Nu s-au raportat evenimente legate de eșec atribuite tratamentului care limitează toxicitatea.

Tabel 8

Rata de risc pentru deces sau eșec la tratamentul de primă intenție în funcție de tratamentul antiretroviral (TAR) amânat: Studiul CHER		
	Brațul săptămâna 40 (N=13)	Brațul săptămâna 96 (N=13)
Rata de risc pentru deces sau eșec la tratament*	0,319	0,332

* Eșec definit ca progresie a bolii din punct de vedere clinic și imunologic, eșec virologic sau schemă de tratament pentru limitarea toxicității TAR.
p=0,0005 (brațul săptămâna 40); p< 0,0008 (brațul săptămâna 96)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale lopinavirului administrat concomitent cu ritonavir au fost evaluate la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV; nu s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri. Lopinavirul este metabolizat complet de CYP3A. Ritonavirul inhibă metabolizarea lopinavirului, crescând astfel concentrația plasmatică a acestuia. În timpul studiilor la pacienții infectați cu HIV, administrarea Kaletra 400/100 mg de două ori zilnic a realizat o valoare medie a concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru de lopinavir de 15 până la de 20 ori mai mare decât cele realizate de ritonavir la pacienții infectați cu HIV. Concentrațiile plasmatice ale ritonavirului au fost mai mici de 7% din cele obținute prin administrarea de ritonavir 600 mg de două ori pe zi. CE₅₀ antivirală *in vitro* a lopinavirului a fost de aproximativ 10 ori mai mică decât cea a ritonavirului. Rezultă că activitatea antivirală a Kaletra se datorează lopinavirului.

Absorbție

Administrarea repetată a dozelor de 400/100 mg Kaletra de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, fără restricție de alimente, a realizat la aproximativ 4 ore după administrare, o valoare medie a concentrației plasmatice maxime±DS pentru lopinavir (C_{max}) de 12,3±5,4μg/ml. Concentrația plasmatică medie la starea de echilibru înaintea dozei de dimineață a fost de 8,1±5,7μg/ml. ASC a lopinavirului în timpul intervalului de 12 ore între doze a fost în medie de 113,2±60,5 μg•oră/ml. La om, biodisponibilitatea absolută a lopinavirului în combinație cu ritonavirul nu a fost stabilită.

Efectele alimentelor asupra absorbției după administrare orală

Kaletra capsule moi și soluție orală s-au dovedit bioechivalente când s-au administrat cu alimentele (masă cu conținut moderat în lipide). Administrarea unei singure doze de 400/100 mg Kaletra capsule moi cu o masă cu conținut moderat în grăsimi (500-682 kcal, 22,7-25,1% provenite din grăsimi) a fost asociată cu o creștere medie de 48% și 23% a ASC, respectiv $C_{\max}$ ale lopinavirului, comparativ cu valorile obținute în condiții de repaus alimentar. Pentru Kaletra soluție orală creșterile corespunzătoare ale ASC și $C_{\max}$ ale lopinavirului au fost de 80%, respectiv 54%. Administrarea Kaletra cu o masă bogată în lipide (872 kcal, 55,8% provenite din grăsimi) a crescut ASC și $C_{\max}$ ale lopinavirului cu 96%, respectiv 43% pentru capsulele moi și 130%, respectiv 56% pentru soluția orală. Pentru a crește biodisponibilitatea și a micșora variabilitatea, Kaletra trebuie administrată împreună cu alimente.

Distribuție

La starea de echilibru, lopinavirul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 98-99%. Lopinavirul se leagă atât de alfa-1 glicoproteina acidă (AGA) cât și de albumină, cu o afinitate mai mare pentru AGA. La starea de echilibru, legarea lopinavirului de proteine rămâne constantă în condițiile concentrațiilor realizate de 400/100 mg Kaletra de două ori pe zi și este similară atât pentru subiecții sănătoși cât și pentru cei infectați cu HIV.

Biotransformare

Studii *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că lopinavirul este metabolizat în principal prin oxidare. Lopinavirul este metabolizat în proporție mare de sistemul enzimatic al citocromului P450 din ficat, aproape exclusiv de izoenzima CYP3A. Ritonavirul este un inhibitor puternic al CYP3A inhibând metabolizarea lopinavirului și crescând astfel concentrația plasmatică a acestuia. Un studiu cu lopinavir ^{14}C efectuat la om a arătat că 89% din radioactivitatea plasmatică după administrarea unei doze unice de 400/100 mg Kaletra s-a datorat substanței active netransformate. La om, s-au identificat cel puțin 13 metaboliți ai lopinavirului produși prin oxidare. Perechile epimerice 4-oxo și 4-hidroxi sunt metaboliții majori cu activitate antivirală, dar reprezintă numai cantități foarte mici din radioactivitatea plasmatică totală. Ritonavirul a dovedit că induce enzime metabolice, determinând inducția propriei sale metabolizări și probabil a metabolizării lopinavirului. În timpul administrării repetate concentrațiile dinaintea dozei următoare de lopinavir scad treptat, realizând concentrații stabile după aproximativ 10 zile până la 2 săptămâni.

Eliminare

După o doză de 400/100 mg ^{14}C lopinavir/ritonavir, aproximativ $10,4 \pm 2,3\%$ și $82,6 \pm 2,5\%$ din cantitatea de lopinavir ^{14}C poate fi regăsită în urină, respectiv în materiile fecale. Aproximativ 2,2% și 19,8% din doza administrată se elimină sub formă de lopinavir nemodificat prin urină, respectiv materii fecale. După administrări repetate, mai puțin de 3% din doza de lopinavir se excretă nemodificată prin urină. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică al lopinavirului (concentrația maximă-concentrația dinaintea dozei următoare), pentru un interval dintre doze de 12 ore, este în medie de 5-6 ore și clearance-ul aparent după administrare orală este de 6 până la 7 l/oră.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Datele din studiile clinice la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani includ farmacocinetica dozelor de Kaletra de 300/75 mg/m² de două ori pe zi studiată la un total de 31 copii, cu vârsta de la 14 zile până la 6 luni. Farmacocinetica dozelor de Kaletra 300/75 mg/m² de două ori pe zi cu nevirapină și 230/57,5 mg/m² de două ori pe zi în monoterapie, a fost studiată la 53 copii cu vârsta între 6 luni și 12 ani. Media (DS) pentru studii este raportată în tabelul de mai jos. Regimul de 230/57,5 mg/m² de două ori pe zi fără nevirapină și cel de 300/75 mg/m² de două ori pe zi cu nevirapină au determinat concentrații plasmatice de lopinavir în plasmă asemănătoare cu cele obținute la pacienții adulți cu un regim de 400/100 mg de două ori pe zi fără nevirapină.

$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	ASC_{12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Cohorta cu vârsta ≥ 14 zile până la < 6 săptămâni (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Cohorta cu vârsta ≥ 6 săptămâni până la < 6 luni (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Cohorta cu vârsta ≥ 6 luni până la < 12 ani (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
Adulți^c		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

- a. Kaletra soluție orală 230/57,5 mg/m² de două ori pe zi fără nevirapină
b. Kaletra soluție orală 300/75 mg/m² de două ori pe zi cu nevirapină
c. Kaletra comprimate filmate 400 mg/100 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru

Sex, rasă și vârstă

Farmacocinetica Kaletra nu a fost studiată la vârstnici. La pacienții adulți nu s-a observat nici o diferență farmacocinetică legată de vârstă sau de sex. Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice în funcție de rasă.

Insuficiență renală

Farmacocinetica Kaletra nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, deoarece clearance-ul renal al lopinavirului este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală nu se anticipează o scădere a clearance-ului total.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru pentru lopinavir la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată comparativ cu pacienții infectați cu HIV cu funcție hepatică normală în condițiile administrării de doze multiple de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi. S-a observat o creștere limitată a concentrației lopinavirului total cu aproximativ 30%, fără relevanță clinică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate după doze repetate efectuate la rozătoare și câine au identificat organe țintă majore cum sunt ficatul, rinichiul, tiroida, splina și hematiile circulante. Modificările hepatice au indicat inflamație celulară cu degenerare focală. În timp ce expunerea care determină aceste modificări era comparabilă sau sub expunerea clinică la om, dozele la animale au fost de peste 6 ori mai mari decât doza recomandată clinic. La șoarece a fost evidențiată o degenerare tubulară renală ușoară la o expunere de cel puțin două ori mai mare decât cea realizată terapeutic la om; rinichiul nu a fost afectat la șobolan și câine. La șobolan, scăderea tiroxinei plasmatice a determinat o creștere a eliberării TSH rezultând hipertrofie celulară foliculară la nivelul glandei tiroide. Aceste modificări au fost reversibile după întreruperea administrării substanței active și au lipsit la șoarece și câine. La șobolan, dar nu la șoarece și câine, s-au observat anizocitoză Coombs negativă și poikilocitoză. La șobolan, dar nu la alte specii, s-a observat mărirea splinei cu histiocitoză. Colesterolul plasmatic a fost crescut la rozătoare, dar nu la câine, trigliceridele au fost crescute numai la șoarece.

În timpul studiilor *in vitro*, canalele de potasiu cardiace (HERG) au fost inhibitate cu 30% la cea mai mare concentrație de lopinavir/ritonavir testată, corespunzător unei expuneri la lopinavir totale de 7 ori și de 15 ori concentrațiile plasmatice libere realizate la om în cazul dozei maxime terapeutice recomandate. În contrast, concentrații plasmatice similare de lopinavir/ritonavir nu au determinat întârziere în repolarizarea fibrelor cardiace Purkinje canine. O concentrație mai mică a lopinavir/ritonavir nu produce un blocaj semnificativ al canalelor de potasiu (HERG). Studiile privind distribuția tisulară la șobolan, nu au evidențiat o retenție cardiacă semnificativă a substanței active; ASC la 72 ore la nivelul inimii a fost de aproximativ 50% din ASC plasmatică. Prin urmare, se anticipează ca valorile concentrațiilor de lopinavir la nivelul cordului să nu fie semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmatice.

La câine, au fost observate pe electrocardiogramă unde U proeminente, asociate cu un interval PR prelungit și bradicardie. S-a presupus că aceste efecte au fost determinate de tulburările electrolitice.

Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor date preclinice dar cu toate acestea, nu trebuie excluse potențialele efecte cardiace ale acestui medicament la om (vezi pct. 4.4 și 4.8).

La șobolan, la doze materne toxice, s-au observat embriofetotoxicitatea (pierderea sarcinii, viabilitate redusă a fătului, scăderea greutateii fătului, frecvența crescută a malformațiilor scheletice) și toxicitatea în dezvoltarea postnatală (scăderea ratei de supraviețuire a puilor) s-au observat la doze materne toxice. Expunerea sistemică la lopinavir/ritonavir la doze toxice materne și la doze toxice asupra dezvoltării a fost mai mică decât expunerea terapeutică la om.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung cu lopinavir/ritonavir la șoarece au dovedit un potențial non-genotoxic, mitogen de inducere a tumorilor hepatice, în general considerat a avea o relevanță mică la om.

Studiile de carcinogenitate la șobolan nu au relevat efecte tumorigene. Lopinavir/ritonavir nu s-a dovedit a avea efect mutagen sau clastogen într-o baterie de teste *in vitro* și *in vivo* care au inclus testul mutației reversibile bacteriene Ames, testul limfomului la șoarece, testul micronucleilor la șoarece și testele defectelor cromozomiale pe limfocite umane.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluția orală conține:

alcool etilic (42,4% v/v),
sirop de porumb cu conținut mare de fructoză,
propilenglicol (15,3% w/v),
apă purificată,
glicerol,
povidonă,
aromă Magnasweet 110 (combinație de glicirizinat monoamonium și glicerol),
aroma de vanilie (conținând acid p-hidroxibenzoic, p-hidroxibenzaldehidă, acid vanilic, vanilină, heliotropină, etil vanilină),
ulei de ricin polioxilat 40 hidrogenerat,
aromă Cotton Candy (conținând etil maltol, etil vanilină, acetoină, dihidrocumarină, propilenglicol),
acesulfam de potasiu,
zaharină sodică,
clorură de sodiu,
ulei de mentă,
citrat de sodiu,
acid citric,
levomentol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

Păstrarea în timpul utilizării: dacă nu se păstrează la frigider, a se păstra la temperaturi sub 25°C; medicamentul rămas neutilizat se aruncă după 42 zile (6 săptămâni). Se recomandă notarea pe cutie a datei scoaterii din frigider.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Kaletra soluție orală este disponibil sub formă de flacoane multidoză din tereftalat de polietilenă (TPE), de culoarea chihlimbarului, conținând fiecare 60 ml soluție.

Pentru Kaletra soluție orală sunt disponibile două mărimi de ambalaj:

- 120 ml (2 flacoane x 60 ml) cu 2 seringi x 2 ml cu gradații de 0,1 ml
Pentru volume de până la 2 ml. Pentru volume mai mari este disponibil un ambalaj alternativ.
- 300 ml (5 flacoane x 60 ml) cu 5 seringi x 5 ml cu gradații de 0,1 ml
Pentru volume mai mari de 2 ml. Pentru volume mai mici este disponibil un ambalaj alternativ.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/172/003

EU/1/01/172/009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 martie 2001

Data ultimei reautorizări: 20 martie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaletra 200 mg/50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lopinavir 200 mg combinat cu ritonavir 50 mg ca potențator farmacocinetic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate de culoare roșie, marcate cu „AL” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kaletra este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta peste 2 ani infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1).

Alegerea Kaletra pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV-1 tratați anterior cu inhibitori de protează trebuie să aibă la bază testarea individuală a rezistenței virale și antecedentele privind tratamentele efectuate (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Kaletra trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Comprimatele de Kaletra trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

Doze

Adulți și adolescenți

Doza standard recomandată de Kaletra comprimate este de 400/100 mg (două comprimate a 200/50 mg) de două ori pe zi, administrată cu sau fără alimente. În cazul în care administrarea o dată pe zi a dozei se consideră necesară pentru managementul pacientului, Kaletra comprimate se poate administra la pacienții adulți în doză de 800/200 mg (patru comprimate a 200/100 mg) o dată pe zi cu sau fără alimente. Utilizarea dozei o dată pe zi, comparativ cu administrarea dozei standard de două ori pe zi, trebuie limitată numai la acei pacienți adulți la care virusul are foarte puține mutații asociate inhibitorilor de protează (IP) (de exemplu mai puțin de 3 mutații la IP în conformitate cu rezultatele studiilor clinice, pentru descrierea completă a populațiilor vezi pct. 5.1) și trebuie să se ia în calcul riscul unei mai mici durabilități a supresiei virale (vezi pct. 5.1) și creșterea riscului de apariție a diareei (vezi pct. 4.8). Pentru pacienții cu tulburări de deglutiție, este disponibilă soluția orală. Pentru instrucțiuni privind dozele, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Kaletra soluție orală.

Copii (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza de Kaletra comprimate (400/100 mg de două ori pe zi) recomandată pentru adulți poate fi utilizată la copii cu greutate egală sau mai mare de 40 kg sau cu suprafață corporală (SC)* mai mare de 1,4 m². Pentru copiii cu o greutate mai mică de 40 kg sau cu o suprafață corporală între 0,5 și 1,4 m² și

care pot înghiți comprimate, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Kaletra 100 mg/25 mg comprimate. Pentru copiii care nu pot înghiți comprimate, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Kaletra soluție orală. Conform datelor disponibile în prezent, Kaletra nu trebuie să se utilizeze o dată pe zi la copii și adolescenți (vezi pct.5.1).

* Suprafața corporală se poate calcula folosind ecuația următoare:

$$SC (m^2) = \sqrt{(\text{înălțimea (cm)} \times \text{greutatea (kg)})/3600}$$

Copii cu vârsta mai mică de 2 ani

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Kaletra la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se pot face recomandări privind doza.

Tratament concomitent: efavirenz sau nevirapină

Tabelul următor conține recomandări privind dozajul la copii pentru Kaletra comprimate sau soluție orală în funcție de suprafața corporală atunci când este utilizat concomitent cu efavirenz sau nevirapină.

Recomandări privind dozajul la copii în cazul utilizării concomitente cu efavirenz sau nevirapină	
Suprafața corporală (m ²)	Doza recomandată de lopinavir/ritonavir (mg sau ml) de două ori pe zi*.
≥0,5 și <0,8	200/50 mg comprimate
≥0,8 și <1,2	300/75 mg comprimate
≥1,2 și <1,4	400/100 mg comprimate
≥1,4	6,5 ml de soluție orală**

* Kaletra comprimate nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

** Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Kaletra soluție orală pentru recomandări privind doza.

Pentru a se asigura doza recomandată, comprimatele de Kaletra 200/50 mg pot fi utilizate singure sau în asociere cu comprimatele de Kaletra 100/25 mg.

Insuficiență hepatică

La pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, s-a observat o creștere a expunerii la lopinavir cu aproximativ 30%, dar nu se așteaptă să aibă relevanță clinică (vezi pct.5.2). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă. Kaletra nu trebuie administrat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Deoarece clearance-ul renal al lopinavir și ritonavir este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală, nu se așteaptă creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora. Deoarece lopinavir și ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Sarcina și postpartum

- Nu este necesară ajustarea dozei de lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii și postpartum.
- Din cauza lipsei datelor farmacocinetice și clinice, administrarea o dată pe zi de lopinavir/ritonavir nu este recomandată pentru femeile gravide.

Mod de administrare

Comprimatele de Kaletra se administrează pe cale orală și trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate. Kaletra comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă.

Kaletra conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Kaletra nu trebuie administrat în asociere cu medicamente cu clearance în mare măsură dependent de CYP3A și ale căror concentrații plasmatice mari sunt asociate cu evenimente adverse grave și/sau care pun viața în pericol. Aceste medicamente includ:

Grupa medicamentului	Medicamentul din cadrul grupei	Raționament
Creștere a concentrației medicamentului utilizat concomitent		
Antagonist alfa ₁ -adrenoreceptor	Alfuzosin	Creștere a concentrației plasmatice a alfuzosinului ce poate determina hipotensiune arterială severă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu alfuzosin (vezi pct. 4.5).
Antianginos	Ranolazină	Creștere a concentrației plasmatice a ranolazinei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
Antiaritmice	Amiodaronă, dronedaronă	Creștere a concentrației plasmatice a amiodaronei și a dronedaronei. Astfel, crește riscul de aritmii sau de alte reacții adverse grave (vezi pct. 4.5).
Antibiotice	Acid fusidic	Creștere a concentrației plasmatice a acidului fusidic. Este contraindicată administrarea concomitentă cu acid fusidic în infecțiile dermatologice (vezi pct. 4.5).
Antineoplazice	Neratinib	Creștere a concentrațiilor plasmatice de neratinib, care pot să crească posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Venetoclax	Creștere a concentrației plasmatice de venetoclax. Creștere a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de stabilire a dozei (vezi pct. 4.5).
Medicamente antigutoase	Colchicină	Creștere a concentrației plasmatice a colchicinei. La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică este posibil să apară reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Antihistaminice	Astemizol, terfenadină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale astemizolului și terfenadinei. Astfel, crește riscul de aritmii grave al acestor medicamente (vezi pct. 4.5).

Antipsihotice/ Neuroleptice	Lurasidonă	Creștere a concentrației plasmatice a lurasidonei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Pimozidă	Creștere a concentrației plasmatice a pimozidei. Astfel, crește riscul de tulburări grave hematologice sau de alte reacții adverse grave ale acestui medicament (vezi pct. 4.5).
	Quetiapină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale quetiapinei, ceea ce poate duce la comă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu quetiapină (vezi pct. 4.5).
Alcaloizi de ergot	Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Creștere a concentrației plasmatice a derivaților de ergot care determină toxicitate acută, inclusiv vasospasm și ischemie (vezi pct. 4.5).
Medicamente prokinetice GI	Cisapridă	Creștere a concentrației plasmatice a cisapridei. Astfel, crește riscul de aritmii grave ale acestui medicament (vezi pct. 4.5).
Antivirale cu acțiune directă asupra virusului hepatitic C	Elbasvir/grazoprevir	Creștere a riscului de creștere a valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5).
Medicamente care modifică concentrația lipidelor		
Inhibitori de HMG Co-A reductază	Lovastatină, simvastatină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei; astfel, crește riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.5).
Inhibitor microsomal al proteinelor de transfer trigliceridic (IMPTT)	Lomitapidă	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lomitapidei (vezi pct. 4.5).
Inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5)	Avanafil	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale avanafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
	Sildenafil	Contraindicat numai atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP). Creștere a concentrației plasmatice a sildenafil. Astfel, crește posibilitatea reacțiilor adverse asociate sildenafilului (care includ hipotensiune arterială și sincopă). Vezi pct. 4.4 și pct. 4.5 pentru administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții cu disfuncție erectilă.
	Vardenafil	Creștere a concentrației plasmatice a vardenafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Sedative/hipnotice	Midazolam forma de administrare orală, triazolam	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale midazolam forma de administrare orală și triazolam. Astfel, crește riscul de sedare extremă și de deprimare respiratorie din cauza acestor medicamente. Pentru precauții privind administrarea parenterală a midazolam, vezi pct. 4.5.

Scădere a concentrației medicamentului lopinavir/ritonavir

Medicamente care conțin plante medicinale	Sunătoare	Medicamente din plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) ca urmare a riscului de scădere a concentrației plasmatice și a eficacității clinice a lopinavirului și ritonavirului (vezi pct. 4.5).
---	-----------	---

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu afecțiuni coexistente

Insuficiență hepatică:

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Kaletra la pacienții cu afecțiuni hepatice severe subiacente. Kaletra este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Pacienții cu hepatită cronică B sau C care urmează tratament antiretroviral combinat prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și care pot pune viața în pericol. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică, prezintă o frecvență crescută a tulburărilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați conform recomandărilor standard de practică clinică. Dacă la acești pacienți se observă agravarea afecțiunii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

La 7 zile de la inițierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir în asociere cu alte medicamente antiretrovirale s-a raportat creșterea valorilor transaminazelor cu sau fără creșterea bilirubinei atât la pacienții mono infectați cu HIV-1 cât și la persoanele la care s-a administrat tratament pentru profilaxia postexpunere. În unele cazuri, tulburările hepatice au fost grave.

Trebuie efectuate teste de laborator corespunzătoare înainte de inițierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir și trebuie efectuată o monitorizare atentă în timpul tratamentului.

Insuficiență renală

Deoarece clearance-ul renal al lopinavirului și ritonavirului este neglijabil, nu se anticipează o creștere a concentrațiilor plasmatice la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece lopinavirul și ritonavirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Hemofilie

S-a raportat creșterea sângerărilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroză, la pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează. La unii pacienți s-a administrat în plus factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, în cazul întreruperii prealabile a tratamentului cu inhibitori de protează, acesta a fost continuat sau a fost reluat. S-a observat o relație de cauzalitate chiar dacă mecanismul de acțiune nu a fost elucidat.

Ca urmare, pacienții cu hemofilie trebuie informați despre posibilitatea creșterii sângerărilor.

Pancreatită

S-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu Kaletra, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În majoritatea acestor cazuri, pacienții au prezentat în antecedente pancreatită și/sau tratament concomitent cu alte medicamente care pot determina pancreatită. Creșterea semnificativă a trigliceridelor este un factor de risc pentru apariția pancreatitei. Pacienții infectați cu HIV în stadiu avansat pot prezenta risc de creștere a trigliceridelor și de apariție a pancreatitei.

Pancreatita trebuie luată în considerare dacă apar simptome clinice (greață, vărsături, dureri abdominale) sau modificări ale valorilor testelor de laborator (cum sunt valori crescute ale lipazei sau

amilazei plasmatice), care sugerează pancreatita. Pacienții care prezintă aceste semne sau simptome trebuie examinați iar tratamentul cu Kaletra trebuie întrerupt dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită (vezi pct. 4.8).

Sindrom inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii tratamentului antiretroviral combinat (TARC) poate să apară o reacție inflamatorie la germenii patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali care poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomatologiei. De obicei, astfel de reacții s-au observat în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecții generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament atunci când este necesar.

S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) care apar în cadrul reconstrucției imune; cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la tratament combinat antiretroviral (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Prelungirea intervalului PR

La unii subiecți adulți sănătoși, s-a evidențiat faptul că lopinavir/ritonavir poate determina prelungirea ușoară, asimptomatică, a intervalului PR. La pacienții cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir și care aveau afecțiuni cardiace organice subiacente și tulburări de conducere preexistente, sau care utilizau medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului PR (cum sunt verapamil sau atazanavir), s-au raportat cazuri rare de bloc atrioventricular de grad 2 sau 3. La acești pacienți, Kaletra trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 5.1).

Greutatea și parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate să apară o creștere a greutății și a valorilor lipidelor sanguine și ale glicemiei. Într-o anumită măsură, astfel de modificări pot fi în legătură cu controlul bolii și cu stilul de viață. În unele cazuri, pentru creșterea lipidelor există dovezi că aceasta este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creșterea în greutate nu există dovezi foarte clare ca fiind în legătură cu un anumit tratament. Pentru monitorizarea lipidelor sanguine și a glicemiei, se face trimitere la ghidurile privind tratamentul HIV disponibile. Tulburările metabolismului lipidic trebuie tratate prin măsuri clinice adecvate.

Interacțiuni cu medicamente

Kaletra conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Este posibil ca administrarea Kaletra să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A. Aceste creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, pot determina creșterea sau prelungirea efectului lor terapeutic și a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4, așa cum sunt inhibitorii de protează, pot să crească expunerea la bedaquilină ceea ce ar putea să crească riscul reacțiilor adverse ale bedaquilinei. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu lopinavir/ritonavir trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiograamei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).

Administrarea concomitentă a delamanid cu un inhibitor puternic al CYP3A (așa cum este lopinavir/ritonavir) poate să crească ușor expunerea la metabolitul delamanidului, care a fost asociat cu prelungirea intervalului QT. Prin urmare, în cazul în care se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu lopinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe tot parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).

S-au raportat interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal la pacienții tratați concomitent cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A așa cum este ritonavir. Este contraindicată administrarea concomitentă de colchicină la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu:

- tadalafil, indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, (vezi pct. 4.5);
- riociguat (vezi pct. 4.5);
- acid fusidic în infecțiile osteo-articulare (vezi pct. 4.5);
- salmeterol (vezi pct. 4.5);
- rivaroxaban (vezi pct.4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu atorvastatină. Dacă se consideră strict necesară utilizarea atorvastatinei, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă de atorvastatină cu monitorizarea atentă a reacțiilor adverse. De asemenea este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei, dacă se utilizează Kaletra concomitent cu rosuvastatină. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină (vezi pct. 4.5).

Inhibitori PDE5

La pacienții care utilizează Kaletra se recomandă precauție deosebită atunci când li se prescrie sildenafil sau tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile. Se anticipează ca administrarea concomitentă de Kaletra cu aceste medicamente să determine creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice ale acestora care pot duce la apariția reacțiilor adverse asociate cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și priapism (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil sau vardenafil cu lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3). Este contraindicată utilizarea concomitentă de Kaletra și sildenafil indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare cu (vezi pct. 4.3).

Este necesară o atenție deosebită când se prescrie Kaletra cu prudență concomitent cu medicamente cunoscute că induc prelungirea intervalului QT, cum sunt: clorfeniramină, chinidină, eritromicină, claritromicină. Într-adevăr, Kaletra poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent și acest lucru poate crește frecvența reacțiilor adverse cardiace asociate. În studiile preclinice s-au raportat evenimente cardiace în timpul tratamentului cu Kaletra; prin urmare, până în prezent nu se pot exclude posibilele evenimente cardiace determinate de Kaletra (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu rifampicină. Rifampicina în asociere cu Kaletra poate determina scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot reduce semnificativ efectul terapeutic al lopinavirului. Expunerea adecvată la lopinavir/ritonavir poate fi atinsă atunci când se utilizează o doză mai mare de Kaletra, dar aceasta este asociată cu un risc crescut de apariție a efectelor toxice hepatice și gastrointestinale. De aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care este considerată absolut necesară (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu fluticazonă sau alți glucocorticoizi, cum sunt budesonidă și triamcinolon, care sunt metabolizați de către CYP3A4, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției efectelor sistemice determinate de corticosteroizi, incluzând sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

Alte interacțiuni

Kaletra nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA. Persoanele tratate cu Kaletra pot dezvolta în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și cu SIDA.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Kaletra conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori *in vitro* ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Administrarea concomitentă de Kaletra și medicamente metabolizate în principal de către CYP3A, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale celorlalte medicamente, care poate crește sau prelunge efectele terapeutice și reacțiile adverse ale acestora. Kaletra nu inhibă CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 sau CYP1A2 la concentrații plasmatice relevante clinic (vezi pct. 4.3).

S-a demonstrat că *in vivo*, Kaletra își induce propria metabolizare și crește biotransformarea unor medicamente metabolizate de către izoenzimele citocromului P450 (inclusiv CYP2C9 și CYP2C19) și prin glucuronoconjugare. Aceasta poate determina concentrații plasmatice scăzute și reducerea potențială a eficacității medicamentelor administrate concomitent.

Medicamentele contraindicate în special datorită amplitudinii anticipate a interacțiunilor și din cauza riscului de evenimente adverse grave, sunt enumerate la pct.4.3.

Toate studiile privind interacțiunile, atunci când nu s-a declarat altfel, s-au efectuat folosind Kaletra capsule care determină o expunere la lopinavir mai mică cu 20% decât Kaletra 200/50 mg, comprimate.

Interacțiunile atât cunoscute cât și cele teoretice cu alte medicamente antiretrovirale selectate și cu medicamente non-antivirale sunt enumerate în tabelul următor. Nu se așteaptă ca datele din tabel să fie complete sau cuprinzătoare. Trebuie consultat rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

Tabel cu date privind interacțiuni cu alte medicamente

Interacțiunile între Kaletra și medicamente administrate concomitent sunt enumerate în tabelul următor (creștere este indicată “↑”, scădere este indicată “↓”, nemodificat “↔”).

Cu excepția cazului în care este menționată specific doza, studiile enumerate în continuare s-au efectuat cu doza recomandată pentru lopinavir/ritonavir (de exemplu 400/100 mg de două ori pe zi).

Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C _{max} , C _{min} Mecanismul interacțiunii	Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Kaletra
Medicamente antiretrovirale		
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT)</i>		
Lamivudină	Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.

Abacavir, zidovudină	Abacavir, zidovudină: Pot să scadă concentrațiile plasmatice ca urmare a creșterii glucuronoconjugării de către lopinavir/ritonavir.	Nu se cunoaște semnificația clinică a scăderii concentrațiilor plasmatice de abacavir și zidovudină
Tenofovir fumarat de disoproxil (FD), 300 mg o dată pe zi (echivalent cu tenofovir disoproxil 245 mg)	Tenofovir: ASC: ↑ 32% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei. Concentrațiile plasmatice crescute ale tenofovir pot exacerba reacțiile adverse asociate administrării tenofovir, inclusiv tulburări renale.
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)</i>		
Efavirenz, 600 mg o dată pe zi	Lopinavir: ASC: ↓ 20% C_{max} : ↓ 13% C_{min} : ↓ 42%	Consultați pct. 4.2 pentru recomandări privind doza de Kaletra sau luați în considerare o terapie alternativă. Kaletra nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent efavirenz.
Nevirapină, 200 mg de două ori pe zi	Lopinavir: ASC: ↓ 27% C_{max} : ↓ 19% C_{min} : ↓ 51%	Consultați pct. 4.2 pentru recomandări privind doza de Kaletra sau luați în considerare o terapie alternativă. Kaletra nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent nevirapină.
Etravirină (Lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi)	Etravirină: ASC: ↓ 35% C_{min} : ↓ 45% C_{max} : ↓ 30% Lopinavir: ASC: ↔ C_{min} : ↓ 20% C_{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei
Rilpivirină (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg de două ori pe zi)	Rilpivirină: ASC: ↑ 52% C_{min} : ↑ 74% C_{max} : ↑ 29% Lopinavir: ASC: ↔ C_{min} : ↓ 11% C_{max} : ↔ (inhibiția enzimelor CYP3A)	Utilizarea concomitentă de Kaletra cu rilpivirină determină o creștere a concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei, dar nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antagonist CCR5 HIV</i>		
Maraviroc	Maraviroc: ASC: ↑ 295% C_{max} : ↑ 97% Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	În timpul utilizării concomitente cu Kaletra 400 mg/100 mg de două ori pe zi, doza de maraviroc trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi.
<i>Inhibitor de integrază</i>		

Raltegravir	Raltegravir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Administrarea concomitentă cu alți inhibitori de protează HIV (IP)</i> Conform recomandărilor actuale de tratament, în general nu se recomandă tratamentul dublu cu inhibitori de protează.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg de două ori pe zi) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi) sau Fosamprenavir (1400 mg de două ori pe zi) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg de două ori pe zi)	Fosamprenavir: Concentrațiile plasmatice de amprenavir scad semnificativ	Administrarea concomitentă de fosamprenavir în doze crescute (1400 mg, de două ori pe zi) cu Kaletra soluție orală (533/133 mg de două ori pe zi), la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează, comparativ cu administrarea dozelor standard de fosamprenavir/ritonavir, a determinat creșterea incidenței evenimentelor adverse gastro-intestinale și creșterea trigliceridelor fără creșterea eficacității virologice în cazul utilizării regimului combinat. Administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată. Kaletra nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent amprenavir.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg de două ori pe zi)	Lopinavir: ASC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente.
<i>Medicamente antiacide</i>		
Omeprazol (40 mg o dată pe zi)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ranitidină (150 mg doză unică)	Ranitidină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antagonist alfa₁ adrenergic</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile alfuzosinului.	Administrarea concomitentă de Kaletra și alfuzosin este contraindicată (vezi pct. 4.3) din cauza creșterii toxicității legate de alfuzosin, inclusiv hipotensiune arterială
<i>Analgezice</i>		
Fentanil	Fentanil Crește riscul apariției reacțiilor adverse (deprimare respiratorie, sedare) datorită concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a	Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse (în special a deprimării respiratorii, dar, și a sedării) atunci când fentanil se administrează concomitent cu Kaletra.

	inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	
<i>Antianginos</i>		
Ranolazină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile ranolazinei.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu ranolazină (vezi pct. 4.3).
<i>Antiaritmice</i>		
Amiodaronă, Dronedaronă	Amiodaronă, Dronedaronă: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra și amiodaronă sau dronedaronă (vezi pct. 4.3) deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor sau a altor reacții adverse grave.
Digoxină	Digoxină: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmare a inhibării glicoproteinei-P de către lopinavir/ritonavir. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei poate diminua în timp, datorită apariției inducției P_{gp} .	Se impune precauție și se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de digoxină, dacă este posibil, în cazul administrării concomitente de Kaletra cu digoxină. Este necesară prudență deosebită atunci când se prescrie Kaletra pacienților tratați cu digoxină, deoarece efectul inhibitor acut al ritonavirului asupra P_{gp} se așteaptă să crească semnificativ concentrațiile plasmatice ale digoxinei. Inițierea tratamentului cu digoxină la pacienți tratați deja cu Kaletra este posibil să determine creșteri mai mici decât se așteaptă ale concentrațiilor plasmatice de digoxină.
Bepiridil, lidocaină forma cu administrare sistemică și chinidină	Bepiridil, lidocaină forma cu administrare sistemică, chinidină: Concentrațiile plasmatice pot să crească atunci când sunt administrate concomitent cu lopinavir/ritonavir.	Se impune precauție și atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a medicamentului.
<i>Antibiotice</i>		
Claritromicină	Claritromicină: Se anticipează creșteri moderate ale ASC a claritromicinei ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	La pacienții cu insuficiență renală ($ClCr < 30$ ml/min) trebuie luată în considerare reducerea dozei de claritromicină (vezi pct. 4.4). Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent claritromicină și Kaletra la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.
<i>Medicamente antineoplazice și inhibitori ai kinazei</i>		

Abemaciclib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir.	Trebuie evitată administrarea concomitentă de abemaciclib și Kaletra. Dacă această administrare concomitentă este considerată inevitabilă, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru abemaciclib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu abemaciclib.
Apalutamidă	Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 și acest lucru poate determina scăderea expunerii pentru lopinavir/ritonavir. Concentrațiile serice ale apalutamidei pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Scăderea expunerii pentru Kaletra poate avea ca rezultat pierderea potențială a răspunsului virologic. În plus, administrarea concomitentă de apalutamidă și Kaletra poate determina evenimente adverse grave, inclusiv convulsii, din cauza concentrațiilor crescute de apalutamidă. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu apalutamidă.
Afatinib (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Afatinib: ASC: ↑ C _{max} : ↑ Amplarea creșterii depinde de momentul administrării ritonavirului. Din cauza PRCS (proteine rezistente la cancerul de sân/ABCG2) și inhibării puternice a P-gp de către lopinavir/ritonavir.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent afatinib și Kaletra. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru afatinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu afatinib.
Ceritinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către lopinavir/ritonavir.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent ceritinib și Kaletra. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ceritinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu ceritinib.
Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, așa cum sunt dasatinib și nilotinib, vincristină, vinblastină	Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, așa cum sunt dasatinib și nilotinib, de asemenea, vincristină și vinblastină: Risc de creștere reacțiilor adverse din cauza concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Monitorizare atentă a toleranței la aceste medicamente antineoplazice.

Encorafenib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de encorafenib și Kaletra poate crește expunerea la encorafenib, ceea ce poate crește riscul de toxicitate, inclusiv riscul de evenimente adverse grave, cum este prelungirea intervalului QT. Trebuie evitată administrarea concomitentă de encorafenib și Kaletra. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și Kaletra trebuie utilizat, pacienții trebuie atent monitorizați din punct de vedere al siguranței
Fostamatinib	Creșterea expunerii la metabolitul R406 al fostamatinibului.	Administrarea concomitentă de fostamatinib și Kaletra poate crește expunerea la metabolitul R406 al fostamatinibului, ceea ce poate duce la evenimente adverse asociate dozei, cum ar fi hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune arterială sau diaree. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fostamatinib pentru recomandări privind reducerea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente.
Ibrutinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de ibrutinib și Kaletra poate să crească expunerea la ibrutinib, ceea ce poate să crească riscul de toxicitate inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală. Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibrutinib și Kaletra. În cazul în care se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie să se utilizeze Kaletra, se scade doza de ibrutinib la 140 mg și se monitorizează atent pacientul pentru toxicitate.
Neratinib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir.	Este contraindicată utilizarea concomitentă de neratinib și Kaletra din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol, inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).
Venetoclax	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în

		timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.3 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). La pacienții care au terminat perioada de creștere a dozei și cărora li se administrează o doză zilnică constantă de venetoclax, se scade doza de venetoclax cu cel puțin 75% atunci când se utilizează inhibitori puternici ai CYP3A (pentru instrucțiuni privind doza, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). Pacienții trebuie să fie monitorizați atent pentru a observa semnele care au legătură cu toxicitatea venetoclaxului.
<i>Anticoagulante</i>		
Warfarină	Warfarină: Concentrațiile plasmatice ale warfarinei pot fi influențate în cazul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir ca urmare a inducției CYP2C9.	Se recomandă monitorizarea INR (raport internațional standardizat).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg de 2 ori pe zi)	Rivaroxaban: ASC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Ca urmare a inhibării CYP3A și gp-P de către lopinavir/ritonavir	Administrarea concomitentă de rivaroxaban și Kaletra poate crește expunerea la rivaroxaban, care poate crește riscul de sângerare. Nu se recomandă utilizarea de rivaroxaban la pacienții care primesc tratament concomitent cu Kaletra (vezi pct. 4.4).
Dabigatran etexilat, Edoxaban	Dabigatran etexilat, Edoxaban: Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării gp-P de către lopinavir/ritonavir.	Când Kaletra este administrat concomitent cu anticoagulante orale directe (AOD) monitorizarea clinică și/sau reducerea dozei de AOD trebuie luată în considerare, atunci când un AOD este transportat de gp-P, dar nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv dabigatran etexilat și edoxaban.
<i>Anticonvulsivante</i>		
Fenitoină	Fenitoină: Concentrațiile plasmatice ale fenitoinii la starea de echilibru au scăzut ca urmare a inducției CYP2C9 și CYP2C19 de către lopinavir/ritonavir. Lopinavir:	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent fenitoină cu Kaletra. Concentrația fenitoinii trebuie monitorizată atunci când se administrează concomitent cu Kaletra.

	Concentrațiile plasmatice scad ca urmare a inducției CYP3A de către fenitoină.	Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Kaletra atunci când se administrează concomitent cu fenitoină. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei. Kaletra nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent fenitoină.
Carbamazepină și fenobarbital	Carbamazepină: Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A de către carbamazepină și fenobarbital.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent carbamazepină sau fenobarbital cu Kaletra. Concentrațiile plasmatice de carbamazepină și de fenobarbital trebuie monitorizate atunci când acestea sunt administrate concomitent cu Kaletra. Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Kaletra atunci când se administrează concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei. Kaletra nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent carbamazepină și fenobarbital.
Lamotrigină și valproat	Lamotrigină: ASC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Ca urmare a inducerii glucuronoconjugării lamotriginei Valproat: ↓	Atunci când Kaletra și acidul valproic sau valproatul sunt administrate concomitent, pacienții trebuie atent monitorizați pentru un efect scăzut al AVP. <u>La pacienții care încep sau opresc Kaletra în timp ce utilizează lamotrigină doză de întreținere:</u> poate fi necesar să se crească doza de lamotrigină dacă se adaugă Kaletra sau să se scadă dacă se întrerupe Kaletra; prin urmare, pentru a vedea dacă este necesară ajustarea dozei de lamotrigină, trebuie să se monitorizeze concentrația plasmatică a lamotriginei, în special înainte și timp de 2 săptămâni de la începerea sau întreruperea tratamentului cu Kaletra.

		<u>La pacienții care utilizează deja Kaletra și încep tratamentul cu lamotrigină:</u> nu este necesară altă ajustare a dozei de lamotrigină în afară de creșterea dozei recomandată.
<i>Antidepresive și anxiolitice</i>		
Trazodonă doză unică (Ritonavir, 200 mg de două ori pe zi)	Trazodonă: ASC: ↑ de 2,4 ori S-au observat reacții adverse cum sunt greață, amețeli, hipotensiune arterială și sincopă în cazul administrării concomitente de trazodonă și ritonavir.	Nu se cunoaște dacă combinația Kaletra determină o creștere similară a expunerii la trazodonă. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție și trebuie luată în considerare utilizarea unei doze mai mici de trazodonă.
<i>Antifungice</i>		
Ketoconazol și itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Concentrațiile serice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă doze mari de ketoconazol și itraconazol (>200 mg pe zi).
Voriconazol	Voriconazol: Concentrațiile plasmatice pot să scadă.	Administrarea concomitentă de voriconazol cu doze mici de ritonavir (100 mg de două ori pe zi), atât cât conține și Kaletra, trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea de voriconazol.
<i>Medicamente antigutoase</i>		
Colchicină doză unică (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Colchicină: ASC: ↑ 3 ori C_{max}: ↑ 1,8 ori Ca urmare a inhibării gp-P și/sau CYP3A4 de către ritonavir.	Administrarea concomitentă de Kaletra cu colchicină este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică din cauza creșterii potențiale a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol cum este toxicitatea neuromusculară a colchicinei (inclusiv rabdomioliză) (vezi pct. 4.3 și 4.4). Se recomandă scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu colchicină la pacienții cu funcția renală sau hepatică normală dacă este necesar tratamentul cu Kaletra. Consultați informațiile privind prescrierea pentru colchicină.
<i>Antihistaminice</i>		
Astemizol Terfenadină	Pot să crească concentrațiile serice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu astemizol și terfenadină deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de aceste medicamente (vezi

		pct. 4.3).
<i>Antiinfecțioase</i>		
Acid fusidic	Acid fusidic: Concentrațiile pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de Kaletra cu acid fusidic în afecțiunile dermatologice este contraindicată din cauza creșterii riscului de reacții adverse ale acidului fusidic, în special rabdomioliza (vezi pct. 4.3). Atunci când acesta se utilizează pentru infecțiile osteo-articulare, în cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă a reacțiilor adverse musculare (vezi pct. 4.4).
<i>Antimicobacteriene</i>		
Bedaquilină (doză unică) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, doze multiple)	Bedaquilină: ASC: ↑ 22% C_{max}: ↔ În timpul administrării concomitente pe termen lung cu lopinavir/ritonavir, s-a observat un efect mai pronunțat al expunerii la bedaquilina plasmatică Probabil din cauza inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu Kaletra trebuie evitată din cauza riscului de apariție a evenimentelor adverse ale bedaquilinei. Dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu Kaletra trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografe și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).
Delamanid (100 mg de două ori pe zi) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi)	Delamanid: ASC: ↑ 22% DM-6705 (metabolitul activ al delamanid): ASC: ↑ 30% Un efect mai crescut la expunerea la DM-6705 poate fi observat în timpul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir.	Din cauza riscului prelungirii intervalului QT asociată cu DM-6705, dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu Kaletra, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).

Rifabutină 150 mg o dată pe zi	Rifabutină (substanța activă și metabolitul său activ 25-O-dezacetil): ASC: ↑ de 5,7 ori C _{max} : ↑ de 3,5 ori	Atunci când se utilizează în asociere cu Kaletra, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile stabilite (de exemplu luni-miercuri-vineri). Se impune monitorizarea atentă a reacțiilor adverse asociate rifabutinei, inclusiv neutropenie și uveită, din cauza unei creșteri anticipate a expunerii la rifabutină. La pacienții la care doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână nu este tolerată, se recomandă reducerea suplimentară a dozei de rifabutină la 150 mg de 2 ori pe săptămână în zile stabilite. Trebuie avut în vedere faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână nu oferă o expunere optimă la rifabutină, determinând un risc de apariție a rezistenței la rifamicină și eșec terapeutic. Nu este necesară ajustarea dozei de Kaletra.
--------------------------------	--	--

Rifampicină	Lopinavir: S-au observat scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir ca urmare a inducției CYP3A de către rifampicină.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu rifampicină, deoarece poate determina scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot să reducă semnificativ efectul terapeutic al lopinavir. Ajustarea dozei de Kaletra la 400 mg/400 mg (de exemplu Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) de două ori pe zi a permis compensarea efectului inductor al rifampicinei asupra CYP 3A4. Cu toate acestea, această ajustare a dozei poate fi asociată cu o creștere a ALT/AST și cu o creștere a tulburărilor gastrointestinale. Ca urmare, această administrare concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că este absolut necesară. Dacă s-a hotărât că această administrare concomitentă nu poate fi evitată, o doză mai mare de Kaletra de 400 mg/400 mg de două ori pe zi poate fi administrată concomitent cu rifampicina cu monitorizarea atentă a siguranței și a efectului terapeutic ale medicamentului. Doza de Kaletra trebuie crescută treptat numai după inițierea tratamentului cu rifampicină (vezi pct. 4.4).
<i>Antipsihotice</i>		
Lurasidonă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de lurasidonă.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu lurasidonă (vezi pct. 4.3).
Pimozidă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de pimozidă.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra și pimozidă deoarece poate să crească riscul de apariție a tulburărilor hematologice grave sau a altor reacții adverse grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).
Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de quetiapină.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra și quetiapină, deoarece poate crește efectele toxice ale quetiapinei.

<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	Midazolam forma de administrare orală: ASC: ↑ de 13 ori Midazolam forma injectabilă: ASC: ↑ de 4 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Kaletra nu trebuie utilizat concomitent cu forma orală de midazolam (vezi pct. 4.3), în timp ce utilizarea concomitentă de Kaletra cu midazolam forma injectabilă trebuie făcută cu prudență. Dacă se administrează Kaletra concomitent cu midazolam forma injectabilă, această administrare trebuie făcută în secția de terapie intensivă (ATI) sau secții similare care asigură monitorizare clinică și abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam în special dacă se utilizează mai mult de o singură doză.
<i>Agonist beta₂-adrenergic (cu durată lungă de acțiune)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Se așteaptă creșterea concentrațiilor plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu salmeterol (vezi pct. 4.4).
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
Felodipină, nifedipină și nicarpidină	Felodipină, nifedipină și nicarpidină: Concentrațiile plasmatice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Kaletra.

<i>Corticosteroizi</i>		
Dexametazonă	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A de către dexametazonă.	Se recomandă monitorizarea clinică a eficacității antivirale atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Kaletra.
Propionat de fluticazonă, budesonidă, triamcinolon în formele farmaceutice cu administrare inhalatorie, injectabilă sau intranazală	Propionat de fluticazonă, 50 µg intranazal de patru ori pe zi: Concentrațiile plasmatice: ↑ Concentrațiile cortizolului: ↓ 86%	Efecte de intensitate mai mare se anticipează în cazul administrării pe cale inhalatorie a propionatului de fluticazonă. S-au raportat efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală la pacienții care au utilizat concomitent ritonavir și propionat de fluticazonă pe cale intranazală sau inhalatorie; acest lucru se constată și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de către izoenzima CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă și triamcinolon. În consecință, nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu acești corticosteroizi, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare fie scăderea dozei de corticosteroid și monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice, fie utilizarea unui corticosteroid care nu este metabolizat de către CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). În plus, în cazul întreruperii administrării corticosteroizilor, este posibil ca scăderea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai lungă de timp.
<i>Inhibitori de fosfodiesterază (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg de două ori pe zi)	Avanafil: ASC: ↑ de 13 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată utilizarea avanafilului cu Kaletra (vezi pct. 4.3).

Tadalafil	Tadalafil: ASC: ↑ de 2 ori Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	<u>În tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare:</u> Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu sildenafil (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu tadalafil.
Sildenafil	Sildenafil: ASC: ↑ de 11 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	<u>În tratamentul disfuncției erectile:</u> Este necesară atenție deosebită atunci când se prescrie sildenafil sau tadalafil pacienților cărora li se administrează Kaletra și monitorizarea atentă a evenimentelor adverse cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și erecție prelungită (vezi pct. 4.4). Atunci când se administrează concomitent cu Kaletra, dozele de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg în 48 ore, iar dozele de tadalafil nu trebuie să depășească 10 mg la interval de 72 ore.
Vardenafil	Vardenafil: ASC: ↑ de 49 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată utilizarea concomitentă de vardenafil cu Kaletra (vezi pct. 4.3).
<i>Alcaloizi de ergot</i>		
Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu alcaloizi de ergot deoarece poate să determine toxicitate acută determinată de ergot, inclusiv vasospasm și icemie (vezi pct. 4.3).
<i>Medicamente prokinetice GI</i>		
Cisapridă	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu cisapridă deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).

<i>Antivirale cu acțiune directă asupra VHC</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg o dată pe zi)	Elbasvir: ASC: ↑ 2,71-ori C_{max}: ↑ 1,87-ori C₂₄: ↑ 3,58-ori Grazoprevir: ASC: ↑ 11,86-ori C_{max}: ↑ 6,31-ori C₂₄: ↑ 20,70-ori (combinații de mecanisme inclusiv inhibarea CYP3A) Lopinavir: ↔	Este contraindicată administrarea concomitentă de elbasvir/grazoprevir cu Kaletra (vezi pct. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei -P, BCRP și OATP1B de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Kaletra din cauza riscului crescut de creștere a ALT asociată cu creșterea expunerii la glecaprevir.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Concentrațiile plasmatice de sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei -P, BCRP și OATP1B1/3 de către lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, numai creșterea expunerii la voxilaprevir este considerată relevantă din punct de vedere clinic.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Inhibitori ai proteazei VHC</i>		
Simeprevir 200 mg zilnic (ritonavir 100 mg de două ori pe zi)	Simeprevir: ASC: ↑ 7,2 ori C_{max}: ↑ 4,7 ori C_{min}: ↑ 14,4 ori	Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu simeprevir.

<i>Produse din plante medicinale</i>		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inhibării CYP3A de către preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare.	Preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie asociate cu lopinavir și ritonavir. Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, administrarea acestora trebuie întreruptă și, dacă este posibil, se verifică încărcătura virală. Concentrațiile plasmatice de lopinavir și ritonavir pot să crească după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare. Este posibil ca doza de Kaletra să necesite ajustare. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după oprirea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3). Prin urmare, administrarea Kaletra poate să înceapă în condiții de siguranță la 2 săptămâni după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare.
<i>Imunosupresoare</i>		
Ciclosporină, sirolimus (rapamicină) și tacrolimus	Ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus: Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea cu frecvență mai mare a concentrațiilor terapeutice, până când concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente se stabilizează.
<i>Medicamente hipolipemiante</i>		
Lovastatină și simvastatină	Lovastatină, simvastatină: Creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Deoarece concentrațiile plasmatice crescute ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază pot determina miopatie, inclusiv rabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu Kaletra este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Medicamente care modifică concentrația lipidelor</i>		
Lomitapidă	Inhibitorii CYP3A4 cresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici crescând expunerea de aproximativ 27 de ori. Se așteaptă creșterea concentrațiilor de lomitapidă ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă a Kaletra cu lomitapidă este contraindicată (vezi informații privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3).

Atorvastatină	Atorvastatină: ASC: ↑ de 5,9 ori C _{max} : ↑ de 4,7 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă cu atorvastatină. Dacă utilizarea atorvastatinei este absolut necesară, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă cu monitorizare atentă a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).
Rosuvastatină, 20 mg o dată pe zi.	Rosuvastatină: ASC: ↑ de 2 ori C _{max} : ↑ de 5 ori Deși rosuvastatina este metabolizată în proporție mică de CYP3A4, s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatice a acesteia. Mecanismul acestei interacțiuni se poate datora inhibării proteinelor transportoare.	Este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei de rosuvastatină atunci când Kaletra se administrează concomitent (vezi pct. 4.4).
Fluvastatină sau pravastatină	Fluvastatină, pravastatină: Nu se anticipează interacțiuni relevante clinic. Pravastatina nu este metabolizată de CYP450. Fluvastatina este parțial metabolizată de CYP2C9.	Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă fluvastatina sau pravastatina.
<i>Opioide</i>		
Buprenorfină, 16 mg o dată pe zi	Buprenorfină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Metadonă	Metadonă: ↓	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de metadonă.
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	În cazul administrării concomitente de Kaletra cu contraceptive care conțin etinilestradiol (indiferent de forma de prezentare a contraceptivului, de exemplu cel cu administrare orală sau sub formă de platură), trebuie utilizate metode suplimentare de contracepție.
<i>Medicamente care ajută la renunțarea la fumat</i>		
Bupropionă	Bupropionă și metabolitul său activ, hidroxibupropionă: ASC și C _{max} ↓ ~50% Acest efect poate fi ca urmare a inducției metabolismului bupropionei.	Dacă este absolut necesară administrarea concomitentă de Kaletra cu bupropionă, aceasta trebuie făcută cu monitorizare clinică atentă în ceea ce privește eficacitatea bupropionei, fără creșterea dozei recomandate, în pofida efectului inductor observat.

<i>Tratament de substituție a hormonilor tiroidieni</i>		
Levotiroxină	S-au raportat cazuri după punerea pe piață care au indicat o posibilă interacțiune dintre medicamentele care conțin ritonavir și levotiroxină.	La pacienții tratați cu levotiroxină trebuie monitorizat hormonul stimulator tiroidian (TSH) cel puțin în prima lună după începerea și/sau întreruperea tratamentului cu lopinavir/ritonavir.
<i>Medicamente vasodilatatoare</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Concentrațiile plasmatice ale lopinavir/ritonavir pot să scadă ca urmare a inducerii CYP3A4 de către bosentan. Bosentan: ASC: ↑ 5-ori C_{max}: ↑ 6-ori Inițial, C_{min} a bosentan: ↑ de aproximativ 48-ori. Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Trebuie precauție în cazul în care se administrează concomitent Kaletra cu bosentan. Atunci când Kaletra se administrează concomitent cu bosentan, mai ales în prima săptămână de administrare concomitentă, trebuie controlată eficacitatea tratamentului pentru HIV și pacienții trebuie monitorizați atent pentru toxicitatea asociată bosentanului.
Riociguat	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării cyp3a și a p-gp de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat și kaletra (vezi pct. 4.4 și consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru riociguat).
<i>Alte medicamente</i>		
Pe baza profilelor metabolice cunoscute, nu se anticipează interacțiuni semnificative clinic între Kaletra și dapsonă, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicină sau fluconazol.		

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și ca urmare pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou născut, pentru a stabili siguranța fătului, trebuie luate în considerare studiile efectuate la animale precum și experiența clinică la gravide.

A fost studiată utilizarea lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii la peste 3000 femei, inclusiv în timpul primului trimestru de sarcină la peste 1000 femei.

În supravegherea după punerea pe piață prin intermediul Registrului Antiretroviral al Gravidelor inițiat în ianuarie 1989, la un număr de peste 1000 femei expuse la Kaletra în timpul primului trimestru de sarcină nu s-a observat risc crescut de apariție a defectelor la naștere după expunere. Prevalența defectelor la naștere după expunerea la lopinavir în orice trimestru este comparabilă cu prevalența observată la populația generală. Nu s-a observat nicio caracteristică a defectelor la naștere sugestivă pentru o etiologie comună. Studiile efectuate la animale au indicat o toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor menționate, este puțin probabil un risc malformativ la om. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, lopinavir se poate utiliza în timpul sarcinii.

Alăptare

În studiile la șobolan s-a arătat că lopinavirul se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman. Ca regulă generală, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu alăpteze, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitate

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității. Nu sunt disponibile date privind efectul lopinavir/ritonavir asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați că a fost raportată greață în timpul tratamentului cu Kaletra (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Kaletra a fost studiată la peste 2600 pacienți în studii clinice de fază II-IV, dintre care la peste 700 s-a administrat o doză de 800/200 mg (6 capsule sau 4 comprimate) o dată pe zi. În ceea ce privește inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT), în unele studii, Kaletra a fost utilizat în asocieră cu efavirenz sau nevirapină.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în legătură cu Kaletra în timpul studiilor clinice au fost diaree, greață, vărsături, hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie. Diareea, greața și vărsăturile pot să apară la începutul tratamentului, în timp ce hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia pot să apară mai târziu, pe parcursul tratamentului. În studiile clinice de fază II-IV, reacțiile adverse legate de tratament au dus la retragerea prematură din studiu a 7% dintre subiecți.

Este important de reținut că s-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu Kaletra, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În plus, în timpul tratamentului cu Kaletra s-au raportat cazuri rare de creșteri ale intervalului PR (vezi pct. 4.4).

b. Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacții adverse raportate în studii clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață, la adulți și copii:

Următoarele evenimente au fost identificate ca fiind reacții adverse. Categoria de frecvență include toate evenimentele raportate, de intensitate moderată până la severă, indiferent de evaluarea cauzalității individuale. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse în studii clinice și după punerea pe piață la pacienți adulți		
Aparate, organe și sisteme	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare
	Frecvente	Infecții ale căilor respiratorii inferioare, infecții cutanate inclusiv celulită, foliculită și furuncul
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, leucopenie, neutropenie, limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate, inclusiv urticarie și angioedem
	Mai puțin frecvente	Sindrom inflamator de reconstrucție imună
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hipogonadism
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Modificări ale glicemiei, inclusiv diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, scădere ponderală, scădere a apetitului alimentar
	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, creștere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate
	Mai puțin frecvente	Coșmaruri, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee (inclusiv migrenă), neuropatie (inclusiv neuropatie periferică), amețeli, insomnie
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral, convulsii, disgeuzie, ageuzie, tremor
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Ateroscleroză manifestată prin infarct miocardic, bloc atrioventricular, insuficiență tricuspidiană
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă profundă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață
	Frecvente	Pancreatită ¹ , vărsături, boală de reflux gastroesofagian, gastroenterită și colită, dureri abdominale (regiunea superioară și inferioară), distensie abdominală, dispepsie, hemoroizi, flatulență
	Mai puțin frecvente	Hemoragie gastro-intestinală inclusiv ulcer gastric și duodenal, duodenită, gastrită și

		rectoragie, stomatită și ulcerații bucale, incontinență fecală, constipație, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatită inclusiv creșteri ale AST, ALT și GGT
	Mai puțin frecvente	Icter, steatoză hepatică, hepatomegalie, colangită, hiperbilirubinemie
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie inclusiv erupție cutanată maculopapulară, dermatită/erupție cutanată inclusiv eczemă și dermatită seboreică, transpirații nocturne, prurit
	Mai puțin frecvente	Alopecie, capilarită, vasculită
	Rare	Sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie, durere musculară și osoasă inclusiv artralgie și dorsalgie, tulburări musculare cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, osteonecroză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Scădere a clearance-ului creatininei, nefrită, hematurie
	Cu frecvență necunoscută	Nefrolitiază
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Disfuncție erectilă, tulburări ale menstruației - amenoree, menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate inclusiv astenie

¹Vezi pct. 4.4: pancreatită și lipide

c. Descrierea reacțiilor adverse menționate

S-a raportat sindrom Cushing la pacienții care utilizează ritonavir concomitent cu propionat de fluticazonă administrat pe cale inhalatorie sau intranasală; de asemenea, acest sindrom poate să apară și la alți corticosteroizi metabolizați pe calea izoenzimei CYP3A a citocromului P450 3A, de exemplu budesonidă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pe parcursul tratamentului cu inhibitori de protează, în special în asociere cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază, s-au raportat creșteri ale creatinfosfokinazei (CPK), mialgie, miozită și, rar, rabdomioliză.

Parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral, pot să crească greutatea și valorile lipidelor sanguine și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), pot să apară reacții inflamatorii până la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc cunoscuți, cu boală HIV avansată sau cu expunere de lungă durată la tratamentul antiretroviral combinat (TARC). Frecvența cu care apare această reacție este necunoscută (vezi pct. 4.4).

d. Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste, profilul de siguranță este similar cu cel observat la adulți (vezi Tabelul la pct. b).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Până în prezent, la om există experiență limitată privind supradozajul acut cu Kaletra.

Reacțiile adverse observate la câine au inclus salivă, vărsături și diaree/scaune anormale. La șoarece, șobolan și câine s-au observat semne de toxicitate care au inclus scăderea activității, ataxie, emaciare, deshidratare și tremor.

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu Kaletra. Tratamentul supradozajului cu Kaletra constă în măsuri generale de susținere care includ monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Dacă este necesar, substanța activă neabsorbită se elimină prin provocarea emezei sau prin lavaj gastric. De asemenea, pentru îndepărtarea substanței active neabsorbite se poate utiliza administrarea de cărbune activat. Deoarece Kaletra se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil ca dializa să fie eficace pentru eliminarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR10.

Mecanism de acțiune

Lopinavirul este responsabil de activitatea antivirală a Kaletra. Lopinavirul este un inhibitor al proteazelor HIV-1 și HIV-2. Inhibarea proteazei HIV previne scindarea poliproteinei *gag-pol* și are drept rezultat producerea de particule virale imature, neinfectante.

Modificări ale electrocardiogramei

Într-un studiu randomizat încrucișat controlat activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) și placebo la 39 adulți sănătoși, în ziua 3 a fost evaluat prin 10 măsurători, timp de peste 12 ore, intervalul QTcF. Valoarea maximă a diferenței medii (limita superioară a intervalului de încredere 95%) a intervalului QTcF față de grupul placebo a fost de 3,6 (6,3) în grupul la care s-au administrat lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, respectiv 13,1 (15,8) în grupul la care s-au administrat 800/200 mg de două ori pe zi. Prolungirea intervalului QRS de la 6 ms la 9,5 ms indusă de doza mare de lopinavir/ritonavir (800/200 mg de două ori pe zi) contribuie la prelungirea QT. La starea de echilibru, cele două regimuri au determinat în ziua 3 expuneri de aproximativ 1,5, respectiv, de 3 ori mai mari față de cele observate la lopinavir/ritonavir la dozele recomandate o dată pe zi sau de două ori pe zi. Niciun subiect nu a avut o prelungire a intervalului QTcF ≥ 60 ms față de valoarea inițială sau o depășire a intervalului QTcF cu relevanță clinică, de 500 ms.

În același studiu, în ziua 3, la subiecții cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir a fost observată de asemenea o prelungire modestă a intervalului PR. Variația medie față de valoarea inițială a intervalului PR s-a modificat de la 11,6 ms la 24,4 ms într-un interval de 12 ore după administrarea dozei. Intervalul maxim PR a fost de 286 ms și nu s-a observat niciun bloc cardiac de gradul doi sau trei (vezi pct. 4.4).

Activitate antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală *in vitro* a lopinavirului împotriva tulpinilor HIV de laborator și clinice a fost evaluată pe liniile celulare limfoblastice infectate acut, respectiv pe limfocitele din sângele periferic. În absența serului uman, valoarea medie CE_{50} a lopinavirului împotriva a cinci tulpini de laborator de HIV-1 diferite, a fost de 19 nM. În absența și în prezența serului uman 50%, valoarea medie CE_{50} a lopinavirului împotriva HIV-1_{HIB} pe celule MT₄ a fost de 17 nM, respectiv 102 nM. În absența serului uman, valoarea medie CE_{50} a lopinavirului a fost de 6,5 nM față de câteva tulpini clinice de HIV-1.

Rezistență

Selectarea rezistenței in vitro

S-au selectat tulpini HIV-1 cu sensibilitate scăzută la lopinavir. *In vitro*, s-au efectuat treceri seriate ale HIV-1 cu lopinavir în monoterapie și cu lopinavir plus ritonavir, în proporții corespunzătoare celor observate pentru intervalele de concentrații plasmatice realizate de tratamentul cu Kaletra. Analizele genotipice și fenotipice ale virusurilor selectate în urma acestor treceri seriate sugerează că prezența ritonavirului, în aceste raporturi de concentrație, nu are o influență măsurabilă asupra selecției virusurilor rezistente la lopinavir. În ansamblu, caracteristicile *in vitro* ale rezistenței fenotipice încrucișate între lopinavir și alți inhibitori de protează sugerează că sensibilitatea scăzută la lopinavir se corelează strâns cu sensibilitate scăzută la ritonavir și indinavir, dar nu și cu sensibilitatea scăzută la amprenavir, saquinavir și nelfinavir.

Analiza rezistenței la pacienții netratați anterior cu ARV

În studiile clinice în care s-a analizat un număr limitat de tulpini virale, nu s-a observat selectarea rezistenței la lopinavir la pacienții netratați anterior cu ARV care nu au avut rezistență semnificativă la inhibitori de protează la inițierea tratamentului. Vezi în continuare descrierea detaliată a studiilor clinice.

Analiza rezistenței la pacienții tratați anterior cu IP

În 2 studii de Fază II și unul de Fază III, selecția rezistenței la lopinavir la pacienții cu lipsa răspunsului terapeutic anterior la inhibitorii de protează s-a caracterizat prin analizarea tulpinilor longitudinale de la 19 subiecți tratați anterior cu inhibitori de protează care au prezentat supresie virală incompletă sau recădere ulterioară la răspunsul inițial la Kaletra și care a demonstrat rezistență crescută *in vitro* între faza inițială și recădere (definit ca apariție a noi mutații sau schimbare de 2 ori a susceptibilității fenotipice la lopinavir). Creșterea rezistenței a fost cel mai des întâlnită la pacienții ale căror tulpini virale inițiale au avut câteva mutații asociate inhibitorilor de protează, dar o scădere a susceptibilității la lopinavir în faza inițială, mai mică de 40 ori. Mutațiile V82A, I54V și M46I au fost cel mai des întâlnite. Au fost observate de asemenea mutațiile L33F, I50V și V32I combinată cu I47V/A. 19 tulpini virale au demonstrat o creștere de 4,3 ori a CI_{50} comparativ cu tulpinile inițiale (de 6,2 până la 43 ori, comparativ cu virusul sălbatic).

Corelații genotipice ale sensibilității fenotipice reduse la lopinavir la virusurile selectate de alți inhibitori de protează. Activitatea antivirală a lopinavirului a fost evaluată *in vitro* împotriva a 112 tulpini clinice obținute de la pacienți cu absența răspunsului terapeutic la unul sau mai mulți inhibitori de protează. Următoarele mutații ale proteazei HIV au fost asociate cu sensibilitate redusă *in vitro* la lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V și L90M. Valoarea mediană CE_{50} a lopinavirului împotriva tulpinilor cu 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 și 8 - 10 mutații la pozițiile de mai sus ale aminoacizilor, a fost de 0,8, 2,7, 13,5 și 44,0 ori mai mare decât CE_{50} împotriva tipului sălbatic de HIV. Toate cele 16 virusuri care au avut modificări de peste 20 ori mai mari ale sensibilității, au prezentat mutații la pozițiile 10, 54, 63 plus 82 și/sau 84. În plus, ele au prezentat o valoare mediană de 3 mutații la pozițiile aminoacizilor 20, 24, 46, 53, 71 și 90. În plus față de mutațiile descrise mai sus, au fost observate mutațiile V32I și I47A ale tulpinilor de recădere cu

reducerea susceptibilității la lopinavir la pacienții care au primit tratament cu Kaletra și au fost tratați anterior cu inhibitori de protează și au fost observate mutațiile I47A și L76V în tulpinile de recădere cu reducerea sensibilității la lopinavir la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Kaletra.

Concluziile privind relevanța apariției mutațiilor specifice sau a tipului mutațional se pot modifica în funcție de datele suplimentare și de aceea se recomandă consultarea sistemului curent de interpretare a rezultatelor testelor de evaluare a rezistenței.

Activitatea antivirală a Kaletra la pacienți care nu au răspuns la tratamentul cu inhibitori de protează
La 56 pacienți, care nu au răspuns la tratamentul cu diferiți inhibitori de protează, a fost studiată semnificația clinică a sensibilității reduse la lopinavir *in vitro*, prin evaluarea răspunsului viral la tratamentul cu Kaletra, cu respectarea genotipului și fenotipului viral inițial. CE₅₀ ale lopinavirului împotriva a 56 tulpini virale inițiale au fost de 0,6 până la 96 ori mai mari decât CE₅₀ împotriva tipului sălbatic de HIV. După 48 săptămâni de tratament cu Kaletra, efavirenz și INRT, s-au observat ≤400 copii/ml ARN HIV în plasmă la 93% (25/27), 73% (11/15) și 25% (2/8) dintre pacienții care au prezentat o reducere a sensibilității la lopinavir <10 ori, între 10 până la 40 ori și >40 ori față de valoarea inițială. În plus, răspunsul viral a fost observat la 91% (21/23), 71% (15/21) și 33% (2/6) dintre pacienții cu 0-5, 6-7 și 8-10 mutații ale proteazei HIV asociate cu reducerea sensibilității *in vitro* la lopinavir. Deoarece acești pacienți nu au fost expuși anterior la Kaletra sau la efavirenz, o parte din răspuns poate fi atribuită activității antivirale a efavirenzului, în special la pacienții infectați cu un virus cu rezistență semnificativă la lopinavir. Studiul nu a inclus un grup de control cu pacienți la care să nu se administreze Kaletra.

Rezistență încrucișată

Activitatea inhibitorilor de protează asupra tulpinilor care au dezvoltat rezistență crescută la lopinavir după tratamentul cu Kaletra la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează: În 3 studii de Fază II și unul de Fază III cu Kaletra, efectuate la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează, prezența rezistenței încrucișate la alți inhibitori de protează a fost analizată la 18 tulpini de recădere care au demonstrat evoluția rezistenței la lopinavir. Valoarea mediană a CI₅₀ a lopinavirului pentru aceste 18 tulpini inițiale și de recădere a fost de 6,9 și respectiv de 63 ori comparativ cu tipul sălbatic de virus. În general, tulpinile de recădere fiecare a menținut (dacă a fost rezistență încrucișată inițială) și dezvoltat rezistență încrucișată importantă la indinavir, saquinavir și atazanavir. A fost notată o scădere redusă a activității amprenavirului, cu o creștere mediană a CI₅₀ de la 3,7 la 8 ori pentru tulpinile virale inițiale și respectiv tulpinile de recădere. Tulpinile au menținut susceptibilitatea la tipranavir cu o creștere mediană a CI₅₀ a tulpinilor inițiale și de recădere, de 1,9 și respectiv 1,8 ori, comparativ cu tipul sălbatic de virus. Pentru informații suplimentare privind utilizarea tipranavirului în tratamentul infecției cu HIV-1 rezistent la lopinavir, inclusiv indicatorii răspunsului genotipic, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului al Aptivus.

Rezultate clinice

Efectele Kaletra (în asociere cu alte antiretrovirale) asupra markerilor biologici (valorile plasmatiche ale ARN HIV și numărul CD₄+celule T) s-au investigat în studii controlate cu Kaletra pe o durată de 48 până la 360 săptămâni.

Utilizare la adulți

Pacienți fără tratament antiretroviral anterior

Studiul M98-863 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, efectuat la 653 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, la care s-a administrat Kaletra (400/100 mg de două ori pe zi) comparativ cu nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi) plus stavudină și lamivudină. Valoarea medie a numărului inițial de CD₄+celule T a fost de 259 celule/mm³ (interval: între 2 și 949 celule/mm³) și ARN HIV-1 mediu inițial din plasmă a fost 4,9 log₁₀ copii/ml (interval: între 2,6 și 6,8 log₁₀ copii/ml).

Tabel 1

Rezultate în săptămâna 48: Studiul M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
ARN HIV <400 copii/ml*	75%	63%
ARN HIV <50 copii/ml*†	67%	52%
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	207	195

* analiza intenției de tratament conform căreia pacienții cu valori lipsă sunt considerați eșecuri virologice

† p<0,001

O sută treisprezece pacienți tratați cu nelfinavir și 74 pacienți tratați cu lopinavir/ritonavir au avut peste 400 copii/ml ARN HIV în timpul tratamentului pe perioada dintre săptămânile 24 și 96. Dintre aceștia, tulpinile izolate de la 96 subiecți tratați cu nelfinavir și 51 subiecți tratați cu lopinavir/ritonavir au putut fi amplificate pentru testele de rezistență. Rezistența la nelfinavir, definită ca fiind prezența mutațiilor D30N sau L90M ale proteazei, a fost observată la 41/96 (43%) din subiecți. Rezistența la lopinavir, definită ca fiind prezența oricărei mutații primare sau active ale proteazei (vezi mai sus) a fost observată la 0/51 (0%) subiecți. Lipsa rezistenței la lopinavir a fost confirmată de analiza fenotipică.

Studiul M05-730 a fost un studiu randomizat, deschis, multicentric în care s-a comparat tratamentul cu Kaletra 800/200 mg o dată pe zi în asociere cu tenofovir DF și emtricitabină cu tratamentul cu Kaletra 400/100 mg de două ori pe zi în asociere cu tenofovir DF și emtricitabină la 664 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale. Având în vedere interacțiunea farmacocinetică între Kaletra și tenofovir, rezultatele acestui studiu nu se pot extrapola la tratamentul cu Kaletra administrat cu alte antiretrovirale (vezi pct. 4.5). Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 și au primit 800/200 mg Kaletra o dată pe zi (n=333) sau 400/100 mg Kaletra de două ori pe zi (n=331). Stratificarea ulterioară în cadrul fiecărui grup a fost de 1:1 (comprimate versus capsule moi). Pacienților li s-au administrat ori comprimate ori capsule moi timp de 8 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-au administrat comprimate o dată pe zi sau de două ori pe zi în perioada de studiu rămasă. Pacienților li s-a administrat emtricitabină 200 mg o dată pe zi și tenofovir DF 300 mg o dată pe zi (echivalent a 245 mg tenofovir disoproxil). Non-inferioritatea, așa cum a fost definită prin protocol, a regimului de doză o dată pe zi, comparat cu regimul de doză de două ori pe zi, la săptămâna 48, a fost demonstrată valoarea inferioară a intervalului de siguranță de 95% pentru diferența dintre proporțiile de subiecți responderi (o dată pe zi minus de două ori pe zi) a exclus -12%. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 39 ani (interval: 19 până la 71); 75% au fost caucazieni și 78% au fost bărbați. Valoarea medie inițială a numărului de celule CD₄+celule T a fost de 216 celule/mm³ (interval: 20 până la 775 celule/mm³) și valoarea inițială a HIV-1 ARN plasmatic a fost de 5,0 log₁₀ copii/ml (interval: 1,7 până la 7,0 log₁₀ copii/ml).

Tabel 2

Răspuns virologic la pacienții înrolați în studiu în săptămâna 48 și săptămâna 96						
	Săptămâna 48			Săptămâna 96		
	O dată pe zi	De două ori pe zi	Diferența [95%ÎÎ]	O dată pe zi	De două ori pe zi	Diferența [95%ÎÎ]
CN= Eșec	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]
Date observaționale	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]
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	186	198		238	254	

Pe durata celor 96 săptămâni de tratament, la 25 pacienți din grupul „O dată pe zi” și la 26 pacienți din grupul „De două ori pe zi” care nu au avut răspuns virologic complet, au fost disponibile rezultatele analizei genotipice ale tulpinilor virale. În studiu, în grupul „O dată pe zi”, la niciun pacient nu s-a observat rezistență la lopinavir, iar în grupul „De două ori pe zi”, la 1 pacient care a avut rezistență importantă la inhibitorii de protează la inițierea tratamentului, s-a observat în plus rezistență la lopinavir.

De asemenea, răspunsul virologic susținut la Kaletra (în asociere cu inhibitorii nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază) a fost observat în cadrul unui studiu de mică amploare de fază II (M97-720), efectuat timp de 360 săptămâni de tratament. În acest studiu au fost tratați inițial o sută de pacienți (din care 51 pacienți au primit 400/100 mg de două ori pe zi și 49 pacienți au primit fie 200/100 mg de două ori pe zi, fie 400/200 mg de două ori pe zi). Între săptămâna 48 și 72, toți pacienții au fost incluși în studiul deschis Kaletra și au primit o doză de 400/100 mg de două ori pe zi. Treizeci și nouă pacienți (39%) au întrerupt studiul, incluzând cei 16 (16%) care au întrerupt studiul datorită evenimentelor adverse, dintre acestea, unul a condus la deces. Șaizeci și unul pacienți au terminat studiul (35 pacienți au primit doza recomandată de 400/100 mg de două ori pe zi pe tot parcursul studiului).

Tabel 3

Rezultate în săptămâna 360: Studiul M97-720	
	Kaletra (N=100)
ARN HIV <400 copii/ml	61%
ARN HIV <50 copii/ml	59%
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	501

Pe parcursul celor 360 săptămâni de tratament, analiza genotipică a tulpinilor virale a fost efectuată cu succes la 19 din cei 28 pacienți cu peste 400 copii/ml ARN HIV confirmat și nu a pus în evidență mutații primare sau active ale proteazei (aminoacizi în pozițiile 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 și 90) sau rezistență fenotipică pentru inhibitorii de protează.

Pacienți cu tratament antiretroviral anterior

Studiul M06-802 a fost un studiu deschis, randomizat, care a comparat siguranța, tolerabilitatea și efectul antiretroviral ale lopinavir/ritonavir comprimate administrat o dată pe zi cu lopinavir/ritonavir comprimate administrat de două ori pe zi la 599 subiecți cu încărcătură virală detectabilă în perioada tratamentului antiretroviral. Pacienții nu au primit anterior tratament cu lopinavir/ritonavir. Au fost randomizați în raport 1:1 să primească fie lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi (n=300), fie lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (n=299). Pacienților li s-a administrat cel puțin doi inhibitori de nucleozid/nucleotid transcriptază selectați de către investigatori. Pacienții înrolați au fost anterior expuși moderat la IP, mai mult de jumătate dintre pacienți nu au primit niciodată anterior tratament cu IP și aproximativ 80% dintre pacienți au avut tulpini virale cu mai puțin de 3 mutații la IP. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 41 ani (interval: de la 21 la 73 ani); 51% au fost caucazieni și 66% au fost bărbați. Valoarea medie inițială a numărului celulelor CD₄+celule T a fost de 254 celule/mm³ (interval: între 4 și 952 celule/mm³) și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,3 log₁₀ copii/ml (interval: între 1,7 și 6,6 log₁₀ copii/ml). Aproximativ 85% dintre pacienți au avut încărcătura virală <100 000 copii/ml.

Tabel 4

Răspuns virologic în săptămâna 48 la pacienți înrolați în studiul 802			
	O dată pe zi	De două ori pe zi	Diferența [95%ÎÎ]
CN= Eșec	171/300 (57%)	161/229 (53,8%)	3,2% [-4,8%; 11,1%]
Date observaționale	171/225 (76%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%; 11,9%]
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	135	122	

Pe durata celor 48 săptămâni de tratament, la 75 pacienți din grupul „O dată pe zi” și la 75 pacienți din grupul „De două ori pe zi” care nu au avut răspuns virologic complet, au fost disponibile rezultatele analizei genotipice ale tulpinilor virale. La 6/75 (8%) pacienți din grupul „O dată pe zi” și la 12/77 (16%) pacienți din grupul „De două ori pe zi”, s-au observat mutații primare ale proteazei (aminoacizi în pozițiile 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90).

Utilizare la copii

M98-940 a fost un studiu deschis, în care s-a folosit forma farmaceutică lichidă de Kaletra la 100 copii, netratați anterior (44%) și tratați anterior (56%) cu antiretrovirale. Toți pacienții nu au fost tratați anterior cu inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază. Pacienții au fost randomizați, fie pentru 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir pe m², fie pentru 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir pe m². De asemenea, la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale s-a administrat INRT. La pacienții tratați anterior s-a administrat nevirapină plus cel mult doi inhibitori nucleozidici de revers transcriptază. Siguranța, eficacitatea și profilele farmacocinetice ale celor două regimuri terapeutice au fost evaluate după 3 săptămâni de tratament la fiecare subiect. Ulterior, toți pacienții au continuat cu doza de 300/75 mg pe m². Vârsta medie a pacienților a fost de 5 ani (interval 6 luni până la 12 ani), 14 pacienți având vârsta mai mică de 2 ani și 6 pacienți având vârsta de un an sau mai puțin. Valoarea medie inițială a numărului celulelor CD₄+celule T a fost de 838 celule/mm³ și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,7 log₁₀ copii/ml.

Tabel 5

Rezultate în săptămâna 48: Studiu M98-940		
	Pacienți netratați anterior cu ARV (N=44)	Pacienți tratați anterior cu ARV (N=56)
ARN HIV <400 copii/ml	84%	75%
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 este un studiu multicentric prospectiv, randomizat, deschis care a evaluat profilul farmacocinetic, eficacitatea și siguranța administrării de două ori pe zi comparativ cu administrarea o dată pe zi a dozei de lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate, în funcție de greutate, ca parte componentă a tratamentului antiretroviral (TARC) la copii infectați HIV-1 cu supresie a încărcăturii virale ($n = 173$). Copiii și adolescenții au fost eligibili atunci când au avut vârsta <18 ani, greutatea ≥ 15 kg, au primit TARC care a inclus lopinavir/ritonavir, au avut acid ribonucleic (ARN) a HIV-1 <50 copii/ml timp de cel puțin 24 săptămâni și au putut înghiți comprimate. În săptămâna 48, eficacitatea și siguranța lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate de două ori pe zi la copii și adolescenți ($n = 87$), au fost în concordanță cu concluziile privind eficacitatea și siguranța observate în studiile precedente la adulți și la copii și adolescenți la care s-a utilizat lopinavir/ritonavir două ori pe zi. Procentul pacienților cu eșec virologic confirmat > 50 copii/ml în timpul a 48 săptămâni de urmărire a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi (12%), decât la pacienții cărora li s-a administrat tratamentul de două ori pe zi (8%, $p = 0,19$), în principal ca urmare a scăderii aderenței în grupul cu o singură administrare pe zi. Datele de eficacitate care favorizează tratamentul de două ori pe zi sunt întărite de parametri farmacocinetici distinctivi care favorizează semnificativ tratamentul de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale lopinavirului administrat concomitent cu ritonavir au fost evaluate la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV; nu s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri. Lopinavirul este metabolizat complet de CYP3A. Ritonavirul inhibă metabolizarea lopinavirului, crescând astfel concentrația plasmatică a acestuia. În timpul studiilor la pacienții infectați cu HIV, administrarea Kaletra 400/100 mg de două ori zilnic a realizat o valoare medie a concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru de lopinavir de 15 până la 20 ori mai mare decât cele realizate de ritonavir la pacienții infectați cu HIV. Concentrațiile plasmatice ale ritonavirului au fost mai mici decât 7% din cele obținute prin administrarea de ritonavir 600 mg de două ori pe zi. CE_{50} antivirală *in vitro* a lopinavirului a fost de aproximativ 10 ori mai mică decât cea a ritonavirului. Rezultă că activitatea antivirală a Kaletra se datorează lopinavirului.

Absorbție

Administrarea repetată a dozelor de 400/100 mg Kaletra de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, fără restricție de alimente, a realizat la aproximativ 4 ore după administrare, o valoare medie a concentrației plasmatice maxime $\pm$ DS pentru lopinavir (C_{max}) de $12,3 \pm 5,4$ μ g/ml. Concentrația plasmatică medie la starea de echilibru înaintea dozei de dimineață a fost de $8,1 \pm 5,7$ μ g/ml. ASC a lopinavirului în timpul intervalului de 12 ore între doze a fost în medie de $113,2 \pm 60,5$ μ g•h/ml. La om, biodisponibilitatea absolută a lopinavirului în combinație cu ritonavirul nu a fost stabilită.

Efectele alimentelor asupra absorbției după administrare orală

Administrarea unei doze unice de 400/100 mg Kaletra comprimate cu o masă bogată în lipide (872 kcal, 56% provenite din grăsimi) comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar nu s-a asociat cu modificări semnificative ale C_{max} și ale ASC_{inf} . De aceea, comprimatele de Kaletra pot fi administrate cu sau fără alimente. De asemenea, s-a dovedit că medicamentul Kaletra comprimate are

o variabilitate farmacocinetică mai mică în toate condițiile de alimentație comparativ cu Kaletra capsule moi.

Distribuție

La starea de echilibru, lopinavirul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 98-99%. Lopinavirul se leagă atât de alfa-1 glicoproteina acidă (AGA) cât și de albumină, cu o afinitate mai mare pentru AGA. La starea de echilibru, legarea lopinavirului de proteine rămâne constantă în intervalul concentrațiilor realizate de 400/100 mg Kaletra de două ori pe zi și este similară atât pentru subiecții sănătoși cât și pentru cei infectați cu HIV.

Biotransformare

Studii *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că lopinavirul este metabolizat în principal prin oxidare. Lopinavirul este metabolizat în proporție mare de sistemul enzimatic al citocromului P450 din ficat, aproape exclusiv de izoenzima CYP3A. Ritonavirul este un inhibitor puternic al CYP3A inhibând metabolizarea lopinavirului și crescând astfel concentrația plasmatică a acestuia. Un studiu cu lopinavir ^{14}C efectuat la om a arătat că 89% din radioactivitatea plasmatică după administrarea unei doze unice de 400/100 mg Kaletra s-a datorat substanței active. La om, s-au identificat cel puțin 13 metaboliți ai lopinavirului produși prin oxidare. Perechile epimerice 4-oxo și 4-hidroxi sunt metaboliții majori cu activitate antivirală, dar reprezintă numai cantități foarte mici din radioactivitatea plasmatică totală. Ritonavirul a dovedit că induce enzime metabolice, determinând inducția propriei sale metabolizări și probabil a metabolizării lopinavirului. În timpul administrării repetate concentrațiile dinaintea dozei următoare de lopinavir scad treptat, realizând concentrații stabile după aproximativ 10 zile până la 2 săptămâni.

Eliminare

După o doză de 400/100 mg ^{14}C lopinavir /ritonavir, aproximativ 10,4±2,3% și 82,6±2,5% din cantitatea de lopinavir ^{14}C poate fi regăsită în urină, respectiv în materiile fecale. Aproximativ 2,2% și 19,8% din doza administrată se elimină prin urină, respectiv materii fecale sub formă de lopinavir nemodificat. După administrări repetate, mai puțin de 3% din doza de lopinavir se excretă nemodificată prin urină. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică al lopinavirului (concentrația maximă - concentrația dinaintea dozei următoare), pentru un interval dintre doze de 12 ore, este în medie de 5-6 ore și clearance-ul aparent după administrare orală (CL/F) este de 6 până la 7 l/oră.

Doza o dată pe zi: a fost evaluată farmacocinetica Kaletra, doza administrată o dată pe zi, la pacienții infectați cu HIV care nu au primit anterior tratament antiretroviral. S-a administrat Kaletra 800/200 mg în asociere cu emtricitabină 200 mg și tenofovir DF 300 mg ca parte a tratamentului administrat o dată pe zi. Doze repetate de Kaletra 800/200 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni fără restricție de alimente (n=16) au avut ca rezultat la 6 ore după administrare, o medie±DS a concentrației plasmatică maxime ($C_{\max}$) a lopinavir de 14,8±3,5 μg/ml. Media valorilor minime a concentrației la starea de echilibru înainte de doza administrată dimineața a fost de 5,5±5,4 μg/ml. ASC a lopinavir în timpul intervalului de 12 ore între doze a fost în medie 206,5±89,7 μg•h /ml.

Comparativ cu tratamentul de două ori pe zi, tratamentul o dată pe zi se asociază cu scăderea valorilor $C_{\min}/C_{\max}$ cu aproximativ 50%.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Există date limitate de farmacocinetică la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Farmacocinetica dozelor de Kaletra soluție orală de 300/75 mg/m² de două ori pe zi și de 230/57,5 mg/m² de două ori pe zi a fost studiată la un total de 53 copii, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani. ASC medie la starea de echilibru pentru lopinavir, $C_{\max}$ și $C_{\min}$ au fost de 72,6±31,1 μg•oră/ml, 8,2±2,9 μg/ml și respectiv 3,4±2,1 μg/ml, după doza de Kaletra soluție orală de 230/57,5 mg/m² de două ori pe zi fără nevirapină (n=12) și au fost de 85,8±36,9 μg•oră/ml, 10,0±3,3 μg/ml și respectiv 3,6±3,5 μg/ml, după doza de Kaletra de 300/75 mg/m² de două ori pe zi cu nevirapină (n=12).

Regimul de 230/57,5 mg/m² de două ori pe zi fără nevirapină și cel de 300/75 mg/m² de două ori pe zi cu nevirapină au determinat concentrații plasmatice de lopinavir asemănătoare cu cele obținute la pacienții adulți cu un regim de 400/100 mg de două ori pe zi fără nevirapină.

Sex, rasă și vârstă

Farmacocinetica Kaletra nu a fost studiată la vârstnici. La pacienții adulți nu s-a observat nici o diferență farmacocinetică legată de vârstă sau de sex. Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice în funcție de rasă.

Sarcina și postpartum

Într-un studiu deschis privind farmacocinetica, 12 gravide infectate cu HIV care aveau mai puțin de 20 săptămâni de sarcină care primeau tratament antiretroviral combinat au primit inițial lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (două comprimate a câte 200 mg/50 mg) de două ori pe zi până la vârsta gestațională de 30 săptămâni. La vârsta gestațională de 30 săptămâni, doza a fost crescută la 500/125 mg (două comprimate a câte 200 mg/50 mg și un comprimat a 100 mg/25 mg) de două ori pe zi până ce gravidele aveau 2 săptămâni postpartum. Concentrațiile plasmatice ale lopinavir au fost măsurate în patru perioade a câte 12 ore în al doilea trimestru (20-24 săptămâni de sarcină), al treilea trimestru înainte de creșterea dozei (30 de săptămâni de sarcină), al treilea trimestru după creșterea dozei (32 săptămâni de sarcină) și la 8 săptămâni postpartum. Creșterea dozei nu a dus la o creștere semnificativă a concentrației de lopinavir în plasmă.

Într-un alt studiu deschis privind farmacocinetica, 19 gravide infectate cu HIV au primit în timpul sarcinii lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi ca parte a tratamentului antiretroviral combinat în timpul sarcinii înainte de concepție. Pentru analiza farmacocinetică a nivelurilor totale și a nivelurilor libere ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, au fost colectate o serie de probe de sânge înainte de administrarea dozei și la intervale de timp pe parcursul a 12 de ore în trimestrul 2 și trimestrul 3, la naștere și 4-6 săptămâni postpartum (la femeile care au continuat tratamentul după ce au născut).

Datele farmacocinetice la femeile gravide infectate cu HIV-1 care au utilizat lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi, sunt prezentate în tabelul 6 (vezi pct. 4.2).

Tabel 6

Media (CV%) parametrilor farmacocinetici la starea de echilibru pentru lopinavir la gravide infectate cu HIV			
Parametru farmacocinetic	Trimestrul 2 n = 17*	Trimestrul 3 n = 23	Postpartum n = 17**
ASC 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 _{predoză} μg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 pentru C _{max}			
** n = 16 pentru C _{predoză}			

Insuficiență renală

Farmacocinetica Kaletra nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, deoarece clearance-ul renal al lopinavirului este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală nu se anticipează o scădere a clearance-ului total.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici în starea de echilibru pentru lopinavir la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată comparativ cu pacienții infectați cu HIV cu funcție hepatică normală în condițiile administrării de doze multiple de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi. S-a observat o creștere limitată a concentrației lopinavirului total cu aproximativ 30%, fără relevanță clinică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate după doze repetate efectuate la rozătoare și câine au identificat organe țintă majore cum sunt ficatul, rinichiul, tiroida, splina și hematiile circulante. Modificările hepatice au indicat inflamație celulară cu degenerare focală. În timp ce expunerea care determină aceste modificări era comparabilă sau sub expunerea clinică la om, dozele la animale au fost de peste 6 ori mai mari decât doza recomandată clinic. La șoarece a fost evidențiată o degenerare tubulară renală ușoară la o expunere de cel puțin două ori mai mare decât cea realizată terapeutic la om; rinichiul nu a fost afectat la șobolan și câine. La șobolan scăderea tiroxinei plasmatică a determinat o creștere a eliberării TSH rezultând hipertrofie celulară foliculară la nivelul glandei tiroide. Aceste modificări au fost reversibile după întreruperea administrării substanței active și au lipsit la șoarece și câine. La șobolan, dar nu și la șoarece și câine, s-au observat anizocitoză Coombs negativă și poikilocitoză. La șobolan, dar nu și la alte specii, s-a produs mărirea splinei cu histiocitoză. Colesterolul plasmatic a fost crescut la rozătoare, dar nu la câine, trigliceridele au fost crescute numai la șoarece.

În timpul studiilor *in vitro*, canalele de potasiu cardiace (HERG) au fost inhibitate cu 30% la cea mai mare concentrație de lopinavir/ritonavir testată, corespunzător unei expuneri la lopinavir totale de 7 ori și de 15 ori concentrațiile plasmatică libere realizate la om în cazul dozei maxime terapeutice recomandate. În contrast, concentrații plasmatică similare de lopinavir/ritonavir nu au determinat întârziere în repolarizarea fibrelor cardiace Purkinje canine. O concentrație mai mică a lopinavir/ritonavir nu produce un blocaj semnificativ al canalelor de potasiu (HERG). Studiile privind distribuția tisulară la șobolan, nu au evidențiat o retenție cardiacă semnificativă a substanței active; ASC la 72 ore la nivelul inimii a fost de aproximativ 50% din ASC plasmatică. Prin urmare, se anticipează ca valorile concentrațiilor de lopinavir la nivelul cordului să nu fie semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmatică.

La câine, s-au observat pe electrocardiogramă unde U proeminente, asociate cu un interval PR prelungit și bradicardie. S-a presupus că aceste efecte au fost determinate de tulburările electrolitice.

Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor date preclinice, cu toate acestea, nu trebuie excluse potențialele efecte cardiace ale acestui medicament la om (vezi pct. 4.4 și 4.8).

La șobolan, la doze maternă toxice, s-au observat embriofetotoxicitatea (pierderea sarcinii, viabilitate redusă a fătului, scăderea greutatea fătului, frecvența crescută a malformațiilor scheletice) și toxicitatea în dezvoltarea postnatală (scăderea ratei de supraviețuire a puilor). Expunerea sistemică la lopinavir/ritonavir la doze toxice maternă și la doze toxice asupra dezvoltării a fost mai mică decât expunerea terapeutică la om.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung cu lopinavir/ritonavir la șoarece au dovedit un potențial non-genotoxic, mitogen de inducere a tumorilor hepatice, în general considerat a avea o relevanță mică la om.

Studiile de carcinogenitate la șobolan nu au evidențiat efecte tumorigene. Lopinavir/ritonavirul nu s-a dovedit a avea efect mutagen sau clastogen într-o baterie de teste *in vitro* și *in vivo* care au inclus testul mutației reversibile bacteriene Ames, testul limfomului la șoarece, testul micronucleilor la șoarece și testele defectelor cromozomiale pe limfocite umane.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Copovidonă

Laurat de sorbitan

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearyl fumarat de sodiu

Film:

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 400 (Propilenglicol 400)

Hidroxipropilceluloză

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Macrogol 3350 (Propilenglicol 3350)

Oxid roșu de fer (E 172)

Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj în flacon: 2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate, închise cu capace din propilenă. Fiecare flacon conține 120 comprimate.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj:

- 1 flacon a 120 comprimate
- ambalaj multiplu care conține 360 comprimate filmate (3 flacoane a câte 120 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DETINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/172/004

EU/1/01/172/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 martie 2001

Data ultimei reînnoiri a reautorizării: 20 martie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaletra 100 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lopinavir 100 mg combinat cu ritonavir 25 mg ca potențator farmacocinetic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate de culoare roz deschis, marcate cu „AC” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kaletra este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în tratamentul copiilor cu vârsta peste 2 ani, adolescenților și adulților infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1).

Alegerea Kaletra pentru tratarea pacienților infectați cu HIV-1 tratați anterior cu inhibitori de protează trebuie să aibă la bază testarea individuală a rezistenței virale și antecedentele privind tratamentele efectuate (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Kaletra trebuie prescrisă de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Comprimatele de Kaletra trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

Doze

Adulți și adolescenți

Doza standard recomandată de Kaletra comprimate este 400/100 mg (două comprimate a 200/50 mg) de două ori pe zi, administrată cu sau fără alimente. În cazul în care administrarea o dată pe zi a dozei se consideră necesară pentru managementul pacientului, Kaletra comprimate se poate administra la pacienții adulți în doză de 800/200 mg (patru comprimate a 200/100 mg) o dată pe zi cu sau fără alimente. Utilizarea dozei o dată pe zi, comparativ cu administrarea dozei standard de două ori pe zi, trebuie limitată numai la acei pacienți adulți la care virusul are foarte puține mutații asociate inhibitorilor de protează (IP) (de exemplu 3 mutații la IP conform rezultatelor studiilor clinice, pentru descrierea completă a populațiilor vezi pct. 5.1) și trebuie să se ia în calcul riscul unei mai mici durabilități a supresiei virale (vezi pct. 5.1) și creșterii riscului de apariție a diareei (vezi pct. 4.8). Pentru pacienții cu tulburări de deglutiție, este disponibilă soluția orală. Pentru instrucțiuni privind dozele, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Kaletra soluție orală.

Copii (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza de Kaletra comprimate (400/100 mg de două ori pe zi) recomandată pentru adulți poate fi utilizată la copii cu greutate egală sau mai mare de 40 kg sau cu suprafață corporală (SC)* mai mare de 1,4 m². Pentru copiii cu greutate mai mică de 40 kg sau cu suprafață corporală (SC)* între 0,5 și 1,4 m² care pot înghiți comprimate, consultați tabelul următor cu dozele recomandate. Pentru copiii care nu

pot înghiți comprimate, vă rugăm citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Kaletra soluție orală. Conform datelor disponibile în prezent, Kaletra nu trebuie să se utilizeze o dată pe zi la copii și adolescenți (vezi pct.5.1).

Copiilor și copiilor mici trebuie să li se testeze capacitatea de a înghiți comprimate înainte de a li se prescrie Kaletra 100/25 mg comprimate. Dacă un copil nu poate înghiți comprimatul de Kaletra, trebuie prescris Kaletra soluție orală.

Tabelul următor conține recomandări privind dozajul în funcție de greutate și de SC pentru Kaletra 100 mg/25 mg comprimate.

Recomandări privind dozajul la copii fără utilizarea concomitentă de efavirenz sau nevirapină*		
Greutate (kg)	Suprafața corporală (m ²)	Număr de comprimate a 100 mg/25 mg de două ori pe zi
15 până la 25	≥0,5 și <0,9	2 comprimate (200/50 mg)
> 25 până la 35	≥0,9 și <1,4	3 comprimate (300/75 mg)
> 35	≥1,4	4 comprimate (400/100 mg)

*recomandările privind dozajul în funcție de greutate se bazează pe date limitate

Pentru a se asigura doza recomandată, comprimatele de Kaletra 200/50 mg pot fi utilizate singure sau în asociere cu comprimatele de Kaletra 100/25 mg.

*Suprafața corporală se poate calcula folosind ecuația următoare:

$$SC (m^2) = \sqrt{(\text{înălțimea (cm)} \times \text{greutatea (kg)})/3600}$$

Copii cu vârsta mai mică de 2 ani

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Kaletra la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se pot face recomandări privind doza.

Tratament concomitent: efavirenz sau nevirapină

Tabelul următor conține recomandări privind dozajul la copii pentru Kaletra 100 mg/25 mg comprimate sau soluție orală în funcție de suprafața corporală atunci când este utilizat concomitent cu efavirenz sau nevirapină.

Recomandări privind dozajul la copii în cazul utilizării concomitente cu efavirenz sau nevirapină	
Suprafața Corporală (m ²)	Număr de comprimate a 100 mg/25 mg sau volum de soluție orală recomandat de două ori pe zi
≥0,5 și <0,8	2 comprimate (200/50 mg)
≥0,8 și <1,2	3 comprimate (300/75 mg)
≥1,2 și <1,4	4 comprimate (400/100 mg)
≥1,4	6,5 ml de soluție orală*

*Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Kaletra soluție orală pentru recomandări privind doza

Pentru a se asigura doza recomandată, comprimatele de Kaletra 200/50 mg pot fi utilizate singure sau în asociere cu comprimatele de Kaletra 100/25 mg.

Insuficiență hepatică

La pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, s-a observat o creștere a expunerii la lopinavir cu aproximativ 30%, dar nu se anticipează să aibă semnificație clinică (vezi pct.5.2). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă. Kaletra nu trebuie administrat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Deoarece clearance-ul renal al lopinavir și ritonavir este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală, nu se anticipează creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora. Deoarece lopinavir și ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Sarcina și postpartum

- Nu este necesară ajustarea dozei de lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii și postpartum.
- Din cauza lipsei datelor farmacocinetice și clinice, administrarea o dată pe zi de lopinavir/ritonavir nu este recomandată pentru femeile gravide.

Mod de administrare

Comprimatele de Kaletra se administrează pe cale orală și trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate. Kaletra comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă.

Kaletra conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Kaletra nu trebuie administrat în asociere cu medicamente cu clearance în mare măsură dependent de CYP3A și ale căror concentrații plasmatice mari sunt asociate cu evenimente adverse grave și/sau care pun viața în pericol. Aceste medicamente includ:

Grupa medicamentului	Medicamentul din cadrul grupei	Raționament
Creștere a concentrației medicamentului utilizat concomitent		
Antagonist alfa ₁ -adrenoreceptor	Alfuzosin	Creștere a concentrației plasmatice a alfuzosinului ce poate determina hipotensiune arterială severă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu alfuzosin (vezi pct. 4.5).
Antianginos	Ranolazină	Creștere a concentrației plasmatice a ranolazinei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
Antiaritmice	Amiodaronă, dronedaronă	Creștere a concentrației plasmatice a amiodaronei și a dronedaronei. Astfel, crește riscul de aritmii sau de alte reacții adverse grave (vezi pct. 4.5).
Antibiotice	Acid fusidic	Creștere a concentrației plasmatice a acidului fusidic. Este contraindicată administrarea concomitentă cu acid fusidic în infecțiile dermatologice (vezi pct. 4.5).

Antineoplazice	Neratinib	Creștere a concentrațiilor plasmatice de neratinib, care pot să crească posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Venetoclax	Creștere a concentrației plasmatice de venetoclax. Creștere a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de stabilire a dozei (vezi pct. 4.5).
Medicamente antigutoase	Colchicină	Creștere a concentrației plasmatice a colchicinei. La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică este posibil să apară reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Antihistaminice	Astemizol, terfenadină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale astemizolului și terfenadinei. Astfel, crește riscul de aritmii grave al acestor medicamente (vezi pct. 4.5).
Antipsihotice/ Neuroleptice	Lurasidonă	Creștere a concentrației plasmatice a lurasidonei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Pimozidă	Creștere a concentrației plasmatice a pimozei. Astfel, crește riscul de tulburări grave hematologice sau de alte reacții adverse grave ale acestui medicament (vezi pct. 4.5).
	Quetiapină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale quetiapinei, ceea ce poate duce la comă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu quetiapină (vezi pct. 4.5).
Alcaloizi de ergot	Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Creștere a concentrației plasmatice a derivaților de ergot care determină toxicitate acută, inclusiv vasospasm și ischemie (vezi pct. 4.5).
Medicamente prokinetice GI	Cisapridă	Creștere a concentrației plasmatice a cisapridei. Astfel, crește riscul de aritmii grave ale acestui medicament (vezi pct.4.5).
Antivirale cu acțiune directă asupra virusului hepatitic C	Elbasvir/grazoprevir	Creștere a riscului de creștere a valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5).
Medicamente care modifică concentrația lipidelor		
Inhibitori de HMG Co-A reductază	Lovastatină, simvastatină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei; astfel, crește riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.5).
Inhibitor microsomal al proteinelor de transfer trigliceridic (IMPTT)	Lomitapidă	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lomitapidei (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5)	Avanafil	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale avanafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
	Sildenafil	Contraindicat numai atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP). Creștere a concentrației plasmatice a sildenafil. Astfel, crește posibilitatea reacțiilor adverse asociate sildenafilului (care includ hipotensiune arterială și sincopă). Vezi pct. 4.4 și pct. 4.5 pentru administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții cu disfuncție erectilă.
	Vardenafil	Creștere a concentrației plasmatice a vardenafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Sedative/hipnotice	Midazolam forma de administrare orală, triazolam	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale midazolam forma de administrare orală și triazolam. Astfel, crește riscul de sedare extremă și de deprimare respiratorie din cauza acestor medicamente. Pentru precauții privind administrarea parenterală a midazolam, vezi pct. 4.5.
Scădere a concentrației medicamentului lopinavir/ritonavir		
Medicamente care conțin plante medicinale	Sunătoare	Medicamente din plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) ca urmare a riscului de scădere a concentrației plasmatice și a eficacității clinice a lopinavirului și ritonavirului (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu afecțiuni coexistente

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Kaletra la pacienții cu afecțiuni hepatice severe subiacente. Kaletra este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Pacienții cu hepatită cronică B sau C care urmează tratament antiretroviral combinat prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și care pot pune viața în pericol. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică, prezintă o frecvență crescută a tulburărilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați conform recomandărilor standard de practică clinică. Dacă la acești pacienți se observă agravarea afecțiunii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

La 7 zile de la inițierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir în asocieră cu alte medicamente antiretrovirale s-a raportat creșterea valorilor transaminazelor cu sau fără creșterea bilirubinei atât la pacienții mono infectați cu HIV-1 cât și la persoanele la care s-a administrat tratament pentru profilaxia postexpunere. În unele cazuri, tulburările hepatice au fost grave.

Trebuie efectuate teste de laborator corespunzătoare înainte de inițierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir și trebuie efectuată o monitorizare atentă în timpul tratamentului.

Insuficiență renală

Deoarece clearance-ul renal al lopinavirului și ritonavirului este neglijabil, nu se anticipează o creștere a concentrațiilor plasmatice la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece lopinavirul și ritonavirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Hemofilie

S-a raportat creșterea sângerărilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroză, la pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează. La unii pacienți s-a administrat în plus factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, în cazul întreruperii prealabile a tratamentului cu inhibitori de protează, acesta a fost continuat sau a fost reluat. S-a observat o relație de cauzalitate chiar dacă mecanismul de acțiune nu a fost elucidat.

Ca urmare, pacienții cu hemofilie trebuie informați despre posibilitatea creșterii sângerărilor.

Pancreatită

S-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu Kaletra, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În majoritatea acestor cazuri, pacienții au prezentat în antecedente pancreatită și/sau tratament concomitent cu alte medicamente care pot determina pancreatită. Creșterea semnificativă a trigliceridelor este un factor de risc pentru apariția pancreatitei. Pacienții infectați cu HIV în stadiu avansat pot prezenta riscul de creștere a trigliceridelor și de apariție a pancreatitei.

Pancreatita trebuie luată în considerare dacă apar simptome clinice (greață, vărsături, dureri abdominale) sau modificări ale valorilor testelor de laborator (cum sunt valori crescute ale lipazei sau amilazei plasmatice), care sugerează pancreatita. Pacienții care prezintă aceste semne sau simptome trebuie examinați iar tratamentul cu Kaletra trebuie întrerupt dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită (vezi pct. 4.8).

Sindrom inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii tratamentului antiretroviral combinat (TARC) poate să apară o reacție inflamatorie la germenii patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali care poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomatologiei. De obicei, astfel de reacții s-au observat în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecții generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament atunci când este necesar.

S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) care apar în cadrul reconstrucției imune; cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la tratament combinat antiretroviral (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Prelungirea intervalului PR

La unii subiecți adulți sănătoși, s-a evidențiat faptul că lopinavir/ritonavir poate determina prelungirea ușoară, asimptomatică, a intervalului PR. La pacienții cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir și care aveau afecțiuni cardiace organice subiacente și tulburări de conducere preexistente sau care utilizau medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului PR (cum sunt

verapamil sau atazanavir), s-au raportat cazuri rare de bloc atrioventricular de grad 2 sau 3. La acești pacienți, Kaletra trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 5.1).

Greutatea și parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate să apară o creștere a greutății și a valorilor lipidelor sanguine și ale glicemiei. Într-o anumită măsură, astfel de modificări pot fi în legătură cu controlul bolii și cu stilul de viață. În unele cazuri, pentru creșterea lipidelor există dovezi că aceasta este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creșterea în greutate nu există dovezi foarte clare ca fiind în legătură cu un anumit tratament. Pentru monitorizarea lipidelor sanguine și a glicemiei, se face trimitere la ghidurile privind tratamentul HIV disponibile. Tulburările metabolismului lipidic trebuie tratate prin măsuri clinice adecvate.

Interacțiuni cu medicamente

Kaletra conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Este posibil ca administrarea Kaletra să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A. Aceste creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, pot determina creșterea sau prelungirea efectului lor terapeutic și a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4, așa cum sunt inhibitorii de protează, pot să crească expunerea la bedaquilină ceea ce ar putea să crească riscul reacțiilor adverse ale bedaquilinei. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu lopinavir/ritonavir trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).

Administrarea concomitentă a delamanid cu un inhibitor puternic al CYP3A (așa cum este lopinavir/ritonavir) poate să crească ușor expunerea la metabolitul delamanidului, care a fost asociat cu prelungirea intervalului QT. Prin urmare, în cazul în care se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu lopinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe tot parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).

S-au raportat interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal la pacienții tratați concomitent cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A așa cum este ritonavir. Este contraindicată administrarea concomitentă de colchicină la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu:

- tadalafil, indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.5);
- riociguat (vezi pct. 4.5);
- acid fusidic în infecțiile osteo-articulare (vezi pct. 4.5);
- salmeterol (vezi pct. 4.5);
- rivaroxaban (vezi pct.4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu atorvastatină. Dacă se consideră strict necesară utilizarea atorvastatinei, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă de atorvastatină cu monitorizarea atentă a reacțiilor adverse. De asemenea, este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei, dacă se utilizează Kaletra concomitent cu rosuvastatină. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină (vezi pct. 4.5).

Inhibitori PDE5

La pacienții care utilizează Kaletra se recomandă precauție deosebită atunci când li se prescrie sildenafil sau tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile. Se anticipează ca administrarea

concomitentă de Kaletra cu aceste medicamente să determine creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice ale acestora care pot duce la apariția reacțiilor adverse asociate cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și priapism (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil sau vardenafil cu lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3). Este contraindicată utilizarea concomitentă de Kaletra și sildenafil indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).

Este necesară o atenție deosebită când se prescrie Kaletra concomitent cu medicamente cunoscute că induc prelungirea intervalului QT, cum sunt: clorfeniramină, chinidină, eritromicină, claritromicină. Într-adevăr, Kaletra poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent și acest lucru poate crește frecvența reacțiilor adverse cardiace asociate. În studiile preclinice s-au raportat evenimente cardiace în timpul tratamentului cu Kaletra; prin urmare, în prezent nu se pot exclude posibilele evenimente cardiace determinate de Kaletra (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu rifampicină. Rifampicina în asociere cu Kaletra poate determina scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot reduce semnificativ efectul terapeutic al lopinavirului. Expunerea adecvată la lopinavir/ritonavir poate fi atinsă atunci când se utilizează o doză mai mare de Kaletra, dar aceasta este asociată cu un risc crescut de apariție a efectelor toxice hepatice și gastrointestinale. De aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care este considerată că este absolut necesară (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea Kaletra concomitent cu fluticazonă sau alți glucocorticoizi, cum sunt budesonidă și triamcinolon, care sunt metabolizați de către CYP3A4, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției efectelor sistemice determinate de corticosteroizi, incluzând sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

Alte interacțiuni

Kaletra nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA. Persoanele tratate cu Kaletra pot dezvolta în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și cu SIDA.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Kaletra conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori *in vitro* ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Administrarea concomitentă de Kaletra și medicamente metabolizate în principal de către CYP3A, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale celorlalte medicamente, care poate crește sau prelungi efectele terapeutice și reacțiile adverse ale acestora. Kaletra nu inhibă CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 sau CYP1A2 la concentrații plasmatice relevante clinic (vezi pct. 4.3).

S-a demonstrat că, *in vivo*, Kaletra își induce propria metabolizare și crește biotransformarea unor medicamente metabolizate de către izoenzimele citocromului P450 (inclusiv CYP2C și CYP2C19) și prin glucuronoconjugare. Aceasta poate determina concentrații plasmatice scăzute și reducerea potențială a eficacității medicamentelor administrate concomitent.

Medicamentele contraindicate în special datorită amplitudinii anticipate a interacțiunilor și din cauza riscului de evenimente adverse grave, sunt enumerate la pct.4.3.

Toate studiile privind interacțiunile, atunci când nu s-a declarat altfel, s-au efectuat folosind Kaletra capsule care determină o expunere la lopinavir mai mică cu 20% decât Kaletra 200/50 mg comprimate.

Interacțiunile atât cunoscute cât și cele teoretice cu alte medicamente antiretrovirale selectate și cu medicamente non-antivirale sunt enumerate în tabelul următor. Nu se așteaptă ca datele din tabel să fie complete sau cuprinzătoare. Trebuie consultat rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

Tabel cu date privind interacțiuni cu alte medicamente

Interacțiunile între Kaletra și medicamente administrate concomitent sunt enumerate în tabelul următor (creștere este indicată “↑”, scădere este indicată “↓”, nemodificat “↔”).

Cu excepția cazului în care este menționată specific doza, studiile enumerate în continuare s-au efectuat cu doza recomandată pentru lopinavir/ritonavir (de exemplu 400/100 mg de două ori pe zi).

Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C_{max}, C_{min} Mecanismul interacțiunii	Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Kaletra
Medicamente antiretrovirale		
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT)</i>		
Lamivudină	Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Abacavir, zidovudină	Abacavir, zidovudină: Pot să scadă concentrațiile plasmatice ca urmare a creșterii glucuronoconjugării de către lopinavir/ritonavir.	Nu se cunoaște semnificația clinică a scăderii concentrațiilor plasmatice de abacavir și zidovudină
Tenofovir fumarat de disoproxil (FD), 300 mg o dată pe zi (echivalent cu tenofovir disoproxil 245 mg)	Tenofovir: ASC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei. Concentrațiile plasmatice crescute ale tenofovir pot exacerba reacțiile adverse asociate administrării tenofovir, inclusiv tulburări renale.
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)</i>		
Efavirenz, 600 mg o dată pe zi	Lopinavir: ASC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Consultați pct. 4.2 pentru recomandări privind doza de Kaletra sau luați în considerare o terapie alternativă. Kaletra nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent efavirenz.
Nevirapină, 200 mg de două ori pe zi	Lopinavir: ASC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Consultați pct. 4.2 pentru recomandări privind doza de Kaletra sau luați în considerare o terapie alternativă. Kaletra nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent nevirapină.
Etravirină	Etravirină:	Nu este necesară ajustarea dozei

(Lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi)	ASC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: ASC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	
Rilpivirină (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg de două ori pe zi)	Rilpivirină: ASC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: ASC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inhibiția enzimelor CYP3A)	Utilizarea concomitentă de Kaletra cu rilpivirină determină o creștere a concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei, dar nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antagonist CCR5 HIV</i>		
Maraviroc	Maraviroc: ASC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	În timpul utilizării concomitente cu Kaletra 400 mg/100 mg de două ori pe zi, doza de maraviroc trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi.
<i>Inhibitor de integrază</i>		
Raltegravir	Raltegravir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.

<i>Administrarea concomitentă cu alți inhibitori de protează HIV (IP)</i> Conform recomandărilor actuale de tratament, în general nu se recomandă tratamentul dublu cu inhibitori de protează.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg de două ori pe zi) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi) sau Fosamprenavir (1400 mg de două ori pe zi) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg de două ori pe zi)	Fosamprenavir: Concentrațiile plasmatice de amprenavir scad semnificativ	Administrarea concomitentă de fosamprenavir în doze crescute (1400 mg, de două ori pe zi) cu Kaletra soluție orală (533/133 mg de două ori pe zi), la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează, comparativ cu administrarea dozelor standard de fosamprenavir/ritonavir, a determinat creșterea incidenței evenimentelor adverse gastro-intestinale cu o incidență mai mare și creșterea trigliceridelor fără creșterea eficacității virologice în cazul utilizării regimului combinat. Administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată. Kaletra nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent amprenavir.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg de două ori pe zi)	Lopinavir: ASC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente.
<i>Medicamente antiacide</i>		
Omeprazol (40 mg o dată pe zi)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ranitidină (150 mg doză unică)	Ranitidină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antagonist alfa₁ adrenergic</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile alfuzosinului.	Administrarea concomitentă de Kaletra și alfuzosin este contraindicată (vezi pct. 4.3) din cauza creșterii toxicității legată de alfuzosin, inclusiv hipotensiune arterială
<i>Analgezice</i>		

Fentanil	Fentanil Crește riscul apariției reacțiilor adverse (deprimare respiratorie, sedare) datorită concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse (în special a deprimării respiratorii, dar, și a sedării) atunci când fentanil se administrează concomitent cu Kaletra.
<i>Antianginos</i>		
Ranolazină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile ranolazinei.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu ranolazină (vezi pct. 4.3).
<i>Antiaritmice</i>		
Amiodaronă, Dronedaronă	Amiodaronă, Dronedaronă: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra și amiodaronă sau dronedaronă (vezi pct. 4.3) deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor sau a altor reacții adverse grave.
Digoxină	Digoxină: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmare a inhibării glicoproteinei-P de către lopinavir/ritonavir. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei poate diminua în timp, datorită apariției inducției P _{gp} .	Se impune precauție și se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de digoxină, dacă este posibil, în cazul administrării concomitente de Kaletra cu digoxină. Este necesară prudență deosebită atunci când se prescrie Kaletra pacienților tratați cu digoxină, deoarece efectul inhibitor acut al ritonavirului asupra P _{gp} se așteaptă să crească semnificativ concentrațiile plasmatice ale digoxinei. Inițierea tratamentului cu digoxină la pacienții tratați deja cu Kaletra este posibil să determine creșteri mai mici decât se așteaptă ale concentrațiilor plasmatice de digoxină.
Bepriidil, lidocaină forma cu administrare sistemică și quinidină	Bepriidil, lidocaină forma cu administrare sistemică, quinidină: Concentrațiile plasmatice pot să crească atunci când sunt administrate concomitent cu lopinavir/ritonavir.	Se impune precauție și atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a medicamentului.
<i>Antibiotice</i>		
Claritromicină	Claritromicină: Se anticipează creșteri moderate ale ASC a claritromicinei ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	La pacienții cu insuficiență renală (ClCr <30 ml/min) trebuie luată în considerare reducerea dozei de claritromicină (vezi pct. 4.4). Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent claritromicină și

		Kaletra la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.
<i>Medicamente antineoplazice și inhibitori ai kinazei</i>		
Abemaciclib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir.	Trebuie evitată administrarea concomitentă de abemaciclib și Kaletra. Dacă această administrare concomitentă este considerată inevitabilă, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru abemaciclib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu abemaciclib.
Apalutamidă	Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 și acest lucru poate determina scăderea expunerii pentru lopinavir/ritonavir. Concentrațiile serice ale apalutamidei pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Scăderea expunerii pentru Kaletra poate avea ca rezultat pierderea potențială a răspunsului virologic. În plus, administrarea concomitentă de apalutamidă și Kaletra poate determina evenimente adverse grave, inclusiv convulsii, din cauza concentrațiilor crescute de apalutamidă. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu apalutamidă.
Afatinib (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Afatinib: ASC: ↑ C _{max} : ↑ Amplerea creșterii depinde de momentul administrării ritonavirului. Din cauza PRCS (proteine rezistente la cancerul de sân/ABCG2) și inhibării puternice a P-gp de către lopinavir/ritonavir.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent afatinib și Kaletra. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru afatinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu afatinib.
Ceritinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către lopinavir/ritonavir.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent ceritinib și Kaletra. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ceritinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu ceritinib.
Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, așa cum sunt dasatinib și nilotinib, vincristină, vinblastină	Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, așa cum sunt dasatinib și nilotinib, de asemenea, vincristină și vinblastină: Risc de creștere a reacțiilor adverse din cauza concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării	Monitorizare atentă a toleranței la aceste medicamente antineoplazice.

	CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	
Encorafenib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de encorafenib și Kaletra poate crește expunerea la encorafenib, ceea ce poate crește riscul de toxicitate, inclusiv riscul de evenimente adverse grave, cum este prelungirea intervalului QT. Trebuie evitată administrarea concomitentă de encorafenib și Kaletra. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și Kaletra trebuie utilizat, pacienții trebuie atent monitorizați din punct de vedere al siguranței
Fostamatinib	Creșterea expunerii la metabolitul R406 al fostamatinibului.	Administrarea concomitentă de fostamatinib și Kaletra poate crește expunerea la metabolitul R406 al fostamatinibului, ceea ce poate duce la evenimente adverse asociate dozei, cum ar fi hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune arterială sau diaree. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fostamatinib pentru recomandări privind reducerea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente.
Ibrutinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de ibrutinib și Kaletra poate să crească expunerea la ibrutinib, ceea ce poate să crească riscul de toxicitate inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală. Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibrutinib și Kaletra. În cazul în care se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie să se utilizeze Kaletra, se scade doza de ibrutinib la 140 mg și se monitorizează atent pacientul pentru toxicitate.
Neratinib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir.	Este contraindicată utilizarea concomitentă de neratinib și Kaletra din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol, inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).

Venetoclax	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.3 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). La pacienții care au terminat perioada de creștere a dozei și cărora li se administrează o doză zilnică constantă de venetoclax, se scade doza de venetoclax cu cel puțin 75% atunci când se utilizează inhibitori puternici ai CYP3A (pentru instrucțiuni privind doza, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). Pacienții trebuie să fie monitorizați atent pentru a observa semnele care au legătură cu toxicitatea venetoclaxului.
<i>Anticoagulante</i>		
Warfarină	Warfarină: Concentrațiile plasmatice ale warfarinei pot fi influențate în cazul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir ca urmare a inducției CYP2C9.	Se recomandă monitorizarea INR (raport internațional standardizat).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg de 2 ori pe zi)	Rivaroxaban: ASC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Ca urmare a inhibării CYP3A și gp-P de către lopinavir/ritonavir	Administrarea concomitentă de rivaroxaban și Kaletra poate crește expunerea la rivaroxaban, care poate crește riscul de sângerare. Nu se recomandă utilizarea de rivaroxaban la pacienții care primesc tratament concomitent cu Kaletra (vezi pct. 4.4).
Dabigatran etexilat, Edoxaban	Dabigatran etexilat, Edoxaban: Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării gp-P de către lopinavir/ritonavir.	Când Kaletra este administrat concomitent cu anticoagulante orale directe (AOD) monitorizarea clinică și/sau reducerea dozei de AOD trebuie luată în considerare, atunci când un AOD este transportat de gp-P, dar nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv dabigatran etexilat și edoxaban.

<i>Anticonvulsivante</i>		
Fenitoină	Fenitoină: Concentrațiile plasmatice de fenitoină la starea de echilibru au scăzut ca urmare a inducției CYP2C9 și CYP2C19 de către lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Concentrațiile plasmatice scad ca urmare a inducției CYP3A de către fenitoină.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent fenitoină cu Kaletra. Concentrația fenitoină trebuie monitorizată atunci când se administrează concomitent cu Kaletra. Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Kaletra atunci când se administrează concomitent cu fenitoină. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei. Kaletra nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent fenitoină.
Carbamazepină și fenobarbital	Carbamazepină: Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A de către carbamazepină și fenobarbital.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent carbamazepină sau fenobarbital cu Kaletra. Concentrațiile plasmatice de carbamazepină și fenobarbital trebuie monitorizate atunci când acestea sunt administrate concomitent cu Kaletra. Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Kaletra atunci când se administrează concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei. Kaletra nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent carbamazepină și fenobarbital.

Lamotrigină și valproat	Lamotrigină: ASC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Ca urmare a inducerii glucuronoconjugării lamotriginei Valproat: ↓	Atunci când Kaletra și acidul valproic sau valproatul sunt administrate concomitent, pacienții trebuie atent monitorizați pentru un efect scăzut al AVP. <u>La pacienții care încep sau opresc Kaletra în timp ce utilizează lamotrigină doză de întreținere:</u> poate fi necesar să se crească doza de lamotrigină dacă se adaugă Kaletra sau să se scadă dacă se întrerupe Kaletra; prin urmare, pentru a vedea dacă este necesară ajustarea dozei de lamotrigină, trebuie să se monitorizeze concentrația plasmatică a lamotriginei, în special înainte și timp de 2 săptămâni de la începerea sau întreruperea tratamentului cu Kaletra. <u>La pacienții care utilizează deja Kaletra și încep tratamentul cu lamotrigină:</u> nu este necesară altă ajustare a dozei de lamotrigină în afară de creșterea dozei recomandată.
<i>Antidepresive și anxiolitice</i>		
Trazodonă doză unică (Ritonavir, 200 mg de două ori pe zi)	Trazodonă: ASC: ↑ de 2,4 ori S-au observat reacții adverse cum sunt greață, amețeli, hipotensiune arterială și sincopă în cazul administrării concomitente de trazodonă și ritonavir.	Nu se cunoaște dacă combinația Kaletra determină o creștere similară a expunerii la trazodonă. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție și trebuie luată în considerare utilizarea unei doze mai mici de trazodonă.
<i>Antifungice</i>		
Ketoconazol și itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Concentrațiile serice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă doze mari de ketoconazol și itraconazol (>200 mg pe zi).
Voriconazol	Voriconazol: Concentrațiile plasmatice pot să scadă.	Administrarea concomitentă de voriconazol cu doze mici de ritonavir (100 mg de două ori pe zi), atât cât conține și Kaletra, trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea voriconazol.

<i>Medicamente antigutoase</i>		
Colchicină doză unică (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Colchicină: ASC: ↑ 3 ori C _{max} : ↑ 1,8 ori Ca urmare a inhibării gp-P și/sau CYP3A4 de către ritonavir.	Administrarea concomitentă de Kaletra cu colchicină este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică din cauza creșterii potențiale a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol cum este toxicitatea neuromusculară a colchicinei (inclusiv rabdomioliză) (vezi pct. 4.3 și 4.4). Se recomandă scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu colchicină la pacienții cu funcția renală sau hepatică normală dacă este necesar tratamentul cu Kaletra. Consultați informațiile privind prescrierea pentru colchicină.
<i>Antihistaminice</i>		
Astemizol Terfenadină	Pot să crească concentrațiile serice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea de Kaletra concomitent cu astemizol și terfenadină deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmii gravedeterminate de aceste medicamente (vezi pct. 4.3).
<i>Antiinfecțioase</i>		
Acid fusidic	Acid fusidic: Concentrațiile pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de Kaletra cu acid fusidic în afecțiunile dermatologice este contraindicată din cauza creșterii riscului de reacții adverse ale acidului fusidic, în special rabdomioliza (vezi pct. 4.3). Atunci când acesta se utilizează pentru infecțiile osteo-articulare, în cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă a reacțiilor adverse musculare (vezi pct. 4.4).

<i>Antimicobacteriene</i>		
Bedaquilină (doză unică) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, doze multiple)	Bedaquilină: ASC: ↑ 22% C_{max}: ↔ În timpul administrării concomitente pe termen lung cu lopinavir/ritonavir, s-a observat un efect mai pronunțat al expunerii la bedaquilina plasmatică Probabil din cauza inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu Kaletra trebuie evitată din cauza riscului de apariție a evenimentelor adverse ale bedaquilinei. Dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu Kaletra trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiogramei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).
Delamanid (100 mg de două ori pe zi) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi)	Delamanid: ASC: ↑ 22% DM-6705 (metabolitul activ al delamanid): ASC: ↑ 30% Un efect mai crescut la expunerea la DM-6705 poate fi observat în timpul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir.	Din cauza riscului prelungirii intervalului QT asociată cu DM 6705, dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu Kaletra, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).
Rifabutină 150 mg o dată pe zi	Rifabutină (substanța activă și metabolitul său activ 25-O-dezacetil): ASC: ↑ de 5,7 ori C_{max}: ↑ de 3,5 ori	Atunci când se utilizează în asociere cu Kaletra, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile stabilite (de exemplu luni-miercuri-vineri). Se impune monitorizarea atentă a reacțiilor adverse asociate rifabutinei, inclusiv neutropenie și uveită, din cauza unei creșteri anticipate a expunerii la rifabutină. La pacienții la care doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână nu este tolerată, se recomandă reducerea suplimentară a dozei de rifabutină la 150 mg de 2 ori pe săptămână în zile stabilite. Trebuie avut în vedere faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână nu oferă o expunere optimă la rifabutină, determinând un risc de apariție a rezistenței la rifamicină și eșec terapeutic. Nu este necesară ajustarea dozei de Kaletra.

Rifampicină	Lopinavir: S-au observat scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir ca urmare a inducției CYP3A de către rifampicină.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu rifampicină, deoarece poate determina scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot să reducă semnificativ efectul terapeutic al lopinavir. Ajustarea dozei de Kaletra la 400 mg/400 mg (de exemplu Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) de două ori pe zi a permis compensarea efectului inductor al rifampicinei asupra CYP 3A4. Cu toate acestea, această ajustare a dozei poate fi asociată cu o creștere a ALT/AST și cu o creștere a tulburărilor gastrointestinale. Ca urmare, această administrare concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că este absolut necesar. Dacă s-a hotărât că această administrare concomitentă nu poate fi evitată, o doză mai mare de Kaletra de 400 mg/400 mg de două ori pe zi poate fi administrată concomitent cu rifampicina cu monitorizarea atentă a siguranței și a efectului terapeutic ale medicamentului. Doza de Kaletra trebuie crescută treptat numai după inițierea tratamentului cu rifampicină (vezi pct. 4.4).
<i>Antipsihotice</i>		
Lurasidonă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de lurasidonă.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu lurasidonă (vezi pct. 4.3).
Pimozidă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de pimozidă.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra și pimozidă deoarece poate să crească riscul de apariție a tulburărilor hematologice grave sau a altor reacții adverse grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).

Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de quetiapină.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra și quetiapină, deoarece poate crește efectele toxice ale quetiapinei.
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	Midazolam forma de administrare orală: ASC: ↑ de 13 ori Midazolam forma injectabilă: ASC: ↑ de 4 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Kaletra nu trebuie utilizat concomitent cu forma orală de midazolam (vezi pct. 4.3), în timp ce utilizarea concomitentă de Kaletra cu midazolam forma injectabilă trebuie făcută cu prudență. Dacă se administrează Kaletra concomitent cu midazolam forma injectabilă, această administrare trebuie făcută în secția de terapie intensivă (ATI) sau secții similare care asigură monitorizare clinică și abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam în special dacă se utilizează mai mult de o singură doză.
<i>Agonist beta₂-adrenergic (cu durată lungă de acțiune)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Se așteaptă creșterea concentrațiilor plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu salmeterol (vezi pct. 4.4).
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
Felodipină, nifedipină și nicarpidină	Felodipină, nifedipină și nicarpidină: Concentrațiile plasmatice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea clinică atât a efectelor terapeutice cât și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Kaletra.
<i>Corticosteroizi</i>		
Dexametazonă	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A de către dexametazonă.	Se recomandă monitorizarea clinică a eficacității antivirale atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Kaletra.

Propionat de fluticazonă, budesonidă, trimacinolon în formele farmaceutice cu administrare inhalatorie, injectabilă sau intranazală	Propionat de fluticazonă, 50 µg intranazal de patru ori pe zi: Concentrațiile plasmatice: ↑ Concentrațiile cortizolului: ↓ 86%	Efecte de intensitate mai mare se anticipează în cazul administrării pe cale inhalatorie a propionatului de fluticazonă. S-au raportat efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală la pacienții care au utilizat concomitent ritonavir și propionat de fluticazonă pe cale intranazală sau inhalatorie; acest lucru se constată și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de către izoenzima CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă și triamcinolon. În consecință, nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu acești corticosteroizi, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare fie scăderea dozei de corticosteroid și monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice, fie utilizarea unui corticosteroid care nu este metabolizat de către CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). În plus, în cazul întreruperii administrării corticosteroizilor, este posibil ca scăderea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai lungă de timp.
<i>Medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, inhibitori de fosfodiesterază (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg de două ori pe zi)	Avanafil: ASC: ↑ de 13 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată utilizarea avanafilului cu Kaletra (vezi pct. 4.3).

Tadalafil	Tadalafil: ASC: ↑ de 2 ori Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	<u>În tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare:</u> Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu sildenafil (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra cu tadalafil. <u>În tratamentul disfuncției erectile:</u> Este necesară atenție deosebită atunci când se prescrie sildenafil sau tadalafil pacienților cărora li se administrează Kaletra și monitorizarea atentă a evenimentelor adverse cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și erecție prelungită (vezi pct. 4.4). Atunci când se administrează concomitent cu Kaletra, dozele de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg în 48 ore, iar dozele de tadalafil nu trebuie să depășească 10 mg la interval de 72 ore.
Sildenafil	Sildenafil: ASC: ↑ de 11 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	
Vardenafil	Vardenafil: ASC: ↑ de 49 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată utilizarea concomitentă de vardenafil cu Kaletra (vezi pct. 4.3).
<i>Alcaloizi de ergot</i>		
Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu alcaloizi de ergot deoarece poate să determine toxicitate acută determinată de ergot, inclusiv vasospasm și icemie (vezi pct. 4.3).
<i>Medicamente prokinetice GI</i>		
Cisapridă	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Kaletra cu cisapridă deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).

<i>Antivirale cu acțiune directă asupra VHC</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg o dată pe zi)	Elbasvir: ASC: ↑ 2,71-ori C_{max}: ↑ 1,87-ori C₂₄: ↑ 3,58-ori Grazoprevir: ASC: ↑ 11,86-ori C_{max}: ↑ 6,31-ori C₂₄: ↑ 20,70-ori (combinații de mecanisme inclusiv inhibarea CYP3A) Lopinavir: ↔	Este contraindicată administrarea concomitentă de elbasvir/grazoprevir cu Kaletra (vezi pct. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei -P, BCRP și OATP1B de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Kaletra din cauza riscului crescut de creștere a ALT asociată cu creșterea expunerii la glecaprevir.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Concentrațiile plasmatice de sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei -P, BCRP și OATP1B1/3 de către lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, numai creșterea expunerii la voxilaprevir este considerată relevantă din punct de vedere clinic.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kaletra și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Inhibitori ai proteazei VHC</i>		
Simeprevir 200 mg zilnic (ritonavir 100 mg de două ori pe zi)	Simeprevir: ASC: ↑ 7,2 ori C_{max}: ↑ 4,7 ori C_{min}: ↑ 14,4 ori	Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Kaletra cu simeprevir.
<i>Produse din plante medicinale</i>		

Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inhibării CYP3A de către preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare.	Preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie asociate cu lopinavir și ritonavir. Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, administrarea acestora trebuie întreruptă și, dacă este posibil, se verifică încărcătura virală. Concentrațiile plasmatice de lopinavir și ritonavir pot să crească după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare. Este posibil ca doza de Kaletra să necesite ajustare. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după oprirea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3). Prin urmare, administrarea Kaletra poate să înceapă în condiții de siguranță la 2 săptămâni după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare.
<i>Imunosupresoare</i>		
Ciclosporină, sirolimus (rapamicină) și tacrolimus	Ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus: Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea cu frecvență mai mare a concentrațiilor terapeutice, până când concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente se stabilizează.
<i>Medicamente hipolipemiante</i>		
Lovastatină și simvastatină	Lovastatină, simvastatină: Creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Deoarece concentrațiile plasmatice crescute ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază pot determina miopatie, inclusiv rabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu Kaletra este contraindicată (vezi pct. 4.3).

<i>Medicamente care modifică concentrația lipidelor</i>		
Lomitapidă	Inhibitorii CYP3A4 cresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici crescând expunerea de aproximativ 27 de ori. Se așteaptă creșterea concentrațiilor de lomitapidă ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă a Kaletra cu lomitapidă este contraindicată (vezi informații privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3).
Atorvastatină	Atorvastatină: ASC: ↑ de 5,9 ori C _{max} : ↑ de 4,7 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă cu atorvastatină. Dacă utilizarea atorvastatinei este absolut necesară, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă cu monitorizare atentă a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).
Rosuvastatină, 20 mg o dată pe zi.	Rosuvastatină: ASC: ↑ de 2 ori C _{max} : ↑ de 5 ori Deși rosuvastatina este metabolizată în proporție mică de CYP3A4, s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatice a acesteia. Mecanismul acestei interacțiuni se poate datora inhibării proteinelor transportoare.	Este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei de rosuvastatină atunci când Kaletra se administrează concomitent (vezi pct. 4.4).
Fluvastatină sau pravastatină	Fluvastatină, pravastatină: Nu se anticipează interacțiuni relevante clinic. Pravastatina nu este metabolizată de CYP450. Fluvastatina este parțial metabolizată de CYP2C9.	Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă fluvastatina sau pravastatina.
<i>Opioide</i>		
Buprenorfină, 16 mg o dată pe zi	Buprenorfină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Metadonă	Metadonă: ↓	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de metadonă.
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	În cazul administrării concomitente de Kaletra cu contraceptive care conțin etinilestradiol (indiferent de forma de prezentare a contraceptivului, de exemplu cel cu administrare orală sau sub formă de platură), trebuie utilizate metode suplimentare de contracepție.

<i>Medicamente care ajută la renunțarea la fumat</i>		
Bupropionă	Bupropionă și metabolitul său activ, hidroxi-bupropionă: ASC și C_{max} ↓ ~50% Acest efect poate fi ca urmare a inducției metabolizării bupropionei.	Dacă este absolut necesară administrarea concomitentă de Kaletra cu bupropionă, aceasta trebuie făcută cu monitorizare clinică atentă în ceea ce privește eficacitatea bupropionei, fără depășirea dozei recomandate, în pofida efectului inductor observat.
<i>Tratament de substituție a hormonilor tiroidieni</i>		
Levotiroxină	După punerea pe piață, s-au raportat cazuri care au indicat o posibilă interacțiune dintre medicamentele care conțin ritonavir și levotiroxină.	La pacienții tratați cu levotiroxină, trebuie să se monitorizeze hormonul stimulator tiroidian (TSH) cel puțin în prima lună după începerea și/sau întreruperea tratamentului cu lopinavir/ritonavir.
<i>Medicamente vasodilatatoare</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Concentrațiile plasmatice ale lopinavir/ritonavir pot să scadă ca urmare a inducerii CYP3A4 de către bosentan. Bosentan: ASC: ↑ 5-ori C_{max} : ↑ 6-ori Inițial, C_{min} a bosentan: ↑ de aproximativ 48-ori. Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Trebuie precauție în cazul în care se administrează concomitent Kaletra cu bosentan. Atunci când Kaletra se administrează concomitent cu bosentan, mai ales în prima săptămână de administrare concomitentă, trebuie controlată eficacitatea tratamentului pentru HIV și pacienții trebuie monitorizați atent pentru toxicitatea asociată bosentanului.
Riociguat	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării cyp3a și a p-gp de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat și kaletra (vezi pct. 4.4 și consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru riociguat).
<i>Alte medicamente</i>		
Pe baza profilelor metabolice cunoscute, nu se anticipează interacțiuni semnificative clinic între Kaletra și dapsonă, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicină sau fluconazol.		

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și ca urmare pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou născut, pentru a stabili siguranța fătului, trebuie luate în considerare studiile efectuate la animale precum și experiența clinică la gravide.

A fost studiată utilizarea lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii la peste 3000 femei, inclusiv în timpul primului trimestru de sarcină la peste 1000 femei.

În supravegherea după punerea pe piață prin intermediul Registrului Antiretroviral al Gravidelor inițiat în ianuarie 1989, la un număr de peste 1000 femei expuse la Kaletra în timpul primului trimestru de sarcină nu s-a observat risc crescut de apariție a defectelor la naștere după expunere. Prevalența defectelor la naștere după expunerea la lopinavir în orice trimestru este comparabilă cu prevalența observată la populația generală. Nu s-a observat nicio caracteristică a defectelor la naștere sugestivă pentru o etiologie comună. Studiile efectuate la animale au indicat o toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor menționate, este puțin probabil un risc malformativ la om. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, lopinavir se poate utiliza în timpul sarcinii.

Alăptare

În studiile la șobolan s-a arătat că lopinavirul se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman. Ca regulă generală, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu alăpteze, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitate

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității. Nu sunt disponibile date privind efectul lopinavir/ritonavir asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați că a fost raportată greață în timpul tratamentului cu Kaletra (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Kaletra a fost studiată la peste 2600 pacienți în studii clinice de fază II-IV, dintre care la peste 700 s-a administrat o doză de 800/200 mg (6 capsule sau 4 comprimate) o dată pe zi. În ceea ce privește inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT), în unele studii, Kaletra a fost utilizat în asociere cu efavirenz sau nevirapină.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în legătură cu Kaletra în cursul studiilor clinice, au fost diaree, greață, vărsături, hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie. Diareea, greața și vărsăturile pot să apară la începutul tratamentului, în timp ce hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia pot să apară mai târziu, pe parcursul tratamentului. În studiile clinice de fază II-IV, reacțiile adverse legate de tratament au dus la retragerea prematură din studiu a 7% dintre subiecți.

Este important de reținut că s-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu Kaletra, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În plus, în timpul tratamentului cu Kaletra s-au raportat cazuri rare de creșteri ale intervalului PR (vezi pct. 4.4).

b. Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacții adverse raportate în studii clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață, la adulți și copii:

Următoarele evenimente au fost identificate ca fiind reacții adverse. Categoria de frecvență include toate evenimentele raportate, de intensitate moderată până la severă, indiferent de evaluarea cauzalității individuale. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, folosind următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse în studii clinice și după punerea pe piață, la pacienți adulți		
Aparate, organe și sisteme	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare
	Frecvente	Infecții ale căilor respiratorii inferioare, infecții cutanate inclusiv celulită, foliculită și furuncul
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, leucopenie, neutropenie, limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate, inclusiv urticarie și angioedem
	Mai puțin frecvente	Sindrom inflamator de reconstrucție imună
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hipogonadism
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Modificări ale glicemiei, inclusiv diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, scădere ponderală, scădere a apetitului alimentar
	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, creștere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate
	Mai puțin frecvente	Coșmaruri, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee (inclusiv migrenă), neuropatie (inclusiv neuropatie periferică), amețeli, insomnie
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral, convulsii, disgeuzie, ageuzie, tremor
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Ateroscleroză manifestată prin infarct miocardic, bloc atrioventricular, insuficiență tricuspidiană
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă profundă

Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață
	Frecvente	Pancreatită ¹ , vărsături, boală de reflux gastroesofagian, gastroenterită și colită, dureri abdominale (regiunea superioară și inferioară), distensie abdominală, dispepsie, hemoroizi, flatulență
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hemoragie gastrointestinală, inclusiv ulcer gastric și duodenal, duodenită, gastrită și rectoragie, stomatită și ulcerații bucale, incontinență fecală, constipație, xerostomie
	Frecvente	Hepatită inclusiv creșteri ale AST, ALT și GGT
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Icter, steatoză hepatică, hepatomegalie, colangită, hiperbilirubinemie
	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie inclusiv erupție cutanată maculopapulară, dermatită/erupție cutanată, inclusiv eczemă și dermatită seboreică, transpirații nocturne, prurit
	Mai puțin frecvente	Alopecie, capilarită, vasculită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf
	Frecvente	Mialgie, durere musculară și osoasă inclusiv artralgie și dorsalgie, tulburări musculare cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, osteonecroză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Scădere a clearance-ului creatininei, nefrită, hematurie
	Cu frecvență necunoscută	Nefrolitiază
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Disfuncție erectilă, tulburări ale menstruației - amenoree, menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate inclusiv astenie

¹ Vezi pct. 4.4: pancreatită și lipide

c. Descrierea reacțiilor adverse menționate

S-a raportat sindrom Cushing la pacienții care utilizează ritonavir concomitent cu propionat de fluticazonă administrat pe cale inhalatorie sau intranasală; de asemenea, acest sindrom poate să apară și la alți corticosteroizi metabolizați pe calea izoenzimei CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pe parcursul tratamentului cu inhibitori de protează, în special în asocieră cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază, s-au raportat creșteri ale creatin fosfochinazei (CPK), mialgie, miozită și, rareori, rabdomioliză.

Parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral, pot să crească greutatea și valorile lipidelor sanguine și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), pot să apară reacții inflamatorii până la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc cunoscuți, cu boală HIV avansată sau cu expunere de lungă durată la tratamentul antiretroviral combinat (TARC). Frecvența cu care apare această reacție este necunoscută (vezi pct. 4.4).

d. Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste, profilul de siguranță este similar cu cel observat la adulți (vezi Tabelul la pct. b).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Până în prezent, la om există experiență limitată privind supradozajul acut cu Kaletra.

Reacțiile adverse observate la câine au inclus salivă, vărsături și diaree/scaune anormale. La șoarece, șobolan și câine s-au observat semne de toxicitate care au inclus scăderea activității, ataxie, emaciare, deshidratare și tremor.

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu Kaletra. Tratamentul supradozajului cu Kaletra constă în măsuri generale de susținere care includ monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Dacă este necesar, substanța activă neabsorbită se elimină prin provocarea emezei sau prin lavaj gastric. De asemenea, pentru îndepărtarea substanței active neabsorbite se poate utiliza administrarea de cărbune activat. Deoarece Kaletra se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă pentru eliminarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR10.

Mecanism de acțiune

Lopinavirul este responsabil de activitatea antivirală a Kaletra. Lopinavirul este un inhibitor al proteazelor HIV-1 și HIV-2. Inhibarea proteazei HIV previne scindarea poliproteinei *gag-pol* și are drept rezultat producerea de particule virale imature, neinfecțante.

Modificări ale electrocardiografe

Într-un studiu randomizat încrucișat controlat activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) și placebo la 39 adulți sănătoși, în ziua 3 a fost evaluat prin 10 măsurători, timp de peste 12 ore, intervalul QTcF.

Valoarea maximă a diferenței medii (limita superioară a intervalului de încredere 95%) a intervalului QTcF față de grupul placebo a fost de 3,6 (6,3) în grupul la care s-au administrat lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, respectiv 13,1 (15,8) în grupul la care s-au administrat 800/200 mg de două ori pe zi. Prelungirea intervalului QRS de la 6 ms la 9,5 ms indusă de doza mare de lopinavir/ritonavir (800/200 mg de două ori pe zi) contribuie la prelungirea QT. La starea de echilibru, cele două regimuri au determinat în ziua 3 expuneri de aproximativ 1,5, respectiv, de 3 ori mai mari față de cele observate la lopinavir/ritonavir la dozele recomandate o dată pe zi sau de două ori pe zi. Niciun subiect nu a avut o prelungire a intervalului QTcF ≥ 60 ms față de valoarea inițială sau o depășire a intervalului QTcF cu relevanță clinică, de 500 ms.

În același studiu, în ziua 3, la subiecții cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir a fost observată de asemenea o prelungire modestă a intervalului PR. Variația medie față de valoarea inițială a intervalului PR s-a modificat de la 11,6 ms la 24,4 ms într-un interval de 12 ore după administrarea dozei. Intervalul maxim PR a fost de 286 ms și nu s-a observat niciun bloc cardiac de gradul doi sau trei (vezi pct. 4.4).

Activitate antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală *in vitro* a lopinavirului împotriva tulpinilor HIV de laborator și clinice a fost evaluată pe liniile celulare limfoblastice infectate acut, respectiv pe limfocitele din sângele periferic. În absența serului uman, valoarea medie CE₅₀ a lopinavirului împotriva a cinci tulpini de laborator de HIV-1 diferite, a fost de 19 nM. În absența și în prezența serului uman 50%, valoarea medie CE₅₀ a lopinavirului împotriva HIV-1_{HIB} pe celule MT₄ a fost de 17 nM, respectiv 102 nM. În absența serului uman, valoarea medie CE₅₀ a lopinavirului a fost de 6,5 nM față de câteva tulpini clinice de HIV-1.

Rezistență

Selectarea rezistenței in vitro

S-au selectat tulpini HIV-1 cu sensibilitate scăzută la lopinavir. *In vitro*, s-au efectuat treceri seriate ale HIV-1 cu lopinavir în monoterapie și cu lopinavir plus ritonavir, în proporții corespunzătoare celor observate pentru intervalele de concentrații plasmatice realizate de tratamentul cu Kaletra. Analizele fenotipice și genotipice ale virusurilor selectate în urma acestor treceri seriate sugerează că prezența ritonavirului, în aceste raporturi de concentrație, nu are o influență măsurabilă asupra selecției virusurilor rezistente la lopinavir. În ansamblu, caracteristicile *in vitro* ale rezistenței fenotipice încrucișate între lopinavir și alți inhibitori de protează sugerează că sensibilitatea scăzută la lopinavir se corelează strâns cu sensibilitate scăzută la ritonavir și indinavir, dar nu și cu sensibilitatea scăzută la amprenavir, saquinavir și nelfinavir.

Analiza rezistenței la pacienții netratați anterior cu ARV

În studiile clinice în care s-a analizat un număr limitat de tulpini virale, nu s-a observat selectarea rezistenței la lopinavir la pacienții netratați anterior cu ARV care nu au avut rezistență semnificativă la inhibitori de protează la inițierea tratamentului. Vezi în continuare descrierea detaliată a studiilor clinice.

Analiza rezistenței la pacienții tratați anterior cu IP

În 2 studii de Fază II și unul de Fază III, selecția rezistenței la lopinavir la pacienții cu lipsa răspunsului terapeutic anterior la inhibitorii de protează s-a caracterizat prin analizarea tulpinilor longitudinale de la 19 subiecți tratați anterior cu inhibitori de protează care au prezentat supresie virală incompletă sau recădere ulterioară la răspunsul inițial la Kaletra și care a demonstrat rezistență crescută *in vitro* între faza inițială și recădere (definit ca apariție a noi mutații sau schimbare de 2 ori a susceptibilității fenotipice la lopinavir). Creșterea rezistenței a fost cel mai des întâlnită la pacienții ale căror tulpini virale inițiale au avut câteva mutații asociate inhibitorilor de protează, dar o scădere a susceptibilității la lopinavir în faza inițială, mai mică de 40 ori. Mutațiile V82A, I54V și M46I au fost cel mai des întâlnite. Au fost observate de asemenea mutațiile L33F, I50V și V32I combinată cu I47V/A. 19 tulpini virale au demonstrat o creștere de 4,3 ori a CI₅₀ comparativ cu tulpinile inițiale (de 6,2 până la 43 ori, comparativ cu virusul sălbatic).

Corelații genotipice ale sensibilității fenotipice reduse la lopinavir la virusurile selectate de alți inhibitori de protează. Activitatea antivirală a lopinavirului a fost evaluată *in vitro* împotriva a 112 tulpini clinice obținute de la pacienți cu absența răspunsului terapeutic la unul sau mai mulți inhibitori de protează. Următoarele mutații ale proteazei HIV au fost asociate cu sensibilitate redusă *in vitro* la lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V și L90M. Valoarea mediană CE₅₀ a lopinavirului împotriva tulpinilor cu 0-3, 4-5, 6-7 și 8-10 mutații la pozițiile de mai sus ale aminoacizilor, a fost de 0,8, 2,7, 13,5 și 44,0 ori mai mare decât CE₅₀ împotriva tipului sălbatic de HIV. Toate cele 16 virusuri care au avut modificări de peste 20 ori mai mari ale sensibilității, au prezentat mutații la pozițiile 10, 54, 63 plus 82 și/sau 84. În plus, ele au prezentat o valoare mediană de 3 mutații la pozițiile aminoacizilor 20, 24, 46, 53, 71 și 90. În plus față de mutațiile descrise mai sus, au fost observate mutațiile V32I și I47A ale tulpinilor de recădere cu reducerea susceptibilității la lopinavir la pacienții care au primit tratament cu Kaletra și au fost tratați anterior cu inhibitori de protează și au fost observate mutațiile I47A și L76V în tulpinile de recădere cu reducerea sensibilității la lopinavir la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Kaletra.

Concluziile privind relevanța apariției mutațiilor specifice sau a tipului mutațional se pot modifica în funcție de datele suplimentare și de aceea se recomandă consultarea sistemului curent de interpretare a rezultatelor testelor de evaluare a rezistenței.

Activitatea antivirală a Kaletra la pacienți care nu au răspuns la tratamentul cu inhibitori de protează
La 56 pacienți, care nu au răspuns la tratamentul cu diferiți inhibitori de protează, a fost studiată semnificația clinică a sensibilității reduse la lopinavir *in vitro*, prin evaluarea răspunsului viral la tratamentul cu Kaletra, cu respectarea genotipului și fenotipului viral inițial. CE₅₀ ale lopinavirului împotriva a 56 tulpini virale inițiale au fost de 0,6 până la 96 ori mai mari decât CE₅₀ împotriva tipului sălbatic de HIV. După 48 săptămâni de tratament cu Kaletra, efavirenz și INRT, s-au observat ≤400 copii/ml ARN HIV în plasmă la 93% (25/27), 73% (11/15) și 25% (2/8) dintre pacienții care au prezentat o reducere a sensibilității la lopinavir <10 ori, între 10 până la 40 ori și >40 ori față de valoarea inițială. În plus, răspunsul viral a fost observat la 91% (21/23), 71% (15/21) și 33% (2/6) dintre pacienții cu 0-5, 6-7 și 8-10 mutații ale proteazei HIV asociate cu reducerea sensibilității *in vitro* la lopinavir. Deoarece acești pacienți nu au fost expuși anterior la Kaletra sau la efavirenz, o parte din răspuns poate fi atribuită activității antivirale a efavirenzului, în special la pacienții infectați cu un virus cu rezistență semnificativă la lopinavir. Studiul nu a inclus un grup de control cu pacienți la care să nu se administreze Kaletra.

Rezistență încrucișată

Activitatea inhibitorilor de protează asupra tulpinilor care au dezvoltat rezistență crescută la lopinavir după tratamentul cu Kaletra la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează: În 3 studii de Fază II și unul de Fază III cu Kaletra, efectuate la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează, prezența rezistenței încrucișate la alți inhibitori de protează a fost analizată la 18 tulpini de recădere care au demonstrat evoluția rezistenței la lopinavir. Valoarea mediană a CI₅₀ a lopinavirului pentru aceste 18 tulpini inițiale și de recădere a fost de 6,9 și respectiv de 63 ori comparativ cu tipul sălbatic de virus. În general, tulpinile de recădere fiecare a menținut (dacă a fost rezistență încrucișată inițială) și dezvoltat rezistență încrucișată importantă la indinavir, saquinavir și atazanavir. A fost notată o scădere redusă a activității amprenavirului, cu o creștere mediană a CI₅₀ de la 3,7 la 8 ori pentru tulpinile virale inițiale și respectiv tulpinile de recădere. Tulpinile au menținut susceptibilitatea la tipranavir cu o creștere mediană a CI₅₀ a tulpinilor inițiale și de recădere, de 1,9 și respectiv 1,8 ori, comparativ cu tipul sălbatic de virus. Pentru informații suplimentare privind utilizarea tipranavirului în tratamentul infecției cu HIV-1 rezistent la lopinavir, inclusiv indicatorii răspunsului genotipic, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului al Aptivus.

Rezultate clinice

Efectele Kaletra (în asociere cu alte antiretrovirale) asupra markerilor biologici (valorile plasmatiche ale ARN HIV și numărul CD₄+celule T) s-au investigat în studii controlate cu Kaletra pe o durată de 48 până la 360 săptămâni.

Utilizare la adulți

Pacienți fără tratament antiretroviral anterior

Studiul M98-863 a fost un studiu randomizat, dublu-orb s-a efectuat la 653 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, la care s-a administrat Kaletra (400/100 mg de două ori pe zi) comparativ cu nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi) plus stavudină și lamivudină. Valoarea medie a numărului inițial de CD₄+celule T a fost de 259 celule/mm³ (interval: între 2 și 949 celule/mm³) și ARN HIV-1 mediu inițial din plasmă a fost 4,9 log₁₀ copii/ml (interval: între 2,6 și 6,8 log₁₀ copii/ml).

Tabel 1

Rezultate în săptămâna 48: Studiul M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
ARN HIV <400 copii/ml*	75%	63%
ARN HIV <50 copii/ml*†	67%	52%
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	207	195

* analiza intenției de tratament conform căreia pacienții cu valori lipsă sunt considerați eșecuri virologice

† p<0,001

O sută treisprezece pacienți tratați cu nelfinavir și 74 pacienți tratați cu lopinavir/ritonavir au avut peste 400 copii/ml ARN HIV în timpul tratamentului pe perioada dintre săptămânile 24 și 96. Dintre aceștia, tulpinile izolate de la 96 subiecți tratați cu nelfinavir și 51 subiecți tratați cu lopinavir/ritonavir au putut fi amplificate pentru testele de rezistență. Rezistența la nelfinavir, definită ca fiind prezența mutațiilor D30N sau L90M ale proteazei, a fost observată la 41/96 (43%) din subiecți. Rezistența la lopinavir, definită ca fiind prezența oricărei mutații primare sau active ale proteazei (vezi mai sus) a fost observată la 0/51 (0%) subiecți. Lipsa rezistenței la lopinavir a fost confirmată de analiza fenotipică.

Studiul M05-730 a fost un studiu randomizat, deschis, multicentric s-a comparat tratamentul cu Kaletra 800/200 mg o dată pe zi în asociere cu tenofovir DF și emtricitabină cu tratamentul cu Kaletra 400/100 mg de două ori pe zi în asociere cu tenofovir DF și emtricitabină la 664 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale. Având în vedere interacțiunea farmacocinetică între Kaletra și tenofovir, rezultatele acestui studiu nu se pot extrapola la tratamentul cu Kaletra administrat cu alte antiretrovirale (vezi pct. 4.5). Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 și au primit 800/200 mg Kaletra o dată pe zi (n=333) sau 400/100 mg Kaletra de două ori pe zi (n=331). Stratificarea ulterioară în cadrul fiecărui grup a fost de 1:1 (comprimate versus capsule moi). Pacienților li s-au administrat ori comprimate ori capsule moi timp de 8 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-au administrat comprimate o dată pe zi sau de două ori pe zi în perioada de studiu rămasă. Pacienților li s-a administrat emtricitabină 200 mg o dată pe zi și tenofovir DF 300 mg o dată pe zi (echivalent a 245 mg tenofovir disoproxil). Non-inferioritatea, așa cum a fost definită prin protocol, a regimului de doză o dată pe zi, comparat cu regimul de doză de două ori pe zi, la săptămâna 48, a fost demonstrată valoarea inferioară a intervalului de siguranță de 95% pentru diferența dintre proporțiile de subiecți responderi (o dată pe zi minus de două ori pe zi) a exclus -12%. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 39 ani (interval: 19 până la 71); 75% au fost caucazieni și 78% au fost bărbați. Valoarea medie inițială a numărului de celule CD₄+celule T a fost de 216 celule/mm³ (interval: 20 până la 775 celule/mm³) și valoarea inițială a HIV-1 ARN plasmatic a fost de 5,0 log₁₀ copii/ml (interval: 1,7 până la 7,0 log₁₀ copii/ml).

Tabel 2

Răspuns virologic la pacienți înrolați în studiu în săptămâna 48 și săptămâna 96						
	Săptămâna 48			Săptămâna 96		
	O dată pe zi	De două ori pe zi	Diferența [95%ÎÎ]	O dată pe zi	De două ori pe zi	Diferența [95%ÎÎ]
CN= Eșec	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]
Date observaționale	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]
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	186	198		238	254	

Pe perioada celor 96 săptămâni de tratament, la 25 pacienți din grupul „O dată pe zi” și la 26 pacienți din grupul „De două ori pe zi” care nu au avut răspuns virologic complet, au fost disponibile rezultatele analizei genotipice a tulpinilor virale. În studiu, în grupul „O dată pe zi”, la niciun pacient nu s-a observat rezistență la lopinavir și în grupul „De două ori pe zi”, la 1 pacient care a avut rezistență importantă la inhibitorii de protează la inițierea tratamentului, s-a observat în plus rezistență la lopinavir.

De asemenea, răspunsul virologic susținut la Kaletra (în asociere cu inhibitorii nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază) a fost observat în cadrul unui studiu de mică amploare de fază II (M97-720), efectuat timp de 360 săptămâni de tratament. În acest studiu au fost tratați inițial o sută de pacienți (din care 51 pacienți au primit 400/100 mg de două ori pe zi și 49 pacienți au primit fie 200/100 mg de două ori pe zi, fie 400/200 mg de două ori pe zi). Între săptămâna 48 și 72, toți pacienții au fost incluși în studiul deschis Kaletra și au primit o doză de 400/100 mg de două ori pe zi. Treizeci și nouă pacienți (39%) au întrerupt studiul, incluzând cei 16 (16%) care au întrerupt studiul datorită evenimentelor adverse, dintre acestea, unul a condus la deces. Șaizeci și unul pacienți au terminat studiul (35 pacienți au primit doza recomandată de 400/100 mg de două ori pe zi pe tot parcursul studiului).

Tabel 3

Rezultate în săptămâna 360: Studiul M97-720	
	Kaletra (N=100)
ARN HIV <400 copii/ml	61%
ARN HIV <50 copii/ml (ITT)*	59%
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	501

Pe perioada celor 360 săptămâni de tratament, analiza genotipică a tulpinilor virale a fost efectuată cu succes la 19 din 28 pacienți cu peste 400 copii/ml ARN HIV confirmat și nu a pus în evidență mutații primare sau active ale proteazei (aminoacizi în pozițiile 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 și 90) sau rezistență fenotipică pentru inhibitorii de protează.

Pacienți cu tratament antiretroviral anterior

Studiul M06-802 a fost un studiu deschis, randomizat, care a comparat siguranța, tolerabilitatea și efectul antiretroviral ale lopinavir/ritonavir comprimate administrate o dată pe zi cu lopinavir/ritonavir comprimate administrate de două ori pe zi la 599 subiecți cu încărcătură virală detectabilă în perioada tratamentului antiretroviral. Pacienții nu au primit anterior tratament cu lopinavir/ritonavir. Au fost randomizați în raport 1:1 să primească fie lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi (n=300), fie lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (n=299). Pacienților li s-a administrat cel puțin doi inhibitori de nucleozid/nucleotid transcriptază selectați de către investigatori. Pacienții înrolați au fost anterior expuși moderat la IP, mai mult de jumătate dintre pacienți nu au primit niciodată anterior tratament cu IP și aproximativ 80% dintre pacienți au avut tulpini virale cu mai puțin de 3 mutații la IP. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 41 ani (interval: de la 21 la 73 ani); 51% au fost caucazieni și 66% au fost bărbați. Valoarea medie inițială a numărului celulelor CD₄+celule T a fost de 254 celule/mm³ (interval: între 4 și 952 celule/mm³) și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,3 log₁₀ copii/ml (interval: între 1,7 și 6,6 log₁₀ copii/ml). Aproximativ 85% dintre pacienți au avut încărcătura virală <100 000 copii/ml.

Tabel 4

Răspuns virologic în săptămâna 48 la pacienți înrolați în studiul 802			
	O dată pe zi	De două ori pe zi	Diferența [95%ÎÎ]
CN= Eșec	171/300 (57%)	161/229 (53,8%)	3,2% [-4,8%; 11,1%]
Date observaționale	171/225 (76%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%; 11,9%]
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	135	122	

Pe perioada celor 48 săptămâni de tratament, la 75 pacienți din grupul „O dată pe zi” și la 75 pacienți din grupul „De două ori pe zi” care nu au avut răspuns virologic complet, au fost disponibile rezultatele analizei genotipice a tulpinilor virale. La 6/75 (8%) pacienți din grupul „O dată pe zi” și la 12/77 (16%) pacienți din grupul „De două ori pe zi”, s-au observat mutații primare ale proteazei (aminoacizi în pozițiile 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90).

Utilizare la copii

M98-940 a fost un studiu deschis, în care s-a folosit forma farmaceutică lichidă de Kaletra la 100 copii, netratați anterior (44%) și tratați anterior (56%) cu antiretrovirale. Toți pacienții nu au fost tratați anterior cu inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază. Pacienții au fost randomizați, fie pentru 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir pe m², fie pentru 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir pe m². De asemenea, la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale s-a administrat INRT. La pacienții tratați anterior s-a administrat nevirapină plus cel mult doi inhibitori nucleozidici de revers transcriptază. Siguranța, eficacitatea și profilele farmacocinetice ale celor două regimuri terapeutice au fost evaluate după 3 săptămâni de tratament la fiecare subiect. Ulterior, toți pacienții au continuat cu doza de 300/75 mg pe m². Vârsta medie a pacienților a fost de 5 ani (interval 6 luni până la 12 ani), 14 pacienți având vârsta mai mică de 2 ani și 6 pacienți având vârsta de un an sau mai puțin. Valoarea medie inițială a numărului celulelor CD₄+celule T a fost de 838 celule/mm³ și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,7 log₁₀ copii/ml.

Tabel 5

Rezultate în săptămâna 48: Studiu M98-940		
	Pacienți netratați anterior cu ARV (N=44)	Pacienți tratați anterior cu ARV (N=56)
ARN HIV <400 copii/ml	84%	75%
Creștere medie față de numărul inițial de CD ₄ +celule T (celule/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 este un studiu multicentric prospectiv, randomizat, deschis care a evaluat profilul farmacocinetic, eficacitatea și siguranța administrării de două ori pe zi comparativ cu administrarea o dată pe zi a dozei de lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate, în funcție de greutate, ca parte componentă a tratamentului antiretroviral (TARC) la copii infectați HIV-1 cu supresie a încărcăturii virale ($n = 173$). Copiii și adolescenții au fost eligibili atunci când au avut vârsta <18 ani, greutatea ≥ 15 kg, au primit TARC care a inclus lopinavir/ritonavir, au avut acid ribonucleic (ARN) a HIV-1 <50 copii/ml timp de cel puțin 24 săptămâni și au putut înghiți comprimate. În săptămâna 48, eficacitatea și siguranța lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate de două ori pe zi la copii și adolescenți ($n = 87$), au fost în concordanță cu concluziile privind eficacitatea și siguranța observate în studiile precedente la adulți și la copii și adolescenți la care s-a utilizat lopinavir/ritonavir două ori pe zi. Procentul pacienților cu eșec virologic confirmat > 50 copii/ml în Săptămâna 48 de urmărire a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi (12%), decât la pacienții cărora li s-a administrat tratamentul de două ori pe zi (8%, $p = 0,19$), în principal ca urmare a scăderii aderenței în grupul cu o singură administrare pe zi. Datele de eficacitate care favorizează tratamentul de două ori pe zi sunt întărite de parametri farmacocinetici distinctivi care favorizează semnificativ tratamentul de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale lopinavirului administrat concomitent cu ritonavir au fost evaluate la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV; nu s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri. Lopinavirul este metabolizat complet de CYP3A. Ritonavirul inhibă metabolizarea lopinavirului, crescând astfel concentrația plasmatică a acestuia. În timpul studiilor la pacienții infectați cu HIV, administrarea Kaletra 400/100 mg de două ori zilnic a realizat o valoare medie a concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru de lopinavir de 15 până la 20 ori mai mare decât cele realizate de ritonavir la pacienții infectați cu HIV. Concentrațiile plasmatice ale ritonavirului au fost mai mici decât 7% din cele obținute prin administrarea de ritonavir 600 mg de două ori pe zi. CE_{50} antivirală *in vitro* a lopinavirului a fost de aproximativ 10 ori mai mică decât cea a ritonavirului. Rezultă că activitatea antivirală a Kaletra se datorează lopinavirului.

Absorbție

Administrarea repetată a dozelor de 400/100 mg Kaletra de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, fără restricție de alimente, a realizat la aproximativ 4 ore după administrare, o valoare medie a concentrației plasmatice maxime $\pm$ DS pentru lopinavir (C_{max}) de $12,3 \pm 5,4$ μ g/ml. Concentrația plasmatică medie la starea de echilibru înaintea dozei de dimineață a fost de $8,1 \pm 5,7$ μ g/ml. ASC a lopinavirului în timpul intervalului de 12 ore între doze a fost în medie de $113,2 \pm 60,5$ μ g•ora/ml. La om, biodisponibilitatea absolută a lopinavirului în combinație cu ritonavirul nu a fost stabilită.

Efectele alimentelor asupra absorbției după administrare orală

Administrarea unei doze unice de 400/100 mg Kaletra comprimate cu o masă bogată în lipide (872 kcal, 56% provenite din grăsimi) comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar nu s-a asociat cu modificări semnificative ale C_{max} și ale ASC_{inf} . De aceea, comprimatele de Kaletra pot fi administrate cu sau fără alimente. De asemenea, s-a dovedit că medicamentul Kaletra comprimate are o variabilitate farmacocinetică mai mică în toate condițiile de alimentație comparativ cu Kaletra capsule moi.

Distribuție

La starea de echilibru, lopinavirul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 98-99%. Lopinavirul se leagă atât de alfa-1 glicoproteina acidă (AGA) cât și de albumină, cu o afinitate mai mare pentru AGA. La starea de echilibru, legarea lopinavirului de proteine rămâne constantă în intervalul concentrațiilor realizate de 400/100 mg Kaletra de două ori pe zi și este similară atât pentru subiecții sănătoși cât și pentru cei infectați cu HIV.

Biotransformare

Studii *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că lopinavirul este metabolizat în principal prin oxidare. Lopinavirul este metabolizat în proporție mare de sistemul enzimatic al citocromului P450 din ficat, aproape exclusiv de izoenzima CYP3A. Ritonavirul este un inhibitor puternic al CYP3A inhibând metabolizarea lopinavirului și crescând astfel concentrația plasmatică a acestuia. Un studiu cu lopinavir ^{14}C efectuat la om a arătat că 89% din radioactivitatea plasmatică după administrarea unei doze unice de 400/100 mg Kaletra s-a datorat substanței active netransformate. La om, s-au identificat cel puțin 13 metaboliți ai lopinavirului produși prin oxidare. Perechile epimerice 4-oxo și 4-hidroxi sunt metaboliții majori cu activitate antivirală, dar reprezintă numai cantități foarte mici din radioactivitatea plasmatică totală. Ritonavirul a dovedit că induce enzime metabolice, determinând inducția propriei sale metabolizări și probabil a metabolizării lopinavirului. În timpul administrării repetate concentrațiile dinaintea dozei următoare de lopinavir scad treptat, realizând concentrații stabile după aproximativ 10 zile până la 2 săptămâni.

Eliminare

După o doză de 400/100 mg ^{14}C lopinavir /ritonavir, aproximativ 10,4±2,3% și 82,6±2,5% din cantitatea de lopinavir ^{14}C poate fi regăsită în urină, respectiv în materiile fecale. Aproximativ 2,2% și 19,8% din doza administrată se elimină prin urină, respectiv materii fecale sub formă de lopinavir nemodificat. După administrări repetate, mai puțin de 3% din doza de lopinavir se excretă nemodificată prin urină. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică al lopinavirului (concentrația maximă - concentrația dinaintea dozei următoare), pentru un interval dintre doze de 12 ore, este în medie de 5-6 ore și clearance-ul aparent după administrare orală (CL/F) este de 6 până la 7 l/oră.

Doza o dată pe zi: a fost evaluată farmacocinetica Kaletra, doza administrată o dată pe zi, la pacienții infectați cu HIV care nu au primit anterior tratament antiretroviral. S-a administrat Kaletra 800/200 mg în asociere cu emtricitabină 200 mg și tenofovir DF 300 mg ca parte a tratamentului administrat o dată pe zi. Doze repetate de Kaletra 800/200 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni fără restricții de alimente (n=16) au avut ca rezultat la 6 ore după administrare, o medie±DS a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a lopinavir de 14,8±3,5 μg/ml. Media valorilor minime a concentrației la starea de echilibru înainte de doza administrată dimineața a fost de 5,5±5,4 μg/ml. ASC a lopinavir în timpul intervalului de 12 ore între doze a fost în medie 206,5±89,7 μg•h /ml.

Comparativ cu tratamentul de două ori pe zi, tratamentul o dată pe zi se asociază cu scăderea valorilor C_{min}/C_{max} cu aproximativ 50%.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Există date limitate de farmacocinetică la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. La un total de 53 copii a fost studiată farmacocinetica dozelor de Kaletra 100/25 mg comprimate de două ori pe zi, în funcție de greutate, fără utilizarea nevirapinei. ASC medie la starea de echilibru pentru lopinavir ± deviația

standard, $C_{\max}$ și C_{12} au fost $112,5 \pm 37,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $12,4 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ și respectiv $5,71 \pm 2,99 \mu\text{g/ml}$. Dozele în funcție de greutate de două ori pe zi fără nevirapină au determinat concentrații plasmatice de lopinavir asemănătoare cu cele obținute la pacienții adulți cu un regim de 400/100 mg de două ori pe zi fără nevirapină.

Sex, rasă și vârstă

Farmacocinetica Kaletra nu a fost studiată la vârstnici. La pacienții adulți nu s-a observat nici o diferență farmacocinetică legată de vârstă sau de sex. Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice în funcție de rasă.

Sarcina și postpartum

Într-un studiu deschis privind farmacocinetica, 12 gravide infectate cu HIV care aveau mai puțin de 20 săptămâni de sarcină care primeau tratament antiretroviral combinat au primit inițial lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (două comprimate a câte 200 mg/50 mg) de două ori pe zi până la vârsta gestațională de 30 săptămâni. La vârsta gestațională de 30 săptămâni, doza a fost crescută la 500/125 mg (două comprimate a câte 200 mg/50 mg și un comprimat a 100 mg/25 mg) de două ori pe zi până ce gravidele aveau 2 săptămâni postpartum. Concentrațiile plasmatice ale lopinavir au fost măsurate în patru perioade a câte 12 ore în al doilea trimestru (20-24 săptămâni de sarcină), al treilea trimestru, înainte de creșterea dozei (30 de săptămâni de sarcină), al treilea trimestru după creșterea dozei (32 săptămâni de sarcină) și la 8 săptămâni postpartum. Creșterea dozei nu a dus la o creștere semnificativă a concentrației de lopinavir în plasmă.

Într-un alt studiu deschis privind farmacocinetica, 19 gravide infectate cu HIV au primit în timpul sarcinii lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi ca parte a tratamentului antiretroviral combinat în timpul sarcinii înainte de concepție. Pentru analiza farmacocinetică a nivelurilor totale și a nivelurilor libere ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, au fost colectate o serie de probe de sânge înainte de administrare și la intervale de timp pe parcursul a 12 de ore în trimestrul 2 și trimestrul 3, la naștere și 4-6 săptămâni postpartum (la femeile care au continuat tratamentul după ce au născut).

Datele farmacocinetice la femeile gravide infectate cu HIV-1 care au utilizat lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi, sunt prezentate în tabelul 6 (vezi pct. 4.2).

Tabel 6

Media (CV%) parametrilor farmacocinetici la starea de echilibru pentru lopinavir la gravide infectate cu HIV			
Parametru farmacocinetic	Trimestrul 2 n = 17*	Trimestrul 3 n = 23	Postpartum n = 17**
ASC ₀₋₁₂ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	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)
$C_{\text{predoză}}$ $\mu\text{g/ml}$	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 pentru $C_{\max}$			
** n = 16 pentru $C_{\text{predoză}}$			

Insuficiență renală

Farmacocinetica Kaletra nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, deoarece clearance-ul renal al lopinavirului este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală nu se anticipează o scădere a clearance-ului total.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici în starea de echilibru pentru lopinavir la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată comparativ cu pacienții infectați cu HIV cu funcție hepatică normală în condițiile administrării de doze multiple de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi. S-a observat o creștere limitată a concentrației lopinavirului total cu aproximativ 30%, fără relevanță clinică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate după doze repetate efectuate la rozătoare și câine au identificat organe țintă majore cum sunt ficatul, rinichiul, tiroida, splina și hematiile circulante. Modificările hepatice au indicat inflamație celulară cu degenerare focală. În timp ce expunerea care determină aceste modificări era comparabilă sau sub expunerea clinică la om, dozele la animale au fost de peste 6 ori mai mari decât doza recomandată clinic. La șoarece a fost evidențiată o degenerare tubulară renală ușoară la o expunere de cel puțin două ori mai mare decât cea realizată terapeutic la om; rinichiul nu a fost afectat la șobolan și câine. La șobolan scăderea tiroxinei plasmatică a determinat o creștere a eliberării TSH rezultând hipertrofie celulară foliculară la nivelul glandei tiroide. Aceste modificări au fost reversibile după întreruperea administrării substanței active și au lipsit la șoarece și câine. La șobolan, dar nu și la șoarece și câine, s-au observat anizocitoză Coombs negativă și poikilocitoză. La șobolan, dar nu și la alte specii, s-a produs mărirea splinei cu histiocitoză. Colesterolul plasmatic a fost crescut la rozătoare, dar nu la câine, trigliceridele au fost crescute numai la șoarece.

În timpul studiilor *in vitro*, canalele de potasiu cardiace (HERG) au fost inhibitate cu 30% la cea mai mare concentrație de lopinavir/ritonavir testată, corespunzător unei expuneri la lopinavir totale de 7 ori și de 15 ori concentrațiile plasmatică libere realizate la om în cazul dozei maxime terapeutice recomandate. În contrast, concentrații plasmatică similare de lopinavir/ritonavir nu au determinat întârziere în repolarizarea fibrelor cardiace Purkinje canine. O concentrație mai mică a lopinavir/ritonavir nu produce un blocaj semnificativ al canalelor de potasiu (HERG). Studiile privind distribuția tisulară la șobolan, nu au evidențiat o retenție cardiacă semnificativă a substanței active; ASC la 72 ore la nivelul inimii a fost de aproximativ 50% din ASC plasmatică. Prin urmare, se anticipează ca valorile concentrațiilor de lopinavir la nivelul cordului să nu fie semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmatică.

La câine, s-au observat pe electrocardiogramă unde U proeminente, asociate cu un interval PR prelungit și bradicardie. S-a presupus că aceste efecte au fost determinate de tulburările electrolitice.

Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor date preclinice, cu toate acestea nu trebuie excluse potențialele efecte cardiace ale acestui medicament la om (vezi pct. 4.4 și 4.8).

La șobolan, la doze maternă toxice, s-au observat embriofetotoxicitatea (pierderea sarcinii, viabilitate redusă a fătului, scăderea greutatea fătului, frecvența crescută a malformațiilor scheletice) și toxicitatea în dezvoltarea postnatală (scăderea ratei de supraviețuire a puilor). Expunerea sistemică la lopinavir/ritonavir la doze toxice maternă și la doze toxice asupra dezvoltării a fost mai mică decât expunerea terapeutică la om.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung cu lopinavir/ritonavir la șoarece au dovedit un potențial non-genotoxic, mitogen de inducere a tumorilor hepatice, în general considerat a avea o relevanță mică la om.

Studiile de carcinogenitate la șobolan nu au evidențiat efecte tumorigene. Lopinavir/ritonavirul nu s-a dovedit a avea efect mutagen sau clastogen într-o baterie de teste *in vitro* și *in vivo* care au inclus testul mutației reversibile bacteriene Ames, testul limfomului la șoarece, testul micronucleilor la șoarece și testele defectelor cromozomiale pe limfocite umane.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Copovidonă

Laurat de sorbitan

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearil fumarat de sodiu

Film:

Polivinil alcool

Dioxid de titan

Talc

Macrogol 3350 (Propilenglicol 3350)

Oxid roșu de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate, închise cu capace din propilenă. Flacon care conține 60 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DETINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/172/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 martie 2001

Data ultimei reînnoiri a reautorizării: 20 martie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Kaletra soluție orală

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

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

Kaletra 200 mg/50 mg comprimate filmate și Kaletra 100 mg/25 mg comprimate filmate:

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

Kaletra 200 mg/50 mg comprimate filmate:

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervenții de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu /risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Soluție orală - Cutie care conține 300 ml soluție orală (5 flacoane x 60 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaletra (80 mg+20 mg)/ml soluție orală
(lopinavir+ritonavir)
Pentru adulți, adolescenți și copii cu greutatea mai mare de 15 kg.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține: lopinavir 80 mg și ritonavir 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Include: alcool etilic, sirop de porumb cu conținut mare de fructoză, propilenglicol, glicerol, ulei de ricin polioxilat 40 hidrogenat, potasiu (acesulfam de potasiu).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

300 ml soluție orală (5 flacoane x 60 ml) cu cinci seringi de 5 ml pentru dozare orală.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Pentru volume mai mari de 2 ml.
A se utiliza siringa de 5 ml pentru dozare orală pentru prepararea unei doze.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/172/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Soluție orală - Cutie care conține 120 ml soluție orală (2 flacoane x 60 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaletra (80 mg+20 mg)/ml soluție orală

(lopinavir+ritonavir)

Pentru copii cu vârsta de 2 săptămâni sau mai mari și cu greutatea de până la 15 kg

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține: lopinavir 80 mg și ritonavir 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Include: alcool etilic, sirop de porumb cu conținut mare de fructoză, propilenglicol, glicerol, ulei de ricin polioxilat 40 hidrogenat, potasiu (sub formă de acesulfam de potasiu).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 ml soluție orală (2 flacoane x 60 ml) cu două seringi de 2 ml pentru dozare orală.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Pentru volume de până la 2 ml.

A se utiliza seringă de 2 ml pentru dozare orală pentru prepararea unei doze.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/172/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Soluția orală - Etichetă de flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kaletra (80 mg+20 mg)/ml soluție orală
(lopinavir+ ritonavir)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține lopinavir 80 mg și ritonavir 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Include: alcool etilic (42% v/v, vezi prospect), sirop de porumb cu conținut mare de fructoză, propilenglicol, glicerol, ulei de ricin polioxilat 40 hidrogenat, potasiu (acesulfam de potasiu).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Este important să deschideți aici
Asigurați-vă că aveți seringă corespunzătoare pentru doză.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

În timpul utilizării: Dacă nu se păstrează la frigider, a se păstra la temperaturi sub 25°C; medicamentul rămas neutilizat se aruncă după 42 zile (6 săptămâni). Se recomandă notarea pe cutie a datei scoaterii din frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (logo)

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Comprimate 200 mg/50 mg - Cutie cu 1 flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kaletra 200 mg/50 mg comprimate filmate
lopinavir/ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lopinavir 200 mg în combinație cu ritonavir 50 mg ca potențator farmacocinetic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/172/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kaletra 200 mg/50 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Comprimate 200 mg/50 mg – Cutie ambalaj multiplu care conține 360 comprimate filmate (3 flacoane a câte 120 comprimate filmate) – inclusiv chenarul albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaletra 200 mg/50 mg comprimate filmate
lopinavir/ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lopinavir 200 mg în combinație cu ritonavir 50 mg ca potențator farmacocinetic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 360 comprimate filmate (3 flacoane a câte 120 comprimate filmate)
Ambalaj pentru 3 luni de tratament

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/172/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kaletra 200 mg/50 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Comprimate 200 mg/50 mg – Etichetă flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaletra 200 mg/50 mg comprimate filmate
lopinavir/ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lopinavir 200 mg în combinație cu ritonavir 50 mg ca potențator farmacocinetic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Comprimate 100 mg/25 mg - cutie cu 1 flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kaletra 100 mg/25 mg comprimate filmate
lopinavir/ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lopinavir 100 mg în combinație cu ritonavir 25 mg ca potențator farmacocinetic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/172/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kaletra 100 mg/25 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Comprimate 100 mg/25 mg - flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kaletra 100 mg/25 mg comprimate filmate
lopinavir/ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lopinavir 100 mg în combinație cu ritonavir 25 mg ca potențator farmacocinetic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/172/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml soluție orală (lopinavir + ritonavir)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kaletra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Kaletra
3. Cum să luați Kaletra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kaletra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kaletra și pentru ce se utilizează

- Medicul dumneavoastră v-a prescris Kaletra pentru a vă ajuta în controlul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV). Kaletra realizează acest lucru prin încetinirea extinderii infecției în organismul dumneavoastră.
- Kaletra nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA.
- Kaletra este folosit de copii cu vârsta de 14 zile și peste, adolescenți și adulți infectați cu HIV, virusul care provoacă SIDA.
- Kaletra conține substanțele active lopinavir și ritonavir. Kaletra este un medicament antiretroviral. Aparține unui grup de medicamente numit inhibitori de protează.
- Kaletra se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antivirale. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și va stabili care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Kaletra

Nu luați Kaletra:

- dacă sunteți alergic la lopinavir, ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente ale Kaletra (vezi pct. 6);
- dacă aveți afecțiuni severe ale ficatului.

Nu luați Kaletra concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente:

- astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul simptomelor alergice – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală);
- midazolam forma de administrare orală (se înghite), triazolam (utilizate pentru tratamentul anxietății și/sau al dificultăților la adormire);
- pimozidă (utilizat pentru tratamentul schizofreniei);

- quetiapină (utilizat pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și tulburării majore depresive);
- lurasidonă (utilizat pentru tratamentul depresiei);
- ranolazină (utilizat pentru tratamentul durerii cronice în piept [angina pectorală]);
- cisapridă (utilizat pentru tratamentul anumitor tulburări la nivelul stomacului);
- ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină (utilizate în tratamentul durerilor de cap);
- amiodaronă, dronedaronă (utilizate în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac);
- lovastatină, simvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge);
- lomitapidă (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge);
- alfuzosin (utilizat la bărbați pentru tratamentul simptomelor determinate de creșterea volumului prostatei (hiperplazie benignă de prostată (HBP)));
- acid fusidic (utilizat pentru tratamentul infecțiilor pielii determinate de *Staphylococc*, cum sunt impetigo și dermatita infectată). Acidul fusidic utilizat în tratamentul de lungă durată al infecțiilor oaselor și articulațiilor trebuie să fie utilizat sub supravegherea medicului (vezi pct. **Kaletra împreună cu alte medicamente**);
- colchicină (medicament pentru tratamentul gutei) – dacă aveți probleme ale rinichilor și/sau ale ficatului (vezi pct. **Kaletra împreună cu alte medicamente**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizate pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
- neratinib (utilizat pentru tratamentul cancerului de sân);
- avanafil sau vardenafil (utilizat pentru tratamentul disfuncțiilor erectile);
- sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară). În cazul în care sildenafil este utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecție, acesta poate fi luat numai cu acordul medicului (vezi punctul **Kaletra împreună cu alte medicamente**);
- preparate care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Pentru informații privind alte medicamente care necesită grijă deosebită, **citiți lista medicamentelor de mai jos de la punctul ‘Kaletra împreună cu alte medicamente’.**

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente întrebați medicul dumneavoastră dacă este necesară fie schimbarea tratamentului pe care îl luați pentru celelalte afecțiuni, fie schimbarea tratamentului antiretroviral.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Kaletra, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Informații importante

- Persoanele tratate cu Kaletra pot să dezvolte în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și SIDA. De aceea, este important să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Kaletra.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți/ați avut sau copilul dumneavoastră are/a avut

- **Hemofilie** de tip A și B deoarece Kaletra poate crește riscul de sângerare.
- **Diabet zaharat**, deoarece s-a raportat creșterea zahărului în sânge la pacienții tratați cu Kaletra.
- **Istoric de afecțiuni ale ficatului**, deoarece pacienții cu istoric de boli ale ficatului, inclusiv hepatită B sau C, au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial fatale.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are

- Greață, vărsături, dureri abdominale, dificultăți la respirație și slăbiciune severă a musculaturii picioarelor și brațelor deoarece aceste simptome indică creșterea valorilor acidului lactic în sânge.
- Sete, urinare frecventă, vedere încețoșată sau scădere în greutate deoarece acestea pot indica creșterea valorilor zahărului în sânge.
- Greață, vărsături, dureri abdominale precum și creșterea trigliceridelor (grăsimi în sânge) sunt considerate factori de risc pentru pancreatită (inflamația pancreasului) și aceste simptome pot sugera această boală.
- La unii pacienți cu infecție HIV avansată și cu istoric de infecții oportuniste, pot să apară semne și simptome de inflamație ale unei infecții anterioare la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt cauzate de îmbunătățirea răspunsului imunitar al organismului, ajutând organismul să lupte împotriva infecțiilor care au fost prezente fără simptome vizibile.
- După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în afară de infecțiile oportuniste, pot să apară de asemenea boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al corpului). Tulburări autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră pentru ca acesta să vă stabilească tratamentul necesar.
- **Rigiditate articulară, dureri permanente și durere** (în special ale șoldului, genunchiului și umărului) și dificultăți în mișcare deoarece unii pacienți care utilizează aceste medicamente pot dezvolta o boală a oaselor numită osteonecroză (distruge țesutul osos cauzată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral asociat, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă (reducerea funcției sistemului imun), indice mare al masei corporale, printre altele, pot fi câțiva dintre numeroșii factori de risc de apariție a acestei afecțiuni.
- **Dureri musculare**, sensibilitate sau slăbiciune, în special în asociere cu utilizarea acestor medicamente. În cazuri rare aceste tulburări musculare pot fi grave.
- Simptome de amețală, stare de confuzie, leșin sau senzație de bătăi cardiace anormale. Kaletra poate cauza modificări ale ritmului și a activității electrice ale inimii dumneavoastră. Aceste modificări pot fi observate pe ECG (electrocardiogramă).

Kaletra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente.

- antibiotice (de exemplu rifabutină, rifampicină, claritromicină);
- medicamente împotriva cancerului (de exemplu abemaciclib, afatinib, apalutamidă, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei precum dasatinib și nilotinib, de asemenea vincristină și vinblastină);
- anticoagulante (de exemplu dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban și warfarină);
- antidepresive (de exemplu trazodonă, bupropionă);
- medicamente antiepileptice (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, lamotrigină și valproat);
- antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicament pentru tratamentul gutei (de exemplu colchicină). Nu trebuie să luați Kaletra împreună cu colchicina dacă aveți probleme cu rinichii și/sau cu ficatul (vezi și '**Nu luați Kaletra**' de mai sus);
- medicament pentru tratamentul tuberculozei (bedaquilină, delamanid);
- medicamente antivirale utilizate în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (de exemplu glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicamente pentru tratamentul tulburărilor de erecție (de exemplu sildenafil și tadalafil);

- acid fusidic utilizat pentru tratamentul de lungă durată al infecțiilor oaselor și articulațiilor (de exemplu osteomielită);
- medicamente pentru inimă incluzând:
 - digoxină
 - blocante ale canalelor de calciu (de exemplu felodipină, nifedipină, nicardipină);
 - medicamente utilizate pentru corectarea tulburărilor de ritm cardiac (de exemplu bepridil, lidocaină cu administrare sistemică, chinidină);
- antagoniști CCR5 HIV (de exemplu maraviroc);
- inhibitori de integrază HIV-1 (de exemplu raltegravir);
- medicamente utilizate pentru tratarea numărului mic de trombocite (de exemplu, fostamatinib);
- levotiroxină (utilizat pentru tratamentul problemelor tiroidei);
- medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină, rosuvastatină sau simvastatină);
- medicamente utilizate pentru tratamentul astmului bronșic și al altor afecțiuni ale plămânilor cum este boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (de exemplu salmeterol);
- medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (de exemplu bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicamente care afectează sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus);
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat (de exemplu bupropionă);
- medicamente pentru calmarea durerii (de exemplu fentanil);
- medicamente asemănătoare morfinei (de exemplu metadonă);
- contraceptive orale sau utilizarea contraceptivelor sub formă de pasture pentru a preveni sarcina (vezi punctul de mai jos intitulat **Contraceptive**);
- inhibitori de protează (de exemplu fosamprenavir, ritonavir, tipranavir);
- sedative (de exemplu midazolam administrat prin injectare);
- corticosteroizi (de exemplu budesonid, dexametazonă, propionat de fluticazonă, etinilestradiol, triamcinolon);
- medicamente care determină o reacție cu alcoolul etilic (de exemplu disulfiram).

Pentru informații privind medicamentele pe care nu trebuie să le luați concomitent cu Kaletra, **citiți lista medicamentelor de mai sus ‘Nu luați Kaletra concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente’.**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente pentru tulburări de erecție (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Nu luați Kaletra** dacă utilizați în prezent avanafil sau vardenafil.
- Nu trebuie să luați Kaletra concomitent cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (vezi, de asemenea, punctul **Nu luați Kaletra** de mai sus).
- Dacă luați sildenafil sau tadalafil concomitent cu Kaletra, puteți prezenta risc de reacții adverse cum sunt tensiune arterială mică, leșin, tulburări de vedere și erecție prelungită cu durată de peste 4 ore. Dacă erecția durează mai mult de 4 ore, trebuie să primiți **imediat** îngrijiri medicale pentru a evita lezarea definitivă a penisului. Medicul dumneavoastră poate să vă explice aceste simptome.

Contraceptive

- Dacă luați un contraceptiv oral sau utilizați un pasture contraceptiv pentru prevenirea sarcinii, trebuie să utilizați o metodă de contracepție suplimentară sau diferită (de exemplu prezervativul), deoarece Kaletra poate să reducă eficacitatea contraceptivelor orale și a celor sub formă de pasture.

Sarcina și alăptarea

- Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă intenționați să aveți un copil, sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.
- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte să luați acest medicament deoarece acesta conține propilenglicol și alcool etilic.
- Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu alăpteze deoarece există posibilitatea ca sugarul să se infecteze cu HIV prin laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost studiate în mod specific efectele posibile ale Kaletra asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă apare orice reacție adversă (de exemplu greață) care vă afectează capacitatea de a efectua aceste activități în siguranță. Dacă este cazul, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Kaletra conține alcool etilic 42% v/v. Cantitatea de alcool etilic din acest medicament poate să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje și poate să vă afecteze judecata și timpul de reacție.

Informații importante cu privire la unele componente ale Kaletra

Kaletra conține alcool etilic 42% v/v și propilen glicol 15%w/v. Fiecare 1 ml de Kaletra soluție orală conține 356,3 mg de alcool etilic și 152,7 mg de propilenglicol. Alcoolul etilic și propilenglicolul sunt potențial dăunători pentru cei cu boli de ficat, boli de rinichi, alcoolism, epilepsie, traumatisme cerebrale sau boli cerebrale, ca și pentru gravide și copii. Pot modifica sau crește efectul altor medicamente.

Concentrația de alcool etilic în sângele dumneavoastră estimată la doza (dozele) recomandată/e pentru un adult este de aproximativ 0,002 – 0,01 g/dl. Aceasta este similară cu cea întâlnită la un adult care a băut 4-22 ml de bere sau 1-4 ml de vin.

Alte medicamente pot să conțină de asemenea alcool etilic și alcoolul etilic poate fi prezent în alimente și băuturi. Efectele sumate pot să ducă la creșterea concentrației alcoolului etilic în sânge și astfel să crească reacțiile adverse ale alcoolului etilic.

Acest medicament conține până la 0,8 g fructoză pe doză, atunci când se administrează în dozele recomandate. Nu se recomandă în intoleranța ereditară la fructoză. Datorită posibilității ca intoleranța la fructoză să nu fie cunoscută, acest medicament trebuie administrat la copii și sugari după discuția cu un medic.

Kaletra conține glicerol, care este dăunător în doze mari. Poate determina dureri de cap, tulburări digestive și diaree.

Kaletra conține ulei de ricin polioxil 40 hidrogenat. Acesta poate determina la doze mari greață, vărsături, colici și diaree severă. Nu trebuie administrat în caz de obstrucție intestinală.

Kaletra conține acesulfam de potasiu, care poate fi dăunător pacienților care urmează o dietă cu restricție de potasiu. Creșterea potasiului în sânge poate determina tulburări digestive și diaree.

Kaletra conține zaharină sodică, clorură de sodiu și citrat de sodiu, care pot fi dăunătoare pacienților care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Kaletra conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 1 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Kaletra

Kaletra se recomandă pentru utilizarea la adulți și copii cu vârsta de 14 zile și peste infectați cu HIV. Aveți grijă la doza pentru copii. Doza pentru copiii cu greutatea sub 40 kg trebuie să fie mai mică de 5 ml de două ori pe zi.

În cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți înghiți comprimate, Kaletra este disponibil de asemenea sub formă de comprimate filmate care conțin 200 mg lopinavir și 50 mg ritonavir și de comprimate filmate care conțin 100 mg lopinavir și 25 mg ritonavir.

Întotdeauna luați acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur cum trebuie să luați medicamentul dumneavoastră.

Cât și când trebuie să luați Kaletra?

Pentru copiii cu vârsta de 14 zile și mai mari și cu greutatea de până la 15 kg

- Medicul dumneavoastră stabilește doza exactă în funcție de înălțimea și greutatea copilului.
- Este important ca toate dozele de Kaletra soluție orală să fie luate împreună cu alimentele.
- Utilizați seringă de **2 ml** pentru administrare orală disponibilă pentru a măsura doza.

Pentru copiii cu greutatea mai mare de 15 kg

- Medicul dumneavoastră stabilește doza exactă în funcție de înălțimea și greutatea copilului.
- Este important ca toate dozele de Kaletra soluție orală să fie luate împreună cu alimentele.
- Utilizați seringă de **5 ml** pentru administrare orală disponibilă pentru a măsura doza.

Utilizarea la adulți

- Doza uzuală pentru adult este de 5 ml soluție orală de două ori pe zi, adică la intervale de 12 ore, în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Medicul dumneavoastră vă va spune care este doza de Kaletra care trebuie administrată.
- Este important ca toate dozele de Kaletra soluție orală să fie luate împreună cu alimentele.
- Utilizați seringă de **5 ml** pentru administrare orală disponibilă pentru a măsura doza.

Cum se măsoară doza corectă?

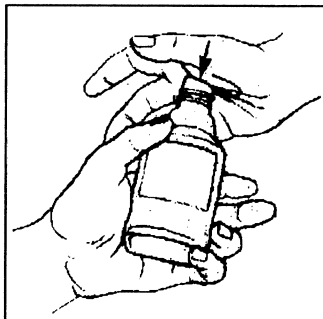
- Dacă doza este de până la 2 ml – utilizați seringă pentru administrare orală de **2 ml** pentru a prepara doza.
- Dacă doza este între 2 ml și 5 ml - utilizați seringă pentru administrare orală de **5 ml** pentru a prepara doza.

Verificați cu farmacistul că aveți seringă cu dimensiunea corectă. Dacă nu sunteți sigur cum să utilizați seringă pentru administrare orală, întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta. Ei vă vor spune cum să folosiți corect seringă.

Înainte de prima utilizare a seringii dozatoare, spălați pistonul și seringă cu apă caldă și lichid de spălare. Clătiți cu apă curată și lăsați să se usuce la aer.

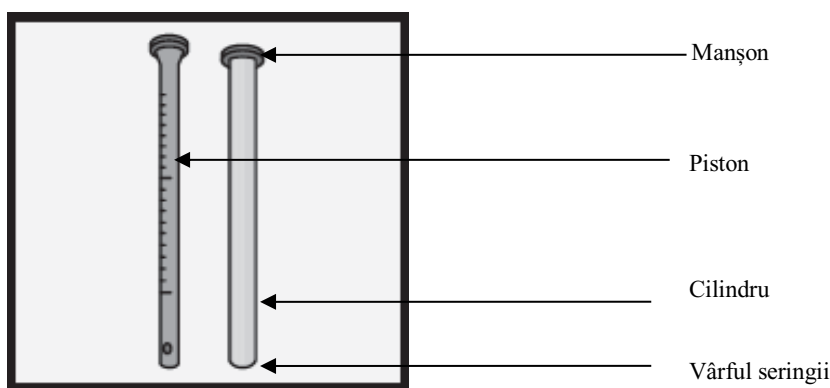
Nu agitați flaconul – acest lucru este necesar deoarece se pot forma bule de aer care vor influența cât de corect puteți să măsurați doza.

Deschideți capacul prin apăsarea lui cu palma și răsucirea în sens opus acelor de ceasornic, sau în direcția săgeții de pe partea de sus a capacului. Discutați cu farmacistul dacă aveți dificultăți în deschiderea flaconului.

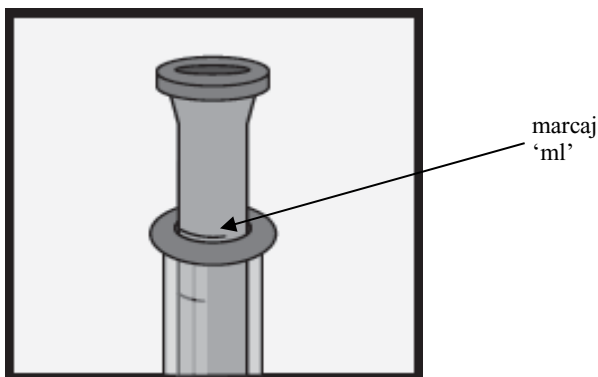


Utilizarea seringii pentru dozare orală de 2 ml pentru doze de până la 2 ml

Seringa are două părți principale, un ‘piston’ și un ‘cilindru’. În această poză, pistonul a fost scos, astfel puteți vedea clar fiecare parte.



1. Împingeți pistonul în cilindru până la capăt.
2. Puneți vârful seringii în lichid.
3. Trageți pistonul până când pe piston se vede cantitatea corectă a dozei. Puteți vedea marcajul ‘ml’ aliniat la partea superioară a manșonului cilindrului.

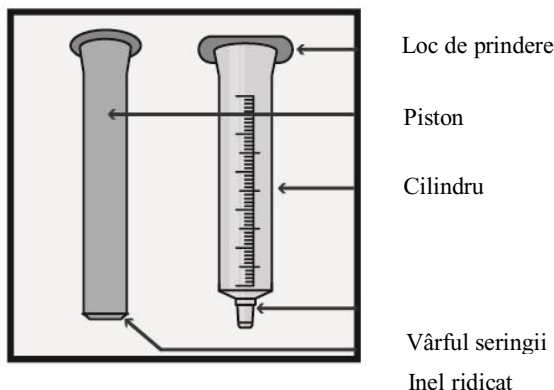


4. Întoarceți seringă astfel încât vârful să fie îndreptat în sus, atingeți ușor seringă și împingeți pistonul pentru a îndepărta bulele de aer.
5. După ce ați îndepărtat bulele de aer, uitați-vă la marcajul pentru doză.
 - Dacă marcajul ‘ml’ de pe manșon arată mai mult decât doza prescrisă, împingeți pistonul până la doza prescrisă.
 - Dacă marcajul ‘ml’ de pe manșon arată mai puțin decât doza prescrisă, trageți mai multă soluție până la doza prescrisă.
6. Puneți seringă pentru dozare în gura copilului dumneavoastră spre obraz și împingeți ușor pistonul în jos pentru a elibera medicamentul.

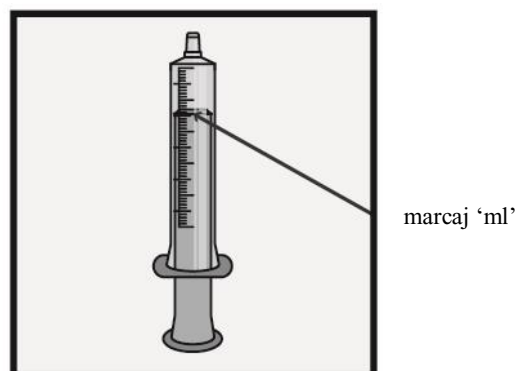
Înlocuiți capacul flaconului după fiecare doză.

Utilizarea seringii pentru dozare orală de 5 ml pentru doze mai mari de 2 ml

Seringa are două părți principale, un 'piston' și un 'cilindru'. În această poză, pistonul a fost scos, astfel puteți vedea clar fiecare parte.



1. Împingeți pistonul în cilindru până la capăt.
2. Puneți vârful seringii în lichid.
3. Trageți pistonul până când inelul ridicat arată doza corectă în 'ml' marcată pe cilindru.
4. Întoarceți seringă astfel încât vârful să fie îndreptat în sus, atingeți ușor seringă și împingeți pistonul pentru a îndepărta bulele de aer.
5. După ce ați îndepărtat bulele de aer, uitați-vă la marcajul pentru doză.
 - Dacă marcajul în 'ml' de pe inelul ridicat arată mai mult decât doza prescrisă, împingeți pistonul până la doza prescrisă.
 - Dacă marcajul în 'ml' de pe inelul ridicat arată mai puțin decât doza prescrisă, trageți mai multă soluție până la doza prescrisă.
6. Puneți seringă pentru dozare în gura copilului dumneavoastră spre obraz și împingeți ușor pistonul în jos pentru a elibera medicamentul.



Înlocuiți capacul flaconului după fiecare doză.

După fiecare doză de Kaletra, separați pistonul de seringă. Spălați pistonul și seringă cu detergent și apă caldă cât se poate de repede; le puteți scufunda pe ambele în apă cu săpun timp de 15 minute. Clătiți seringă și pistonul cu apă curată. Puneți pistonul în seringă, apoi trageți și evacuați apa de câteva ori pentru a o clăti. Lăsați seringă să se usuce complet înainte de a o refolosi pentru dozare.

Nu utilizați seringă pentru dozare disponibilă cu Kaletra soluție orală pentru administrarea altui medicament pe care dumneavoastră îl luați sau copilul dumneavoastră îl ia.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Kaletra decât trebuie

- Dacă v-ați dat seama că ați luat mai mult decât trebuie Kaletra, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă nu puteți lua legătura cu medicul dumneavoastră, adresați-vă unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Kaletra

- Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 6 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
- Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 6 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră încetați să utilizați Kaletra

- Nu întrerupeți tratamentul și nu modificați doza zilnică de Kaletra fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Kaletra trebuie administrat întotdeauna de două ori pe zi, în fiecare zi pentru a permite controlul infecției cu HIV, indiferent de cât de bine vă simțiți.
- Luând Kaletra, așa cum vi s-a recomandat, se asigură cea mai bună șansă de a întârzia dezvoltarea rezistenței la medicament.
- În cazul în care o reacție adversă vă împiedică să luați Kaletra așa cum v-a fost recomandat, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Trebuie să aveți întotdeauna Kaletra la îndemână, pentru a nu rămâne fără medicament. În timpul călătoriilor sau când aveți nevoie de spitalizare, asigurați-vă că aveți suficient Kaletra, cel puțin până când puteți procura din nou medicamentul.
- Continuați să luați medicamentul până când medicul dumneavoastră vă recomandă altfel.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Kaletra poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Poate fi dificil să deosebiți reacțiile adverse provocate de Kaletra de cele ale altor medicamente luate concomitent sau de cele determinate de complicații ale infecției cu HIV.

În timpul tratamentului infecției cu HIV pot să crească greutatea și valorile grăsimilor și ale glucozei în sânge. Acest lucru, într-o anumită măsură, este legat de restabilirea stării de sănătate și a stilului de viață și uneori, creșterea valorilor grăsimilor din sânge este legată de medicamentele pentru HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua în legătură cu aceste modificări.

Următoarele reacții adverse au fost raportate de către pacienții care au luat acest medicament.

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră despre aceste simptome sau oricare altele. Dacă simptomele persistă sau se agravează, solicitați asistență medicală.

Foarte frecvente: pot să afecteze mai mult de 1 persoană din 10

- diaree;
- greață;
- infecții ale căilor respiratorii superioare.

Frecvente: pot să afecteze până la 1 persoană din 10

- inflamație a pancreasului;
- vărsături, mărire a abdomenului, durere în partea inferioară și superioară a abdomenului, eliminare de gaze, indigestie, scădere a poftei de mâncare, reflux din stomac în esofag care poate provoca durere;
 - **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți greață, vărsați sau aveți dureri abdominale deoarece acestea pot fi sugestive pentru apariția pancreatitei (inflamație a pancreasului).
- umflare sau inflamație a stomacului, intestinului subțire și a colonului;

- creștere a concentrațiilor colesterolului în sânge, creștere a concentrațiilor trigliceridelor (un tip de grăsime) în sânge, tensiune arterială crescută;
- scădere a capacității organismului de a controla concentrația zahărului în sânge, inclusiv diabet zaharat, scădere în greutate;
- număr scăzut de globule roșii în sânge, număr scăzut de globule albe în sânge, celule care sunt utilizate de obicei în lupta împotriva infecțiilor;
- erupție trecătoare pe piele, eczemă, acumulări de cruste cutanate grase;
- amețeli, anxietate, dificultăți la adormire;
- senzație de oboseală, slăbiciune și lipsa energiei, durere de cap, inclusiv migrenă;
- hemoroizi;
- inflamație a ficatului, inclusiv creștere a enzimelor hepatice;
- reacții alergice incluzând urticarie și inflamație a gurii;
- infecții ale căilor respiratorii inferioare;
- mărirea ganglionilor limfatici;
- impotență, sângerare menstruală abundentă sau prelungită sau lipsa menstruației;
- tulburări ale mușchilor cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare, durere articulară, durere musculară și de spate;
- leziuni ale nervilor din sistemului nervos periferic;
- transpirații nocturne, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele inclusiv pustule pe piele, infecții ale pielii, inflamații ale porilor pielii sau părului, acumulare de lichide în celule sau țesuturi.

Mai puțin frecvente: pot să afecteze până la 1 persoană din 100

- vise anormale;
- pierdere sau modificare a simțului gustului;
- căderea părului;
- o modificare pe electrocardiograma (ECG) dumneavoastră numită bloc atrioventricular;
- formare de plăci la nivelul peretelui interior al arterelor care pot să determine infarct miocardic sau accident vascular cerebral;
- inflamație a vaselor de sânge și a capilarelor;
- inflamație a căilor biliare;
- tremurături necontrolate ale corpului;
- constipație;
- inflamația venelor profunde asociată unui cheag de sânge;
- uscăciune a gurii;
- incapacitatea de a vă controla intestinele;
- inflamație a primei porțiuni a intestinului subțire imediat după stomac, leziuni sau ulcer la nivelul tractului digestiv, sângerări din tractul intestinal sau rect;
- prezența de globule roșii în urină;
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor (icter);
- depozite de grăsime în ficat, ficat mărit;
- lipsa funcționării testiculelor;
- debutul unor simptome determinate de o infecție inaparentă în organismul dumneavoastră (reconstrucție a imunității);
- creștere a poftei de mâncare;
- valori anormal de crescute ale bilirubinei (un pigment produs prin distrugerea globulelor roșii din sânge) în sânge;
- scădere a dorinței sexuale;
- inflamație a rinichilor;
- distrugerea țesutului osos cauzată de aportul scăzut de sânge la nivelul zonei;
- leziuni sau ulceratii la nivelul cavității bucale, inflamație a stomacului și intestinelor;
- insuficiență renală;
- distrugere a fibrelor musculare rezultând eliberarea componentelor fibrelor musculare (mioglobină) în fluxul sanguin;
- zgomote în ureche sau în ambele urechi, cum sunt zumzet, țuit sau șuierătură;

- tremurături;
- închidere incompletă a unei valve (valva tricuspidă a inimii);
- vertij (senzație de învârtire);
- tulburări la nivelul ochiului, tulburări de vedere;
- creștere în greutate.

Rare: pot să afecteze până la 1 persoană din 1 000

- erupții și pustule severe sau care pun viața în pericol pe piele (sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf).

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- pietre la rinichi.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kaletra

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Kaletra după data de expirare înscrisă pe cutie.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este decolorată sau conține particule.

Cum trebuie să păstrez Kaletra și cât timp?

- A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
- În timpul utilizării: dacă nu păstrați la frigider, țineți flaconul la temperaturi sub 25°C; aruncați medicamentul pe care nu l-ați folosit timp de 42 zile (6 săptămâni). Se recomandă notarea pe cutie a datei scoaterii din frigider.
- Este important să păstrați Kaletra în flaconul în care l-ați primit și înlocuiți capacul flaconului după fiecare doză. Nu transferați în alt recipient.

Cum trebuie să elimin Kaletra neutilizat?

Nu aruncați nici un medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kaletra

Substanțele active sunt lopinavir și ritonavir.

Fiecare mililitru de Kaletra soluție orală conține 80 mg lopinavir și 20 mg ritonavir.

Celelalte componente sunt:

Alcool etilic, sirop de porumb cu conținut crescut de fructoză, propilenglicol, apă purificată, glicerol, povidonă, aromă Magnasweet-110 (combinație de glicirizinat monoamonium și glicerol), aromă de

vanilie (conținând acid p-hidroxibenzoic, p-hidroxibenzaldehid, acid vanilic, vanilină, heliotropină, etil vanilină), ulei de ricin polioxilat 40 hidrogenat, aromă artificială Cotton Candy (conținând etil maltol, etil vanilină, acetoin, dihidrocumarin, propilen glicol), acesulfam de potasiu, zaharină sodică, clorură de sodiu, ulei de mentă, citrat de sodiu, acid citric, levomentol.

Cum arată Kaletra și conținutul ambalajului

Kaletra soluție orală este ambalată în flacoane multidoză, de culoarea chihlimbarului, a 60 ml. Fiecare mililitru Kaletra conține 80 mg lopinavir și 20 mg ritonavir.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj:

- 120 ml (2 flacoane x 60 ml). Ambalajul cu 2 flacoane conține de asemenea două seringi de 2 ml cu gradații de 0,1 ml.
Pentru volume de până la 2 ml. Pentru volume mai mari este disponibil un ambalaj alternativ.
- 300 ml (5 flacoane x 60 ml). Ambalajul cu 5 flacoane conține de asemenea cinci seringi de 5 ml cu gradații de 0,1 ml.
Pentru volume mai mari de 2 ml. Pentru volume mai mici este disponibil un ambalaj alternativ.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Pentru a asculta sau a solicita o copie a acestui prospect în <Braille>, <variantă tipărită cu litere mari> sau <variantă audio>, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

Prospect: Informații pentru utilizator

Kaletra 200 mg/50 mg comprimate filmate lopinavir/ritonavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kaletra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Kaletra
3. Cum să luați Kaletra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kaletra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kaletra și pentru ce se utilizează

- Medicul dumneavoastră v-a prescris Kaletra pentru a vă ajuta în controlul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV). Kaletra realizează acest lucru prin încetinirea extinderii infecției în organismul dumneavoastră.
- Kaletra nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA.
- Kaletra este folosit de copii cu vârsta de cel puțin 2 ani, adolescenți și adulți infectați cu HIV, virusul care provoacă SIDA.
- Kaletra conține substanțele active lopinavir și ritonavir. Kaletra este un medicament antiretroviral. Aparține unui grup de medicamente numit inhibitori de protează.
- Kaletra se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antivirale. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și va stabili care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Kaletra

Nu luați Kaletra:

- dacă sunteți alergic la lopinavir, ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente ale Kaletra (vezi pct. 6);
- dacă aveți afecțiuni hepatice severe.

Nu luați Kaletra concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente:

- astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul simptomelor alergice – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală);
- midazolam forma de administrare orală (se înghite), triazolam (utilizate pentru tratamentul anxietății și/sau al dificultăților la adormire);
- pimozidă (utilizat pentru tratamentul schizofreniei);
- quetiapină (utilizat pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și tulburării majore depresive);

- lurasidonă (utilizat pentru tratamentul depresiei);
- ranolazină (utilizat pentru tratamentul durerii cronice în piept [angină pectorală]);
- cisapridă (utilizat pentru tratamentul anumitor tulburări la nivelul stomacului);
- ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină (utilizate în tratamentul durerilor de cap);
- amiodaronă, dronedaronă (utilizate în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac);
- lovastatină, simvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge);
- lomitapidă (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge);
- alfuzosin (utilizat la bărbați pentru tratamentul simptomelor determinate de creșterea volumului prostatei (hiperplazie benignă de prostată (HBP)));
- acid fusidic (utilizat pentru tratamentul infecțiilor pielii determinate de *Staphylococc*, cum sunt impetigo și dermatita infectată). Acidul fusidic utilizat în tratamentul de lungă durată al infecțiilor oaselor și articulațiilor trebuie să fie utilizat sub supravegherea medicului (vezi pct. **Kaletra împreună cu alte medicamente**);
- colchicină (medicament pentru tratamentul gutei) – dacă aveți probleme ale rinichilor și/sau ale ficatului (vezi pct. **Kaletra împreună cu alte medicamente**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizate pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
- neratinib (utilizat pentru tratamentul cancerului de sân);
- avanafil sau vardenafil (utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecție);
- sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară). În cazul în care sildenafil este utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecție, acesta poate fi luat numai cu acordul medicului (vezi punctul **Kaletra împreună cu alte medicamente**);
- preparate care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Pentru informații privind alte medicamente care necesită grijă deosebită, **citiți lista medicamentelor de mai jos de la punctul ‘Kaletra împreună cu alte medicamente’.**

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente întrebați medicul dumneavoastră dacă este necesară fie schimbarea tratamentului pe care îl luați pentru celelalte afecțiuni, fie schimbarea tratamentului antiretroviral.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Kaletra, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Informații importante

- Persoanele tratate cu Kaletra pot să dezvolte în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și SIDA. De aceea, este important să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Kaletra.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți/ați avut sau copilul dumneavoastră are/a avut

- **Hemofilie** de tip A și B deoarece Kaletra poate crește riscul de sângerare.
- **Diabet zaharat** deoarece s-a raportat creșterea zahărului în sânge la pacienții tratați cu Kaletra.
- Istoric de **afecțiuni ale ficatului** deoarece pacienții cu istoric de boli ale ficatului, inclusiv hepatită B sau C, au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial fatale.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are

- Greață, vărsături, dureri abdominale, dificultăți la respirație și slăbiciune severă a musculaturii picioarelor și brațelor deoarece aceste simptome indică creșterea valorilor acidului lactic în sânge.
- Sete, urinare frecventă, vedere încețoșată sau scădere în greutate deoarece acestea pot indica creșterea valorilor zahărului în sânge.
- Greață, vărsături, dureri abdominale precum și creșterea trigliceridelor (grăsimi în sânge) sunt considerate factori de risc pentru pancreatită (inflamația pancreasului) și aceste simptome pot sugera această boală.
- La unii pacienți cu infecție HIV avansată și cu istoric de infecții oportuniste, pot să apară semne și simptome de inflamație a unei infecții anterioare la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt cauzate de îmbunătățirea răspunsului imunitar al organismului, ajutând organismul să lupte împotriva infecțiilor care au fost prezente fără simptome vizibile.
- După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în afară de infecțiile oportuniste, pot să apară de asemenea boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al corpului). Tulburări autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră pentru ca acesta să vă stabilească tratamentul necesar.
- **Rigiditate articulară, dureri permanente și durere** (în special ale șoldului, genunchiului și umărului) și dificultăți în mișcare deoarece unii pacienți care utilizează aceste medicamente pot dezvolta o boală a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos cauzată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral asociat, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă (reducerea funcției sistemului imun), indice mare al masei corporale, printre altele, pot fi câțiva dintre numeroșii factori de risc de apariție a acestei afecțiuni.
- **Dureri musculare**, sensibilitate sau slăbiciune, în special în asociere cu utilizarea acestor medicamente. În cazuri rare aceste tulburări musculare pot fi grave.
- Simptome de amețală, stare de confuzie, leșin sau senzație de bătăi cardiace anormale. Kaletra poate cauza modificări ale ritmului și a activității electrice ale inimii dumneavoastră. Aceste modificări pot fi observate pe ECG (electrocardiogramă).

Kaletra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente.

- antibiotice (de exemplu rifabutină, rifampicină, claritromicină);
- medicamente împotriva cancerului (de exemplu abemaciclib, afatinib, apalutamidă, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei precum dasatinib și nilotinib, de asemenea vincristină și vinblastină);
- anticoagulante (de exemplu dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban și warfarină);
- antidepresive (de exemplu trazodonă, bupropionă);
- medicamente antiepileptice (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, lamotrigină și valproat);
- antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicament pentru tratamentul gutei (de exemplu colchicină). Nu trebuie să luați Kaletra împreună cu colchicina dacă aveți probleme cu rinichii și/sau cu ficatul (vezi de asemenea '**Nu luați Kaletra**' de mai sus);
- medicament pentru tratamentul tuberculozei (bedaquilină, delamanid);
- medicamente antivirale utilizate în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (de exemplu glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicamente pentru tratamentul tulburărilor de erecție (de exemplu sildenafil și tadalafil);

- acid fusidic utilizat pentru tratamentul de lungă durată al infecțiilor oaselor și articulațiilor (de exemplu osteomielită);
- medicamente pentru inimă incluzând:
 - digoxină
 - blocante ale canalelor de calciu (de exemplu felodipină, nifedipină, nicardipină);
 - medicamente utilizate pentru corectarea tulburărilor de ritm cardiac (de exemplu bepridil, lidocaină cu administrare sistemică, chinidină);
- antagoniști CCR5 HIV (de exemplu maraviroc);
- inhibitori de integrază HIV-1 (de exemplu raltegravir);
- medicamente utilizate pentru tratarea numărului mic de trombocite (de exemplu, fostamatinib);
- levotiroxină (utilizat pentru tratamentul problemelor tiroidei);
- medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină, rosuvastatină sau simvastatină);
- medicamente utilizate pentru tratamentul astmului bronșic și al altor afecțiuni ale plămânilor cum este boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (de exemplu salmeterol);
- medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (de exemplu bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicamente care afectează sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină, sirolimus, rapamicină, tacrolimus);
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat (de exemplu bupropionă);
- medicamente pentru calmarea durerii (de exemplu fentanil);
- medicamente asemănătoare morfinei (de exemplu metadonă);
- inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (de exemplu efavirenz, nevirapină);
- contraceptive orale sau utilizarea contraceptivelor sub formă de platură pentru a preveni sarcina (vezi punctul de mai jos intitulat **Contraceptive**);
- inhibitori de protează (de exemplu fosamprenavir, ritonavir, tipranavir);
- sedative (de exemplu midazolam administrat prin injectare);
- corticosteroizi (de exemplu budesonid, dexametazonă, propionat de fluticazonă, etinilestradiol, triamcinolon).

Pentru informații privind medicamentele pe care nu trebuie să le luați concomitent cu Kaletra, **citiți lista medicamentelor de mai sus ‘Nu luați Kaletra concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente’.**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente pentru tulburări de erecție (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Nu luați Kaletra** dacă utilizați în prezent avanafil sau vardenafil.
- Nu trebuie să luați Kaletra concomitent cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (vezi, de asemenea, punctul **Nu luați Kaletra** de mai sus).
- Dacă luați sildenafil sau tadalafil concomitent cu Kaletra, puteți prezenta risc de reacții adverse cum sunt tensiune arterială mică, leșin, tulburări de vedere și erecție prelungită cu durată de peste 4 ore. Dacă erecția durează mai mult de 4 ore, trebuie să primiți **imediat** îngrijiri medicale pentru a evita lezarea definitivă a penisului. Medicul dumneavoastră poate să vă explice aceste simptome.

Contraceptive

- Dacă luați un contraceptiv oral sau utilizați un platură contraceptiv pentru prevenirea sarcinii, trebuie să utilizați o metodă de contracepție suplimentară sau diferită (de exemplu prezervativul), deoarece Kaletra poate să reducă eficacitatea contraceptivelor orale și a celor sub formă de platură.

Sarcina și alăptarea

- Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă intenționați să aveți un copil, sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.
- Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu alăpteze deoarece există posibilitatea ca sugarul să se infecteze cu HIV prin laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost studiate în mod specific efectele posibile ale Kaletra asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă apare orice reacție adversă (de exemplu greață) care vă afectează capacitatea de a efectua aceste activități în siguranță. Dacă este cazul, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Kaletra conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Kaletra

Este important să înghițiți comprimatele de Kaletra întregi, fără să le mestecați, spargeți sau sfărâmați.

Întotdeauna luați acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur cum trebuie să luați medicamentul dumneavoastră.

Cât și când trebuie să luați Kaletra?

Utilizarea la adulți

- La adult doza uzuală este de 400 mg/100 mg de două ori pe zi, adică la intervale de 12 ore, în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Pacienții adulți care nu au utilizat anterior alte medicamente antiretrovirale pot să ia de asemenea Kaletra comprimate o dată pe zi în doză de 800 mg/200 mg. Medicul dumneavoastră vă va spune care este numărul de comprimate sau volumul de soluție orală care trebuie administrat. Pacienții adulți care au luat anterior alte medicamente antiretrovirale pot lua Kaletra comprimate o dată pe zi în doză de 800 mg/200 mg, dacă medicul decide că este cazul.
- Nu trebuie să se utilizeze Kaletra o dată pe zi concomitent cu efavirenz, nevirapină, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.
- Kaletra comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

Utilizarea la copii

- Pentru copii, medicul dumneavoastră stabilește doza exactă (numărul de comprimate sau volumul de soluție orală) în funcție de înălțimea și greutatea copilului.
- Kaletra comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

Există, de asemenea, Kaletra sub formă de comprimate filmate 100 mg/25 mg. Este disponibil Kaletra soluție orală pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Kaletra decât trebuie

- Dacă v-ați dat seama că ați luat mai mult decât trebuie din Kaletra, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă nu puteți lua legătura cu medicul dumneavoastră, adresați-vă unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Kaletra

Dacă luați Kaletra de două ori pe zi

- Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 6 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
- Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 6 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă luați Kaletra o dată pe zi

- Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 12 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
- Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 12 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră încetați să utilizați Kaletra

- Nu întrerupeți tratamentul și nu modificați doza zilnică de Kaletra fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Kaletra trebuie administrat întotdeauna în fiecare zi pentru a permite controlul infecției cu HIV, indiferent de cât de bine vă simțiți.
- Luând Kaletra, așa cum vi s-a recomandat, asigură cea mai bună șansă de a întârzia dezvoltarea rezistenței la medicament.
- În cazul în care o reacție adversă vă împiedică să luați Kaletra așa cum v-a fost recomandat, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Trebuie să aveți întotdeauna Kaletra la îndemână, pentru a nu rămâne fără medicament. În timpul călătoriilor sau când aveți nevoie de spitalizare, asigurați-vă că aveți suficient Kaletra, cel puțin până când puteți procura din nou medicamentul.
- Continuați să luați medicamentul până când medicul dumneavoastră vă recomandă altfel.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Kaletra poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Poate fi dificil să deosebiți reacțiile adverse provocate de Kaletra de cele ale altor medicamente luate concomitent sau de cele determinate de complicații ale infecției cu HIV.

În timpul tratamentului infecției cu HIV pot să crească greutatea și valorile grăsimilor și ale glucozei în sânge. Acest lucru, într-o anumită măsură, este legat de restabilirea stării de sănătate și a stilului de viață și uneori, creșterea valorilor grăsimilor din sânge este legată de medicamentele pentru HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua în legătură cu aceste modificări.

Următoarele reacții adverse au fost raportate de către pacienții care au luat acest medicament.

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră despre aceste simptome sau oricare altele. Dacă simptomele persistă sau se agravează, solicitați asistență medicală.

Foarte frecvente: pot să afecteze mai mult de 1 persoană din 10

- diaree;
- greață;
- infecții ale căilor respiratorii superioare.

Frecvente: pot să afecteze până la 1 persoană din 10

- inflamație a pancreasului;
- vărsături, mărire a abdomenului, durere în partea inferioară și superioară a abdomenului, eliminare de gaze, indigestie, scădere a poftei de mâncare, reflux din stomac în esofag care poate provoca durere;
 - **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți greață, vărsați sau aveți dureri abdominale deoarece acestea pot fi sugestive pentru apariția pancreatitei (inflamație a pancreasului).
- umflare sau inflamație a stomacului, intestinului subțire și a colonului;
- creștere a concentrațiilor colesterolului în sânge, creștere a concentrațiilor trigliceridelor (un tip de grăsime) în sânge, tensiune arterială crescută;
- scădere a capacității organismului de a controla concentrația zahărului în sânge, inclusiv diabetul zaharat, scădere în greutate;
- număr scăzut de globule roșii în sânge, număr scăzut de globule albe în sânge, celule care sunt utilizate de obicei în lupta împotriva infecțiilor;
- erupție trecătoare pe piele, eczemă, acumulări de cruste cutanate grase;
- amețeli, anxietate, dificultăți la adormire;
- senzație de oboseală, slăbiciune și lipsa energiei, durere de cap, inclusiv migrenă;
- hemoroizi;
- inflamație a ficatului, inclusiv creștere a enzimelor hepatice;
- reacții alergice incluzând urticarie și inflamație a gurii;
- infecții ale căilor respiratorii inferioare;
- mărirea ganglionilor limfatici;
- impotență, sângerare menstruală abundentă sau prelungită sau lipsa menstruației;
- tulburări ale mușchilor cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare, durere articulară, durere musculară și de spate;
- leziuni ale nervilor din sistemului nervos periferic;
- transpirații nocturne, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele inclusiv pustule pe piele, infecții ale pielii, inflamații ale porilor pielii sau părului, acumulare de lichide în celule sau țesuturi.

Mai puțin frecvente: pot să afecteze până la 1 persoană din 100

- vise anormale;
- pierdere sau modificare a simțului gustului;
- căderea părului;
- o modificare pe electrocardiograma (ECG) dumneavoastră numită bloc atrioventricular;
- formare de plăci la nivelul peretelui interior al arterelor care pot să determine infarct miocardic sau accident vascular cerebral;
- inflamație a vaselor de sânge și a capilarelor;
- inflamație a căilor biliare;
- tremurături necontrolate ale corpului;
- constipație;
- inflamație a venelor profunde asociată unui cheag de sânge;
- uscăciune a gurii;
- incapacitatea de a vă controla intestinele;
- inflamație a primei porțiuni a intestinului subțire imediat după stomac, leziuni sau ulcer la nivelul tractului digestiv, sângerări din tractul intestinal sau rect;
- prezența de globule roșii în urină;

- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor (icter);
- depozite de grăsime în ficat, ficat mărit;
- lipsa funcționării testiculelor;
- debutul unor simptome determinate de o infecție inaparentă în organismul dumneavoastră (reconstrucție a imunității);
- creștere a poftei de mâncare;
- valori anormal de crescute ale bilirubinei (un pigment produs prin distrugerea globulelor roșii din sânge) în sânge;
- scădere a dorinței sexuale;
- inflamație a rinichilor;
- distrugerea țesutului osos cauzată de aportul scăzut de sânge la nivelul zonei;
- leziuni sau ulcerații la nivelul cavității bucale, inflamație a stomacului și intestinelor;
- insuficiență renală;
- distrugere a fibrelor musculare rezultând eliberarea componentelor fibrelor musculare (mioglobină) în fluxul sanguin;
- zgomote în ureche sau în ambele urechi, cum sunt zumzet, țuit sau șuierătură;
- tremurături;
- închidere incompletă a unei valve (valva tricuspidă a inimii dumneavoastră);
- vertij (senzație de învârtire);
- tulburări la nivelul ochiului, tulburări de vedere;
- creștere în greutate.

Rare: pot să afecteze până la 1 persoană din 1 000

- erupții și pustule severe sau care pun viața în pericol pe piele (sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf).

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- pietre la rinichi.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kaletra

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Kaletra după data de expirare înscrisă pe cutie.
- A se păstra la temperaturi sub 25°C.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice decolorare.

Cum trebuie să elimin Kaletra neutilizat?

Nu aruncați medicamentele pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kaletra

Substanțele active sunt lopinavir și ritonavir.

Fiecare comprimat de Kaletra conține 200 mg lopinavir și 50 mg ritonavir.

Celelalte componente sunt:

Comprimatul

Copovidonă, laurat de sorbitan, siliciu coloidal anhidru, stearil fumarat de sodiu.

Învelișul comprimatului

Hipromeloză, dioxid de titan, macrogol 400 (propilenglicol 400), hidroxipropil celuloză, talc, siliciu coloidal anhidru, macrogol 3350 (propilenglicol 3350), oxid roșu de fer (E172), polisorbat 80.

Cum arată Kaletra și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Kaletra sunt roșii, marcate cu codul „AL” pe o parte.

Comprimatele filmate Kaletra sunt disponibile în ambalaje care conțin 120 comprimate (1 flacon din plastic cu 120 comprimate) și ambalaje multiple care conțin 3 flacoane din plastic fiecare conținând câte 120 comprimate (360 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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 21220174

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în: {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Pentru a asculta sau a solicita o copie a acestui prospect în <Braille>, <variantă tipărită cu litere mari> sau <variantă audio>, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

Prospect: Informații pentru utilizator

Kaletra 100 mg/25 mg comprimate filmate lopinavir/ritonavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kaletra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Kaletra
3. Cum să luați Kaletra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kaletra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kaletra și pentru ce se utilizează

- Medicul dumneavoastră v-a prescris Kaletra pentru a vă ajuta în controlul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV). Kaletra realizează acest lucru prin încetinirea extinderii infecției în organismul dumneavoastră.
- Kaletra nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA.
- Kaletra este folosit de copii cu vârsta de cel puțin 2 ani, adolescenți și adulți infectați cu HIV, virusul care provoacă SIDA.
- Kaletra conține substanțele active lopinavir și ritonavir. Kaletra este un medicament antiretroviral. Aparține unui grup de medicamente numit inhibitori de protează.
- Kaletra se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antivirale. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și va stabili care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Kaletra

Nu luați Kaletra:

- dacă sunteți alergic la lopinavir, ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente ale Kaletra (vezi pct. 6);
- dacă aveți afecțiuni severe ale ficatului.

Nu luați Kaletra concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente:

- astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul simptomelor alergice – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală);
- midazolam forma de administrare orală (se înghite), triazolam (utilizate pentru tratamentul anxietății și/sau al tulburărilor de somn);
- pimozidă (utilizat pentru tratamentul schizofreniei);
- quetiapină (utilizat pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și tulburării majore depresive);

- lurasidonă (utilizat pentru tratamentul depresiei);
- ranolazină (utilizat pentru tratamentul durerii cronice în piept [angină pectorală]);
- cisapridă (utilizat pentru tratamentul anumitor tulburări la nivelul stomacului);
- ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină (utilizate în tratamentul durerilor de cap);
- amiodaronă, dronedaronă (utilizate în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac);
- lovastatină, simvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge);
- lomitapidă (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge);
- alfuzosin (utilizat la bărbați pentru tratamentul simptomelor determinate de creșterea volumului prostatei (hiperplazie benignă de prostată (HBP)));
- acid fusidic (utilizat pentru tratamentul infecțiilor pielii determinate de *Staphylococc*, cum sunt impetigo și dermatita infectată). Acidul fusidic utilizat în tratamentul de lungă durată al infecțiilor oaselor și articulațiilor trebuie să fie utilizat sub supravegherea medicului (vezi pct. **Kaletra împreună cu alte medicamente**);
- colchicină (medicament pentru tratamentul gutei) – dacă aveți probleme ale rinichilor și/sau ale ficatului (vezi pct. **Kaletra împreună cu alte medicamente**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizate pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
- neratinib (utilizat pentru tratamentul cancerului de sân);
- avanafil sau vardenafil (utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecție);
- sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară). În cazul în care sildenafil este utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecție, acesta poate fi luat numai cu acordul medicului (vezi punctul **Kaletra împreună cu alte medicamente și**);
- preparate care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Pentru informații privind alte medicamente care necesită grijă deosebită, **citiți lista medicamentelor de mai jos de la punctul ‘Kaletra împreună cu alte medicamente’.**

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente întrebați medicul dumneavoastră dacă este necesară fie schimbarea tratamentului pe care îl luați pentru celelalte afecțiuni, fie schimbarea tratamentului antiretroviral.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Kaletra, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Informații importante

- Persoanele tratate cu Kaletra pot să dezvolte în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și SIDA. De aceea, este important să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Kaletra.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți/ați avut sau copilul dumneavoastră are/a avut

- **Hemofilie** de tip A și B deoarece Kaletra poate crește riscul de sângerare.
- **Diabet zaharat** deoarece s-a raportat creșterea zahărului în sânge la pacienții tratați cu Kaletra.
- Istoric de **afecțiuni ale ficatului** deoarece pacienții cu istoric de boli ale ficatului, inclusiv hepatită B sau C, au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial fatale.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are

- Greață, vărsături, dureri abdominale, dificultăți la respirație și slăbiciune severă a musculaturii picioarelor și brațelor deoarece aceste simptome indică creșterea valorilor acidului lactic în sânge.
- Sete, urinare frecventă, vedere încețoșată sau scădere în greutate deoarece acestea pot indica creșterea valorilor zahărului în sânge.
- Greață, vărsături, dureri abdominale precum și creșterea trigliceridelor (grăsimi în sânge) sunt considerate factori de risc pentru pancreatită (inflamația pancreasului) și aceste simptome pot sugera această boală.
- La unii pacienți cu infecție HIV avansată și cu istoric de infecții oportuniste, pot să apară semne și simptome de inflamație ale unei infecții anterioare la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt cauzate de îmbunătățirea răspunsului imunitar al organismului, ajutând organismul să lupte împotriva infecțiilor care au fost prezente fără simptome vizibile.
- După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în afară de infecțiile oportuniste, pot să apară de asemenea boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al corpului). Tulburări autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră pentru ca acesta să vă stabilească tratamentul necesar.
- **Rigiditate articulară, dureri permanente și durere** (în special ale șoldului, genunchiului și umărului) și dificultăți în mișcare deoarece unii pacienți care utilizează aceste medicamente pot dezvolta o boală a oaselor numită osteonecroză (distruge țesutul osos cauzată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral asociat, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă (reducerea funcției sistemului imun), indice mare al masei corporale, printre altele, pot fi câțiva din numeroșii factori de risc de apariție a acestei afecțiuni.
- **Dureri musculare**, sensibilitate sau slăbiciune, în special în asociere cu utilizarea acestor medicamente. În cazuri rare aceste tulburări musculare pot fi grave.
- Simptome de amețală, stare de confuzie, leșin sau senzație de bătăi cardiace anormale. Kaletra poate cauza modificări ale ritmului și a activității electrice ale inimii dumneavoastră. Aceste modificări pot fi observate pe ECG (electrocardiogramă).

Kaletra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente.

- antibiotice (de exemplu rifabutină, rifampicină, claritromicină);
- medicamente împotriva cancerului (de exemplu abemaciclib, afatinib, apalutamidă, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei precum dasatinib și nilotinib, de asemenea vincristină și vinblastină);
- anticoagulante (de exemplu dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban și warfarină);
- antidepresive (de exemplu trazodonă, bupropionă);
- medicamente antiepileptice (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, lamotrigină și valproat);
- antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicament pentru tratamentul gutei (de exemplu colchicină). Nu trebuie să luați Kaletra împreună cu colchicina dacă aveți probleme cu rinichii și/sau cu ficatul (vezi și '**Nu luați Kaletra**' de mai sus);
- medicament pentru tratamentul tuberculozei (bedaquilină, delamanid);
- medicamente antivirale utilizate în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (de exemplu glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicamente pentru tratamentul tulburărilor de erecție (de exemplu sildenafil și tadalafil);

- acid fusidic utilizat pentru tratamentul de lungă durată al infecțiilor oaselor și articulațiilor (de exemplu osteomielită);
- medicamente pentru inimă incluzând:
 - digoxină
 - blocați ai canalelor de calciu (de exemplu felodipină, nifedipină, nicardipină);
 - medicamente utilizate pentru corectarea tulburărilor de ritm cardiac (de exemplu bepridil, lidocaină cu administrare sistemică, chinidină);
- antagoniști CCR5 HIV (de exemplu maraviroc);
- inhibitori de integrază HIV-1 (de exemplu raltegravir);
- medicamente utilizate pentru tratarea numărului mic de trombocite (de exemplu, fostamatinib);
- levotiroxină (utilizat pentru tratamentul problemelor tiroidei);
- medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină, rosuvastatină sau simvastatină);
- medicamente utilizate pentru tratamentul astmului bronșic și al altor afecțiuni ale plămânilor cum este boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (de exemplu salmeterol);
- medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (de exemplu bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicamente care afectează sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus);
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat (de exemplu bupropionă);
- medicamente pentru calmarea durerii (de exemplu fentanil);
- medicamente asemănătoare morfinei (de exemplu metadonă);
- inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (de exemplu efavirenz, nevirapină);
- contraceptive orale sau utilizarea contraceptivelor sub formă de pastile pentru a preveni sarcina (vezi punctul de mai jos intitulat **Contraceptive**);
- inhibitori de protează (de exemplu fosamprenavir, ritonavir, tipranavir);
- sedative (de exemplu midazolam administrat prin injecție);
- corticosteroizi (de exemplu budesonid, dexametazonă, propionat de fluticazonă, etinilestradiol, triamcinolon).

Pentru informații privind medicamentele pe care nu trebuie să le luați concomitent cu Kaletra, **citiți lista medicamentelor de mai sus ‘Nu luați Kaletra concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente’.**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente pentru tulburările de erecție (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Nu luați Kaletra** dacă utilizați în prezent avanafil sau vardenafil.
- Nu trebuie să luați Kaletra concomitent cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (vezi, de asemenea, punctul **Nu luați Kaletra** de mai sus).
- Dacă luați sildenafil sau tadalafil concomitent cu Kaletra, puteți prezenta risc de reacții adverse cum sunt tensiune arterială mică, leșin, tulburări de vedere și erecție prelungită cu durată de peste 4 ore. Dacă erecția durează mai mult de 4 ore, trebuie să primiți **imediat** îngrijiri medicale pentru a evita lezarea definitivă a penisului. Medicul dumneavoastră poate să vă explice aceste simptome.

Contraceptive

- Dacă luați un contraceptiv oral sau utilizați un pastile contraceptiv pentru prevenirea sarcinii, trebuie să utilizați o metodă de contracepție suplimentară sau diferită (de exemplu prezervativul), deoarece Kaletra poate să reducă eficacitatea contraceptivelor orale și a celor sub formă de pastile.

Sarcina și alăptarea

- Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă intenționați să aveți un copil, sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.
- Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu alăpteze deoarece există posibilitatea ca sugarul să se infecteze cu HIV prin laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost studiate în mod specific efectele posibile ale Kaletra asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă apare orice reacție adversă (de exemplu greață) care vă afectează capacitatea de a efectua aceste activități în siguranță. Dacă este cazul adresați-vă medicului dumneavoastră.

Kaletra conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Kaletra

Este important să înghițiți comprimatele de Kaletra întregi, fără să le mestecați, spargeți sau sfărâmați.

Întotdeauna luați acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur cum trebuie să luați medicamentul dumneavoastră.

Cât și când trebuie să luați Kaletra?

Utilizarea la adulți

- La adult doza uzuală este de 400 mg/100 mg de două ori pe zi, adică la intervale de 12 ore, în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Pacienții adulți care nu au utilizat anterior alte medicamente antiretrovirale pot să ia de asemenea Kaletra comprimate o dată pe zi în doză de 800 mg/200 mg. Medicul dumneavoastră vă va spune care este numărul de comprimate sau volumul de soluție orală care trebuie administrat. Pacienții adulți care au luat anterior alte medicamente antiretrovirale pot lua Kaletra comprimate o dată pe zi în doză de 800 mg/200 mg, dacă medicul decide că este cazul.
- Nu trebuie să se utilizeze Kaletra o dată pe zi concomitent cu efavirenz, nevirapină, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.
- Kaletra comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

Utilizarea la copii cu vârsta de 2 ani și peste

- Pentru copii, medicul dumneavoastră stabilește doza exactă (numărul de comprimate sau volumul de soluție orală) în funcție de înălțimea și greutatea copilului.
- Kaletra comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

Există, de asemenea, Kaletra sub formă de comprimate fimate 200 mg/50 mg. Este disponibil Kaletra soluție orală pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Kaletra decât trebuie

- Dacă v-ați dat seama că ați luat mai mult decât trebuie din Kaletra, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă nu puteți lua legătura cu medical dumneavoastră, adresați-vă unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Kaletra

Dacă luați Kaletra de două ori pe zi

- Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 6 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
- Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 6 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă luați Kaletra o dată pe zi

- Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 12 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
- Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 12 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră încetați să utilizați Kaletra

- Nu întrerupeți tratamentul și nu modificați doza zilnică de Kaletra fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Kaletra trebuie administrat întotdeauna în fiecare zi pentru a permite controlul infecției cu HIV, indiferent de cât de bine vă simțiți.
- Luând Kaletra, așa cum vi s-a recomandat, asigură cea mai bună șansă de a întârzia dezvoltarea rezistenței la medicament.
- În cazul în care o reacție adversă vă împiedică să luați Kaletra așa cum v-a fost recomandat, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Trebuie să aveți întotdeauna Kaletra la îndemână, pentru a nu rămâne fără medicament. În timpul călătoriilor sau când aveți nevoie de spitalizare, asigurați-vă că aveți suficient Kaletra, cel puțin până când puteți procura din nou medicamentul.
- Continuați să luați medicamentul până când medicul dumneavoastră vă recomandă altfel.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Kaletra poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Poate fi dificil să deosebiți reacțiile adverse provocate de Kaletra de cele ale altor medicamente luate concomitent sau de cele determinate de complicații ale infecției cu HIV.

În timpul tratamentului infecției cu HIV pot să crească greutatea și valorile grăsimilor și ale glucozei în sânge. Acest lucru, într-o anumită măsură, este legat de restabilirea stării de sănătate și a stilului de viață și uneori, creșterea valorilor grăsimilor din sânge este legată de medicamentele pentru HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua în legătură cu aceste modificări.

Următoarele reacții adverse au fost raportate de către pacienții care au luat acest medicament.

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră despre aceste simptome sau oricare altele. Dacă simptomele persistă sau se agravează, solicitați asistență medicală.

Foarte frecvente: pot să afecteze mai mult de 1 persoană din 10

- diaree;
- greață;
- infecții ale căilor respiratorii superioare.

Frecvente: pot să afecteze până la 1 persoană din 10

- inflamație a pancreasului;
- vărsături, mărire a abdomenului, durere în partea inferioară și superioară a abdomenului, eliminare de gaze, indigestie, scădere a poftei de mâncare, reflux din stomac în esofag care poate provoca durere;
 - **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți greață, vărsați sau aveți dureri abdominale deoarece acestea pot fi sugestive pentru apariția pancreatitei (inflamație a pancreasului).
- umflare sau inflamație a stomacului, intestinului subțire și a colonului;
- creștere a concentrațiilor colesterolului în sânge, creștere a concentrațiilor trigliceridelor (un tip de grăsime) în sânge, tensiune arterială crescută;
- scădere a capacității organismului de a controla concentrația zahărului în sânge, inclusiv diabet zaharat, scădere în greutate;
- număr scăzut de globule roșii în sânge, număr scăzut de globule albe în sânge, celule care sunt utilizate de obicei în lupta împotriva infecțiilor;
- erupție trecătoare pe piele, eczemă, acumulări de cruste cutanate grase;
- amețeli, anxietate, dificultăți la adormire;
- senzație de oboseală, slăbiciune și lipsa energiei, durere de cap, inclusiv migrenă;
- hemoroizi;
- inflamație a ficatului, inclusiv creștere a enzimelor hepatice;
- reacții alergice incluzând urticarie și inflamație a gurii;
- infecții ale căilor respiratorii inferioare;
- mărirea ganglionilor limfatici;
- impotență, sângerare menstruală abundentă sau prelungită sau lipsa menstruației;
- tulburări ale mușchilor cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare, durere articulară, durere musculară și de spate;
- leziuni ale nervilor din sistemului nervos periferic;
- transpirații nocturne, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele inclusiv pustule pe piele, infecții ale pielii, inflamații ale porilor pielii sau părului, acumulare de lichide în celule sau țesuturi.

Mai puțin frecvente: pot să afecteze până la 1 persoană din 100

- vise anormale;
- pierdere sau modificare a simțului gustului;
- cădere a părului;
- o modificare pe electrocardiograma (ECG) dumneavoastră numită bloc atrioventricular;
- formare de plăci la nivelul peretelui interior al arterelor care pot să determine infarct miocardic sau accident vascular cerebral;
- inflamație a vaselor de sânge și a capilarelor;
- inflamație a căilor biliare;
- tremurături necontrolate ale corpului;
- constipație;
- inflamație a venelor profunde asociată unui cheag de sânge;
- uscăciune a gurii;
- incapacitatea de a vă controla intestinale;
- inflamație a primei porțiuni a intestinului subțire imediat după stomac, leziuni sau ulcer la nivelul tractului digestiv, sângerări din tractul intestinal sau rect;
- prezența de globule roșii în urină;

- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor (icter);
- depozite de grăsime în ficat, ficat mărit;
- lipsa funcționării testiculelor;
- debutul unor simptome determinate de o infecție inaparentă în organismul dumneavoastră (reconstrucție a imunității);
- creștere a poftei de mâncare;
- valori anormal de crescute ale bilirubinei (un pigment produs prin distrugerea globulelor roșii din sânge) în sânge;
- scădere dorinței sexuale;
- inflamație a rinichilor;
- distrugerea țesutului osos cauzată de aportul scăzut de sânge la nivelul zonei;
- leziuni sau ulcerații la nivelul cavității bucale, inflamație a stomacului și intestinelor;
- insuficiență renală;
- distrugere a fibrelor musculare rezultând eliberarea componentelor fibrelor musculare (mioglobină) în fluxul sanguin;
- zgomote în ureche sau în ambele urechi, cum sunt zumzet, țuit sau șuierătură;
- tremurături;
- închidere incompletă a unei valve (valva tricuspidă a inimii);
- vertij (senzație de învârtire);
- tulburări la nivelul ochiului, tulburări de vedere;
- creștere în greutate.

Rare: pot să afecteze până la 1 persoană din 1 000

- erupții și pustule severe sau care pun viața în pericol pe piele (sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf).

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- pietre la rinichi.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kaletra

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Kaletra după data de expirare înscrisă pe cutie.
- A se păstra la temperaturi sub 25°C.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice decolorare.

Cum trebuie să elimin Kaletra neutilizat?

Nu aruncați medicamentele pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kaletra

Substanțele active sunt lopinavir și ritonavir.

Fiecare comprimat de Kaletra conține 100 mg lopinavir și 25 mg ritonavir.

Celelalte componente sunt:

Comprimatul

Siliciu coloidal anhidru, copovidonă, stearil fumarat de sodiu, laurat de sorbitan.

Învelișul comprimatului

Polivinil alcool, talc, dioxid de titan, macrogol 3350, oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Kaletra și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Kaletra sunt de culoare roz deschis, marcate cu codul „AC” pe o parte.

Kaletra 100 mg/25 mg comprimate filmate este disponibil în flacoane din plastic care conțin 60 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în: {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Pentru a asculta sau a solicita o copie a acestui prospect în <Braille>, <variantă tipărită cu litere mari> sau <variantă audio>, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.