

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml produktu Kaletra roztwór doustny zawiera 80 mg lopinawiru oraz 20 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy 1 ml zawiera 356,3 mg alkoholu (42,4% v/v), 168,6 mg syropu kukurydzianego o dużej zawartości fruktozy, 152,7 mg glikolu propylenowego (15,3% w/v) (patrz punkt 4.3), 10,2 mg polioksyetylenowanego oleju rycynowego 40 i 4,1 mg potasu acesulfamu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Roztwór ma barwę od jasnożółtej do pomarańczowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kaletra w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 14 dni i starszych.

Wybór produktu Kaletra do leczenia pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio inhibitorami proteazy, powinien opierać się na indywidualnych badaniach oporności wirusa oraz analizie prowadzonego w przeszłości leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Kaletra powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Zalecana dawka produktu Kaletra roztwór doustny wynosi 5 ml (400/100 mg) dwa razy na dobę, z jedzeniem.

Dzieci (w wieku od 14 dni i starsze)

U dzieci zaleca się stosowanie postaci roztworu doustnego w celu jak najdokładniejszego ustalenia dawki wyliczonej na podstawie powierzchni lub masy ciała. Jeśli jednak uzna się za konieczne podawanie stałej postaci doustnej u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg lub o powierzchni ciała od 0,5 do 1,4 m² i zdolnych do połykania tabletek, można stosować produkt Kaletra tabletki 100 mg/25 mg. Stosowaną u dorosłych dawkę produktu Kaletra tabletki (400/100 mg dwa razy na dobę) można podawać dzieciom o masie ciała wynoszącej 40 kg lub więcej lub o powierzchni ciała (*body surface area* – BSA)* powyżej 1,4 m². Tabletki Kaletra podaje się doustnie i należy je połykać w całości, bez

rozgryzania, przełamywania lub rozkruszania. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Kaletra tabletki powlekane 100 mg/25 mg.

Należy brać pod uwagę całkowitą ilość alkoholu i glikolu propylenowego pochodzących ze wszystkich leków, w tym produktu Kaletra roztwór doustny, które mają być podane niemowlętom, aby uniknąć toksycznego działania tych substancji pomocniczych (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku od 14 dni do 6 miesięcy

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku od 2 tygodni do 6 miesięcy		
Ustalone na podstawie masy ciała (mg/kg)	Ustalone na podstawie powierzchni ciała (mg/m²)*	Częstość podawania
16/4 mg/kg (co odpowiada 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m ² (co odpowiada 3,75 ml/ m ²)	Podawane dwa razy na dobę z jedzeniem

* Powierzchnię ciała (pc.) można obliczyć za pomocą następującego wzoru:

$$pc. (m^2) = \sqrt{[wzrost (cm) \times masa ciała (kg) / 3600]}$$

Zaleca się, aby produktu Kaletra nie podawać w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną u pacjentów w wieku poniżej 6 miesięcy.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 6 miesięcy do poniżej 18 lat

Bez podawanego jednocześnie efawirenu lub newirapiny

Tabele poniżej zawierają zalecenia dotyczące dawkowania produktu Kaletra roztwór doustny ustalanego na podstawie masy ciała i powierzchni ciała pacjenta.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci ustalanego na podstawie masy ciała pacjenta* w wieku > 6 miesięcy do 18 lat		
Masa ciała (kg)	Dawka roztworu doustnego dwa razy na dobę (dawka w mg/kg mc.)	Objętość roztworu doustnego dwa razy na dobę przyjmowanego z jedzeniem (80 mg lopinawiru/20 mg rytonawiru w ml)**
7 do < 15 kg 7 do 10 kg > 10 do < 15 kg	12/3 mg/kg mc.	1,25 ml 1,75 ml
≥ 15 do 40 kg 15 do 20 kg > 20 do 25 kg > 25 do 30 kg > 30 do 35 kg > 35 do 40 kg	10/2,5 mg/kg mc.	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Patrz zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych	

* Zalecenia dotyczące dawkowania ustalanego na podstawie masy ciała pacjenta oparte są na ograniczonych danych.

** Objętość (ml) roztworu doustnego stanowi średnią dawkę dla danego zakresu masy ciała pacjenta.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci dawki 230/57,5 mg/m² pc. w wieku > 6 miesięcy do < 18 lat	
Powierzchnia ciała* (m²)	Dawka roztworu doustnego dwa razy na dobę (dawka w 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)

* Powierzchnię ciała (pc.) można obliczyć za pomocą następującego wzoru:

$$pc. (m^2) = \sqrt{[wzrost (cm) \times masa ciała (kg) / 3600]}$$

Jednoczesne leczenie efawirenzem lub newirapiną

Dawka 230/57,5 mg/m² pc. może być niewystarczająca u niektórych dzieci leczonych produktem Kaletra w skojarzeniu z newirapiną lub efawirenzem. U tych pacjentów dawkę produktu Kaletra należy zwiększyć do 300/75 mg/m² pc. Nie należy przekraczać zalecanej dawki 533/133 mg lub 6,5 ml dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 14 dni i noworodki przedwcześnie urodzone

Produktu Kaletra roztwór doustny nie należy podawać noworodkom, zanim nie osiągną wieku postkoniecznego (ang. *postmenstrual age*, czas od pierwszego dnia ostatniej miesiączki matki do narodzin plus czas, który upłynął od narodzin) 42 tygodni i wieku pourodzeniowego co najmniej 14 dni (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

U pacjentów zakażonych HIV z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano około 30% zwiększenie AUC lopinawiru, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produktu Kaletra nie należy stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Klirens nerkowy lopinawiru i rytonawiru jest nieistotny i dlatego nie oczekuje się zwiększenia ich stężeń w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek. Lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami i dlatego jest mało prawdopodobne, że będą w znacznym stopniu usunięte z organizmu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Sposób podawania

Produkt Kaletra należy podawać doustnie, zawsze z jedzeniem (patrz punkt 5.2). Dawkę należy podawać za pomocą specjalnej strzykawki dozującej z podziałką, o pojemności 2 ml lub 5 ml, dobranej w zależności od przepisanej objętości leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby.

Kaleta zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Produktu Kaleta nie należy podawać jednocześnie z lekami, których klirens w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, a podwyższenie stężenia tych leków w osoczu jest związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi. Do leków tych zalicza się:

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze w danej grupie	Uzasadnienie
Zwiększenie stężenia jednocześnie podawanego produktu leczniczego		
Antagonista receptora adrenergicznego α_1	Alfuzosyna	Zwiększone stężenia alfuzosyny w osoczu mogą doprowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego. Jednoczesne podawanie z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwartmicyjne	Amiodaron, dronedaron,	Zwiększone stężenia amiodaronu i dronedaronu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka zaburzeń rytmu serca lub innych ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Antybiotyk	Kwas fusydowy	Zwiększone stężenia kwasu fusydowego w osoczu. W zakażeniach dermatologicznych jednoczesne podawanie z kwasem fusydowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwnowotworowe	Neratynib	Zwiększone stężenia neratynibu w osoczu mogą zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
	Wenetoklaks	Zwiększone stężenia wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.5).
Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicyna	Zwiększone stężenia kolchicyny w osoczu. Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększone stężenia astemizolu i terfenadyny w osoczu. Z tego powodu zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez te produkty (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwpsychotyczne/ leki neuroleptyczne	Lurazydon	Zwiększone stężenie lurazydonu w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
	Pimozyd	Zwiększone stężenia pimozydu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń hematologicznych lub ciężkich działań niepożądanych wywołanych przez ten produkt (patrz punkt 4.5).

	Kwetiapina	Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu, co może prowadzić do śpiączki. Równoczesne podawanie kwetiapiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Alkaloidy sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększone stężenia pochodnych sporyszu w osoczu prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń i niedokrwienia (patrz punkt 4.5).
Lek pobudzający perystaltykę przewodu pokarmowego	Cyzapryd	Zwiększone stężenia cyzaprydu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez ten produkt (patrz punkt 4.5).
Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C	Elbaswir/grazoprewir	Podwyższone ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkt 4.5).
Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększone stężenia lowastatyny i symwastatyny w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rabdomiolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP)	Lomitapid	Zwiększone stężenia lomitapidu w osoczu (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Syldenafil	Przeciwwskazany wyłącznie w przypadku, gdy stosowany jest w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> , PAH). Zwiększone stężenia sildenafilu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sildenafilu (do których zalicza się niedociśnienie tętnicze i omdlenie). Podawanie w skojarzeniu z sildenafilem u pacjentów z zaburzeniami erekcji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.
	Wardenafil	Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki uspokajające, leki nasenne	Podawany doustnie midazolam, triazolam	Zwiększone stężenia podawanego doustnie midazolamu i triazolamu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka skrajnej sedacji i depresji oddechowej wywołanej przez te leki. Zachowanie ostrożności podczas pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5.
Zmniejszenie stężenia produktów leczniczych zawierających lopinawir + rytonawir		
Preparaty ziołowe	Dziurawiec zwyczajny	Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężeń w osoczu i osłabienia działania klinicznego lopinawiru i rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu Kaletra roztwór doustny jest przeciwwskazane u dzieci w wieku poniżej 14 dni, kobiet w ciąży, pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek oraz pacjentów leczonych disulfiramem lub metronidazolem ze względu na możliwość działania toksycznego glikolu propylenowego, występującego w preparacie jako substancja pomocnicza (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami

Niewydolność wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Kaletra u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Kaletra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwtretowirusowymi, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i groźących zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego leczenia przeciwwirusowego z powodu zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednią informacją o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego występują częściej i dlatego należy ich kontrolować zgodnie z obowiązującymi schematami postępowania. Jeśli u pacjentów tych wystąpią objawy nasilenia się choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

U pacjentów zakażonych wyłącznie HIV-1 oraz u osób leczonych profilaktycznie po narażeniu już po 7 dniach po rozpoczęciu leczenia lopinawirem i rytonawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi notowano zwiększoną aktywność aminotransferaz wraz ze zwiększonym stężeniem bilirubiny lub bez takiego zwiększenia stężenia. W niektórych przypadkach zaburzenia czynności wątroby były poważne.

Przed rozpoczęciem leczenia lopinawirem i rytonawirem należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne, a podczas leczenia prowadzić dokładną kontrolę.

Niewydolność nerek

Klirens nerkowy lopinawiru i rytonawiru jest nieistotny i dlatego nie oczekuje się zwiększenia ich stężeń w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek. Lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami i dlatego jest mało prawdopodobne, że będą w znacznym stopniu usunięte z organizmu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Hemofilia

U pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy, informowano o występowaniu zwiększonego krwawienia, w tym samoistnych wylewów krwi do skóry i do jam stawowych. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano lub wznowiono leczenie inhibitorami proteazy, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Przepuszczalnie istnieje związek przyczynowy, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy uprzedzić o możliwości wystąpienia zwiększonego krwawienia.

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych produktem Kaletra opisywano przypadki zapalenia trzustki, występującego także u pacjentów, u których rozwinęła się hipertriglicydemia. W większości tych przypadków pacjenci przebyli w przeszłości zapalenie trzustki i (lub) byli równocześnie leczeni innymi lekami, których podawanie wiązało się z zapaleniem trzustki. Znaczne zwiększenie stężenia triglicerydów jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV może występować ryzyko podwyższenia stężenia triglicerydów i wystąpienia zapalenia trzustki.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) należy uwzględnić możliwość wystąpienia zapalenia trzustki. Pacjentów, u których wystąpią te objawy przedmiotowe lub podmiotowe, należy zbadać, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, zaprzestać podawania produktu Kaletra (patrz punkt 4.8).

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, cART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub reszkowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia cART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej, informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałej, złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wydłużenie odstępu PR

Wykazano, że lopinawir z rytonawirem powodują u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową strukturalną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u pacjentów przyjmujących leki o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir) otrzymujących lopinawir z rytonawirem w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Kaletra u tych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Kaletra zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Kaletra może zwiększać stężenia w osoczu leków, które są metabolizowane głównie z udziałem izoenzymu CYP3A. Takie zwiększenie w osoczu stężeń leków podawanych w skojarzeniu z produktem Kaletra może nasilać lub wydłużać ich działanie lecznicze i działania niepożądane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakiliny).

Jednoczesne podawanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (takim jak lopinawir i rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązano z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego też, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z lopinawirem i rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

U pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak rytonawir, informowano o występowaniu zagrażających życiu i powodujących zgon interakcji leków. Jednoczesne stosowanie z kolchicyną jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Podawanie produktu Kaletra w skojarzeniu z:

- tadalafil, wskazanym w leczeniu nadciśnienia płucnego, nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- riocyguatem, nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- kwasem fusydowym w leczeniu zakażeń kostno-stawowych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- salmeterolem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- rywaroksabanem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania produktu Kaletra w skojarzeniu z atorwastatyną. Jeśli stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania. Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli produkt Kaletra jest podawany jednocześnie z rozuwastatyną. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE 5)

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując sildenafil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń erekcji pacjentom stosującym produkt Kaletra. W przypadku podawania w skojarzeniu produktu Kaletra z tymi produktami, należy oczekiwać znacznego zwiększenia ich stężeń, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, omdlenie, zaburzenia widzenia i wydłużenie czasu wzdęcia (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu z lopinawirem i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne przyjmowanie z produktem Kaletra sildenafilu stosowanego w leczeniu nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt Kaletra i produkty lecznicze, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT, takie jak chlorfeniramina, chinidyna, erytromycyna, klarytromycyna. Kaletra może zwiększać stężenie tych jednocześnie podawanych produktów leczniczych, powodując nasilenie ich działań niepożądanych na serce. O zdarzeniach dotyczących serca informowano w badaniach przedklinicznych produktu Kaletra. Nie można zatem obecnie wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych produktu Kaletra na serce (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Nie zaleca się podawania produktu Kaletra w skojarzeniu z ryfampicyną. Ryfampicyna stosowana jednocześnie z produktem Kaletra powoduje znaczne zmniejszenie stężenia lopinawiru, co z kolei może prowadzić do istotnego osłabienia działania leczniczego lopinawiru. Odpowiednie narażenie na lopinawir z rytonawirem można uzyskać stosując wyższą dawkę produktu Kaletra, ale wiąże się to z większym ryzykiem toksycznego działania na wątrobę i układ pokarmowy. Należy zatem unikać podawania w skojarzeniu, chyba że jest to uznane za bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Kaletra i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A4, takich jak budesonid i triamcynolon, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Inne

Pacjenci stosujący produkt Kaletra roztwór doustny, zwłaszcza osoby z zaburzeniem czynności nerek lub zmniejszoną zdolnością metabolizowania glikolu propylenowego (np. osoby pochodzenia azjatyckiego), powinni być poddani stałej obserwacji w celu wykrycia ewentualnych reakcji niepożądanych, które mogą być związane z toksycznym działaniem glikolu propylenowego (tzn. drgawki, osłupienie, tachykardia, hiperosmolarność, kwasica mleczanowa, toksyczne działanie na nerki, hemoliza) (patrz punkt 4.3).

Kaletra nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV lub AIDS. U osób przyjmujących produkt Kaletra nadal występować mogą zakażenia lub inne choroby związane z chorobą wywołaną przez HIV lub z AIDS.

Poza wymienionym powyżej glikolem propylenowym, produkt Kaletra roztwór doustny zawiera alkohol (42% v/v), który może być szkodliwy u osób z chorobą wątroby, alkoholizmem, padaczką, uszkodzeniem lub chorobą mózgu oraz u kobiet w ciąży i u dzieci. Może on modyfikować lub nasilać działanie innych leków. W zalecanym dawkowaniu Kaletra roztwór doustny zawiera w jednej dawce do 0,8 g fruktozy. Może to być istotne u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy. Kaletra roztwór doustny zawiera do 0,3 g glicerolu w jednej dawce. Substancja ta może wywoływać bóle głowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe jedynie w przypadku omyłkowego przyjęcia nadmiernych dawek produktu. Ponadto polioksyetylenowany uwodorniony olej rycynowy 40 oraz potas, wchodzące w skład produktu Kaletra roztwór doustny, mogą powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe jedynie w przypadku omyłkowego przyjęcia nadmiernych dawek produktu. Należy ostrzec pacjentów stosujących dietę z niską zawartością potasu.

Szczególne ryzyko toksyczności w związku z ilością alkoholu i glikolu propylenowego zawartych w produkcie Kaletra roztwór doustny

Pracownicy służby zdrowia powinni zdawać sobie sprawę, że Kaletra roztwór doustny jest silnie stężony i zawiera 42,4% alkoholu (v/v) oraz 15,3% glikolu propylenowego (w/v). 1 ml produktu Kaletra roztwór doustny zawiera 356,3 mg alkoholu i 152,7 mg glikolu propylenowego.

Należy zwrócić szczególną uwagę na dokładne obliczenie dawki produktu Kaletra, zapis polecenia podawania leku, informację o wydawaniu leku i instrukcję dotyczącą dawkowania, aby ograniczyć do minimum ryzyko błędów w podawaniu leku i przedawkowania. Jest to szczególnie ważne w przypadku niemowląt i małych dzieci.

Należy brać pod uwagę całkowitą ilość alkoholu i glikolu propylenowego pochodzących ze wszystkich leków, które mają być podane niemowlętom, aby uniknąć toksycznego działania tych substancji pomocniczych. Niemowlęta należy dokładnie monitorować celem wykrycia toksyczności w związku z podawaniem produktu Kaletra roztwór doustny: stanu hiperosmolalnego z kwasicą mleczanową lub bez kwasicy, nefrotoksyczności, stłumienia aktywności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (w tym osłupienia, śpiączki i bezdechu), napadów padaczkowych, hipotonii, zaburzeń rytmu serca i zmian w EKG, oraz hemolizy. Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o zagrażających życiu przypadkach kardiotoxyczności (w tym całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego, bradykardii i kardiomiopatii), kwasicy mleczanowej, ostrej niewydolności nerek, stłumienia aktywności OUN i powikłań ze strony układu oddechowego prowadzących do zgonu, głównie u urodzonych przedwcześnie noworodków otrzymujących produkt Kaletra roztwór doustny (patrz punkty 4.3 i 4.9).

Na podstawie wyników badania u dzieci (zaobserwowane narażenie było w przybliżeniu o 35% mniejsze dla wartości AUC_{12} i 75% mniejsze dla C_{min} niż u dorosłych), można stwierdzić, że u małych dzieci w wieku od 14 dni do 3 miesięcy narażenie może być suboptymalne z potencjalnym ryzykiem niepełnej supresji wirusologicznej i wystąpienia oporności (patrz punkt 5.2).

Produkt Kaletra roztwór doustny zawiera alkohol i dlatego ze względu na możliwość niezgodności nie zaleca się podawania za pomocą cewników do karmienia wykonanych z poliuretanu.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kaletra zawiera lopinawir i rytonawir, które *in vitro* są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Podawanie produktu Kaletra jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem izoenzymu CYP3A może powodować zwiększenie ich stężeń w osoczu, co może nasilić lub wydłużyć ich działania lecznicze i niepożądane. W stężeniach mających znaczenie kliniczne, Kaletra nie hamuje izoenzymów CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 lub CYP1A2 (patrz punkt 4.3).

Wykazano, że *in vivo* Kaletra indukuje swój własny metabolizm oraz zwiększa biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem izoenzymów cytochromu P450 (w tym CYP2C9 i CYP2C19) oraz w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym. Może to spowodować obniżenie w osoczu stężeń produktów leczniczych podawanych jednocześnie i zmniejszenie ich skuteczności.

Produkty lecznicze, które są przeciwwskazane w szczególności ze względu na spodziewane znaczne interakcje oraz możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, wymieniono w punkcie 4.3.

Znane i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi i produktami leczniczymi nie będącymi lekami przeciwretrowirusowymi przedstawiono w tabeli poniżej. Ta lista nie jest zamknięta ani wyczerpująca. Należy korzystać z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Tabela interakcji

Interakcje produktu Kaletra z podawanymi w skojarzeniu produktami leczniczymi podano w tabeli poniżej (zastosowano następujące symbole: zwiększenie ↑, zmniejszenie ↓, brak zmiany ↔).

Jeśli nie podano inaczej, w badaniach opisanych poniżej stosowano zalecaną dawkę lopinawiru i rytonawiru, tzn. 400/100 mg dwa razy na dobę.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC , C_{max} , C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z produktem Kaletra
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Lamiwudyna	Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Abakawir, zydowudyna	Abakawir, zydowudyna: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku zwiększenia sprzęgania z kwasem	Znaczenie kliniczne zmniejszonych stężeń abakawiru i zydowudyny nie jest znane.

	glukuronowym przez lopinawir + rytonawir.	
Fumaran dizoproksylu tenofowiru (DF), 300 mg raz na dobę (co odpowiada 245 mg dizoproksylu tenofowiru)	Tenofowir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Zwiększone stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z jego stosowaniem, w tym zaburzenia czynności nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
Efawirenz, 600 mg raz na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania produktu Kaletra znajdującymi się w punkcie 4.2 lub rozważyć alternatywną metodę leczenia.
Newirapina, 200 mg dwa razy na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania produktu Kaletra znajdującymi się w punkcie 4.2 lub rozważyć alternatywną metodę leczenia.
Etrawiryna (Lopinawir i rytonawir tabletki 400/100 mg dwa razy na dobę)	Etrawiryna: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Rylpiwiryna (Lopinawir i rytonawir kapsułki 400/100 mg dwa razy na dobę)	Rylpiwiryna: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (hamowanie aktywności enzymów CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu Kaletra z rylpiwiryną powoduje zwiększenie stężenia rylpiwiryny w osoczu, ale nie jest konieczna zmiana dawkowania.
<i>Antagonista receptora CCR5 HIV</i>		
Marawirok	Marawirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Dawkę marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania w skojarzeniu z produktem Kaletra 400/100 mg dwa razy na dobę.
<i>Inhibitor integrazy</i>		
Raltegrawir	Raltegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Stosowanie w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy HIV</i>		

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, na ogół nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.		
Fosamprenawir i rytonawir (700/100 mg dwa razy na dobę) (Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę) lub Fosamprenawir (1 400 mg dwa razy na dobę) (Lopinawir i rytonawir 533/133 mg dwa razy na dobę)	Fosamprenawir: istotne zmniejszenie stężeń amprenawiru.	W porównaniu do stosowania fosamprenawiru z rytonawirem w standardowych dawkach, podawanie zwiększonych dawek fosamprenawiru (1 400 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z produktem Kaletra w postaci roztworu doustnego (533/133 mg dwa razy na dobę) pacjentom leczonym uprzednio inhibitorami proteazy, powodowało częstsze występowanie działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit oraz zwiększenie stężenia triglicerydów podczas leczenia skojarzonego, bez zwiększenia skuteczności działania przeciwwirusowego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.
Typranawir i rytonawir (500/100 mg dwa razy na dobę)	Lopinawir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.
<i>Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego</i>		
Omeprazol (40 mg raz na dobę)	Omeprazol: ↔ Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Ranitydyna (150 mg pojedyncza dawka)	Ranitydyna: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Antagonista receptora adrenergicznego α₁</i>		
Alfuzosyna	Alfuzosyna: W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń alfuzosyny.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ toksyczność związana ze stosowaniem alfuzosyny, w tym niedociśnienie tętnicze, może się zwiększyć.
<i>Leki przeciwbólowe</i>		
Fentanyl	Fentanyl: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych (depresja oddechowa, sedacja) spowodowane zwiększeniem stężeń w osoczu w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	Podczas jednoczesnego podawania fentanylu i produktu Kaletra zaleca się dokładne monitorowanie działań niepożądanych (zwłaszcza depresji oddechowej oraz sedacji).
<i>Leki przeciwławicowe</i>		
Ranolazyna	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z ranolazyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciwartmyczne</i>		

Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: stężenia mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z amiodaronem lub dronedaronem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ może zwiększyć się ryzyko arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych.
Digoksyna	Digoksyna: stężenia w osoczu mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P (P-gp) przez lopinawir + rytonawir. W miarę indukcji P-gp zwiększone stężenia digoksyny mogą z czasem zmniejszyć się.	Podczas jednoczesnego podawania produktu Kaletra i digoksyny, należy zachować ostrożność oraz zaleca się, jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń digoksyny w czasie terapii. Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt Kaletra pacjentom już stosującym digoksynę, ponieważ oczekuje się, że nagle, silnie hamujące działanie rytonawiru na P-gp istotnie zwiększy stężenia digoksyny. Rozpoczęcie stosowania digoksyny u pacjentów już przyjmujących produkt Kaletra prawdopodobnie spowoduje mniejsze od oczekiwanego zwiększenie stężeń digoksyny.
Beprydyl, działająca układowo lidokaina i chinidyna	Beprydyl, działająca układowo lidokaina, chinidyna: stężenia mogą być zwiększone, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z lopinawirem + rytonawirem.	Zaleca się zachowanie ostrożności i jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń leczniczych.
<i>Antybiotyki</i>		
Klarytromycyna	Klarytromycyna: oczekuje się umiarkowanego zwiększenia AUC klarytromycyny w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę z produktem Kaletra pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.
<i>Leki przeciwnowotworowe i inhibitory kinaz</i>		
Abemacyklib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir.	Należy unikać jednoczesnego podawania abemacyklibu i produktu Kaletra. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL abemacyklibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem abemacyklibu.
Apalutamid	Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia	Zmniejszone narażenia na produkt Kaletra może spowodować potencjalną utratę odpowiedzi wirusologicznej.

	<p>narażenia na lopinawir + rytonawir.</p> <p>Stężenia apalutamidu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Ponadto, jednoczesne podawanie produktu Kaletra z apalutamidem może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym drgawek spowodowanych większymi stężeniami apalutamidu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra z apalutamidem.</p>
<p>Afatynib</p> <p>(Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Afatynib: AUC: ↑ C_{max}: ↑</p> <p>Stopień zwiększenia zależy od czasu podania rytonawiru.</p> <p>W wyniku hamowania białka oporności raka piersi - BCRP (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>, BCRP/ABCG2) i silnego hamowania P-gp przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu z produktem Kaletra. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL afatynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.</p>
Cerytynib	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i P-gp przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu z produktem Kaletra. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.</p>
Większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dazatynib i nilotynib, winkrystyna, winblastyna	<p>Większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dazatynib i nilotynib, a także winkrystyna i winblastyna: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych spowodowane zwiększeniem stężeń w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Dokładne monitorowanie tolerancji tych leków przeciwnowotworowych.</p>
Enkorafenib	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Podawanie enkorafenibu jednocześnie z produktem Kaletra może zwiększać narażenie na enkorafenib, co może zwiększać ryzyko toksyczności, w tym ryzyko ciężkich działań niepożądanych, takich jak wydłużenie odstępu QT. Należy unikać podawania enkorafenibu jednocześnie z produktem Kaletra. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Kaletra musi być podany, należy dokładnie kontrolować pacjentów pod kątem bezpieczeństwa.</p>
Fostamatynib	<p>Zwiększenie ekspozycji na metabolit fostamatynibu R406</p>	<p>Podawanie fostamatynibu jednocześnie z produktem Kaletra</p>

		może zwiększać ekspozycję na metabolit fostamatynibu R406, powodując zależne od dawki działania niepożądane, takie jak hepatotoksyczność, neutropenia, nadciśnienie tętnicze lub biegunka. W razie wystąpienia takich działań, patrz zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w ChPL fostamatynibu.
Ibrutynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Podawanie ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Kaletra może zwiększać narażenie na ibrutynib, co może powodować zwiększone ryzyko toksyczności, w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Kaletra. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Kaletra musi być podany, dawkę ibrutynibu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie kontrolować pacjenta w celu wykrycia toksyczności.
Neratynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir.	Jednoczesne stosowanie neratynibu z produktem Kaletra jest przeciwwskazane ze względu na ciężkie i (lub) zagrażające życiu potencjalne reakcje, w tym hepatotoksyczności (patrz punkt 4.3).
Wenetoklaks	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir, powodując zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje odnośnie dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich

		objawy przedmiotowe toksyczności wenetoklaksu.
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Warfaryna	Warfaryna: stężenia mogą ulec zmianie w wyniku indukcji izoenzymu CYP2C9, gdy lek ten podawany jest jednocześnie z lopinawirem + rytonawirem.	Zaleca się monitorowanie INR (międzynarodowy współczynnik czasu protrombinowego, ang. <i>international normalised ratio</i>).
Rywaroksaban (Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Rywaroksaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A i P-gp przez lopinawir z rytonawirem.	Podawanie w skojarzeniu rywaroksabanu i produktu Kaletra może zwiększyć narażenie na działanie rywaroksabanu, co może zwiększyć ryzyko krwawienia. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów leczonych jednocześnie produktem Kaletra (patrz punkt 4.4).
Dabigatranu eteksylan, Edoksaban	Dabigatranu eteksylan, Edoksaban: Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania P-gp przez lopinawir + rytonawir.	Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. <i>direct oral anticoagulants</i> , DOAC), jeśli DOAC transportowane przez P-gp, ale nie metabolizowane przez CYP3A4, w tym dabigatranu eteksylan i edoksaban, są podawane jednocześnie z produktem Kaletra.
<i>Leki przeciwdrogawkowe</i>		
Fenytoina	Fenytoina: stężenia w stanie stacjonarnym były umiarkowanie zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymów CYP2C9 i CYP2C19 przez lopinawir + rytonawir. Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez fenytoinę.	Należy zachować ostrożność podając fenytoinę z produktem Kaletra. Należy monitorować stężenia fenytoiny, gdy lek ten podawany jest w skojarzeniu z produktem Kaletra. Podczas podawania w skojarzeniu z fenytoiną, należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki produktu Kaletra. Dostosowania dawki nie oceniano w praktyce klinicznej. Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z fenytoiną.
Karbamazepina i fenobarbital	Karbamazepina: stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir. Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez karbamazepinę i fenobarbital.	Należy zachować ostrożność podając karbamazepinę lub fenobarbital z produktem Kaletra. Należy monitorować stężenia karbamazepiny i fenobarbitalu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z produktem Kaletra. Podczas podawania w skojarzeniu z karbamazepiną lub fenobarbitalem,

		należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki produktu Kaletra. Dostosowania dawki nie oceniano w praktyce klinicznej. Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z karbamazepiną i fenobarbitalem.
Lamotrygina i walproinianiany	<p>Lamotrygina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>W wyniku indukcji glukuronidacji lamotryginy.</p> <p>Walproinianiany: ↓</p>	<p>U pacjentów stosujących produkt Kaletra jednocześnie z kwasem walproinowym lub jego solami, należy dokładnie kontrolować, czy nie zmniejszyła się skuteczność kwasu walproinowego.</p> <p><u>U pacjentów, którzy rozpoczynają lub przerywają przyjmowanie produktu Kaletra w okresie jednoczesnego stosowania lamotryginy w dawce podtrzymującej:</u> może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy, jeśli dodaje się produkt Kaletra lub zmniejszenie dawki, jeśli zaprzestaje się stosowania produktu Kaletra. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężeń lamotryginy w osoczu, szczególnie przed rozpoczęciem leczenia i w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu lub zaprzestaniu stosowania produktu Kaletra, w celu ustalenia czy jest konieczne dostosowanie dawki lamotryginy.</p> <p><u>U pacjentów, którzy przyjmują produkt Kaletra i rozpoczynają stosowanie lamotryginy:</u> nie jest konieczna zmiana zalecanego stopniowego zwiększania dawki lamotryginy.</p>
<i>Leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe</i>		
<p>Trazodon pojedyncza dawka</p> <p>(Rytonawir, 200 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-krotne</p> <p>Po podaniu w skojarzeniu trazodonu i rytonawiru obserwowano działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i omdlenie.</p>	<p>Nie wiadomo, czy jednoczesne podawanie z produktem Kaletra powoduje podobne zwiększenie narażenia na trazodon. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego leczenia skojarzonego oraz rozważyć stosowanie mniejszych dawek trazodonu.</p>
<i>Leki przeciwgrzybicze</i>		
Ketokonazol i itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu i itrakonazolu (> 200 mg na dobę).

Worykonazol	Worykonazol: stężenia mogą być zmniejszone.	Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru w małych dawkach (100 mg dwa razy na dobę), takich jak w produkcie Kaletra, jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka nie uzasadnia stosowania worykonazolu.
<i>Leki przeciw dnie moczanowej</i>		
Kolchicyna, pojedyncza dawka (Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)	Kolchicyna: AUC: ↑ 3-krotne C _{max} : ↑ 1,8-krotne W wyniku hamowania P-gp i (lub) izoenzymu CYP3A4 przez rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z kolchicyną pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby jest przeciwwskazane ze względu na zwiększoną możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych związanych z kolchicyną, takich jak toksyczne działanie na układ nerwowo-mięśniowy (w tym rabdomioliza) (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną, jeśli konieczne jest leczenie produktem Kaletra. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kolchicyny.
<i>Leki przeciwhistaminowe</i>		
Astemizol Terfenadyna	Stężenia w osoczu mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i astemizolu i terfenadyny jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez te leki (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciw zakażeniom</i>		
Kwas fusydowy	Kwas fusydowy: stężenia mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z kwasem fusydowym stosowanym we wskazaniach dermatologicznych jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych kwasu fusydowego, szczególnie rabdomiolizy (patrz punkt 4.3). W przypadku jego stosowania w zakażeniach kostnowstawowych, kiedy jednoczesne podawanie jest nieuniknione, bezwzględnie zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną działań niepożądanych ze strony mięśni (patrz punkt 4.4).

<i>Leki przeciw mykobakteriom</i>		
<p>Bedakilina, pojedyncza dawka</p> <p>(Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę, dawka wielokrotna)</p>	<p>Bedakilina: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>Bardziej zaznaczoną ekspozycję osoczową na bedakilinę można zaobserwować podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem.</p> <p>Hamowanie CYP3A4 jest prawdopodobnie spowodowane przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych z bedakiliną, należy unikać stosowania skojarzenia bedakiliny z produktem Kaletra. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z produktem Kaletra. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakiliny).</p>
<p>Delamanid (100 mg dwa razy na dobę)</p> <p>(Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>Metabolit DM-6705 (czynny metabolit delamanidu) AUC: ↑ 30%</p> <p>Podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem można zaobserwować bardziej zaznaczone narażenie na metabolit DM-6705.</p>	<p>Ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc związane z metabolitem DM-6705, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z produktem Kaletra, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego delamanidu).</p>
<p>Ryfabutyna, 150 mg raz na dobę</p>	<p>Ryfabutyna (lek macierzysty i czynny metabolit 25-O-deacetyloryfabutyna): AUC: ↑ 5,7-krotne C_{max}: ↑ 3,5-krotne</p>	<p>Jeśli ryfabutyna stosowana jest z produktem Kaletra, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu, podawana w wyznaczone dni (np. poniedziałek - środa - piątek). W związku ze spodziewanym zwiększeniem narażenia na ryfabutynę, zaleca się szczególnie dokładne monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg 3 razy w tygodniu zaleca się dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu, podawanej w wyznaczone dni. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może być niewystarczająca dla zapewnienia optymalnego narażenia na ryfabutynę, co wiąże się z ryzykiem rozwoju oporności na ryfamycyny i niepowodzeniem leczenia. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu Kaletra.</p>

Ryfampicyna	Lopinawir: można zaobserwować znaczne zmniejszenie stężeń lopinawiru w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez ryfampicynę.	Nie zaleca się podawania produktu Kaletra w skojarzeniu z ryfampicyną, ponieważ zmniejszenie się stężeń lopinawiru może prowadzić do istotnego osłabienia jego działania leczniczego. Dostosowanie dawki produktu Kaletra 400 mg/400 mg (tzn. Kaletra 400/100 mg + rytonawir 300 mg) dwa razy na dobę umożliwia skompensowanie działania ryfampicyny indukującego izoenzym CYP3A4. Takie dostosowanie dawki może się jednak wiązać ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT oraz nasileniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Należy zatem unikać takiego leczenia skojarzonego, jeśli nie jest ono bezwzględnie konieczne. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, zwiększoną dawkę produktu Kaletra 400 mg/400 mg dwa razy na dobę można podawać z ryfampicyną, monitorując bezpieczeństwo stosowania i terapeutyczne stężenie leku. Dawkę produktu Kaletra należy zwiększyć dopiero po rozpoczęciu stosowania ryfampicyny (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciwpsychotyczne</i>		
Lurazydon	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu.	Jednoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pimozyd	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń pimozydu.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i pimozydu jest przeciwwskazane, ponieważ może powodować zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4.3).
Kwetiapina	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń kwetiapiny.	Jednoczesne stosowanie produktu Kaletra i kwetiapiny jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny.

<i>Pochodne benzodiazepiny</i>		
Midazolam	Midazolam podawany doustnie: AUC: ↑ 13-krotne Midazolam podawany pozajelitowo: AUC: ↑ 4-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Produktu Kaletra nie wolno stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo należy zachować ostrożność. Jeśli produkt Kaletra stosuje się jednocześnie z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach zapewniających dokładne monitorowanie stanu klinicznego i zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu zwłaszcza wtedy, gdy podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.
<i>Agonista receptora adrenergicznego β_2 (długodziałający)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: należy oczekiwać zwiększenia stężeń w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie może spowodować zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego związanych ze stosowaniem salmeterolu, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i częstoskurczu zatokowego. Z tego względu, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra z salmeterolem (patrz punkt 4.4).
<i>Leki hamujące kanał wapniowy</i>		
Felodypina, nifedypina i nikardypina	Felodypina, nifedypina, nikardypina: stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Zaleca się kliniczne monitorowanie działań leczniczych i działań niepożądanych, gdy leki te są podawane jednocześnie z produktem Kaletra.
<i>Kortykosteroidy</i>		
Deksametazon	Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez deksametazon.	Zaleca się monitorowanie kliniczne skuteczności działania przeciwwirusowego, gdy leki te są podawane z produktem Kaletra.

<p>Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy propionian flutykazonu, budesonid, triamcynolon</p>	<p>Propionian flutykazonu, 50 µg donosowo 4 razy na dobę: Stężenia w osoczu: ↑ Stężenia kortyzolu: ↓ 86%</p>	<p>Podczas stosowania propionianu flutykazonu w postaci wziewnej należy oczekiwać nasilenia jego działania. Zgłaszano występowanie układowego działania korykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym wziewnie lub donosowo; takie działanie może występować również w przypadku innych korykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budesonid i triamcynolonu. Dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra i tych glikokorykosteroidów, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania korykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokorykosteroidów i dokładnie monitorować ich działania miejscowe i układowe lub zmienić glikokorykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, podczas odstawiania glikokorykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres.</p>
<p><i>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)</i></p>		
<p>Awanafil (rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Awanafil: AUC: ↑ 13-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Stosowanie produktu Kaletra z awanofilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	<u>W leczeniu nadciśnienia płucnego:</u> podawanie produktu Kaletra jednocześnie z syldenafilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podawanie produktu Kaletra jednocześnie z tadalafilem nie jest zalecane.
Syldenafil	Syldenafil: AUC: ↑ 11-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	<u>W zaburzeniach erekcji:</u> należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil lub tadalafil pacjentom otrzymującym produkt Kaletra oraz zwiększyć ich monitorowanie ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, w tym niedociśnienia tętniczego, omdleń, zaburzeń widzenia i wydłużenia czasu trwania wzwodu (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Kaletra nie wolno stosować syldenafilu w dawkach większych niż 25 mg w ciągu 48 godzin, a tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg co 72 godziny.
Wardenafil	Wardenafil: AUC: ↑ 49-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Stosowanie wardenafilu z produktem Kaletra jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Pochodne sporyszu</i>		
Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia (patrz punkt 4.3).
<i>Lek pobudzający perystaltykę przewodu pokarmowego</i>		
Cyzapryd	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i cyzaprydu jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększać ryzyko ciężkich arytmii wywołanych przez ten lek (patrz punkt 4.3).

<i>Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C</i>		
Elbaswir/grazoprewir (50/200 mg raz na dobę)	<p>Elbaswir: AUC: ↑ 2,71-krotnie C_{max}: ↑ 1,87-krotnie C₂₄: ↑ 3,58-krotnie</p> <p>Grazoprewir: AUC: ↑ 11,86-krotnie C_{max}: ↑ 6,31-krotnie C₂₄: ↑ 20,70-krotnie</p> <p>(połączenie mechanizmów, w tym hamowanie izoenzymu CYP3A)</p> <p>Lopinawir: ↔</p>	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i elbaswiru/grazoprewiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru i produktu Kaletra jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności ALAT związanego ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir	Stężenia w surowicy sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B/3 przez lopinawir + rytonawir. Jednak tylko zwiększenie ekspozycji na woksylaprewir jest uważane za istotne klinicznie.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra i sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru.
<i>Inhibitory proteazy HCV</i>		
Symeprewir 200 mg na dobę (rytonawir 100 mg dwa razy na dobę)	Symeprewir: AUC: ↑ 7,2-krotnie C _{max} : ↑ 4,7-krotnie C _{min} : ↑ 14,4-krotnie	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra i symeprewiru.
<i>Preparaty ziołowe</i>		
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny.	Nie wolno stosować preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny razem z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli pacjent stosuje już preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić ten preparat i jeśli to możliwe, oznaczyć poziom wirerii. Stężenia lopinawiru i rytonawiru mogą się zwiększyć po zaprzestaniu stosowania dziurawca i może być konieczne ponowne dostosowanie dawki produktu Kaletra. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu

		stosowania dziurawca (patrz punkt 4.3). Dlatego bezpieczne jest rozpoczęcie przyjmowania produktu Kaletra 2 tygodnie od zaprzestania stosowania dziurawca.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna) i takrolimus	Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna), takrolimus: stężenia mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Zaleca się częstsze kontrolowanie terapeutycznych stężeń leków, aż do ustabilizowania ich stężeń w osoczu.
<i>Leki zmniejszające stężenie lipidów w osoczu</i>		
Lowastatyna i symwastatyna	Lowastatyna, symwastatyna: znacznie zwiększenie stężeń w osoczu w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Ponieważ zwiększone stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA mogą powodować miopatię, w tym rabdomiolizę, podawanie tych leków w skojarzeniu z produktem Kaletra jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi</i>		
Lomitapid	Inhibitory izoenzymu CYP3A4 zwiększają narażenie na lomitapid, a silne inhibitory zwiększają narażenie około 27 razy. Ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lomitapidu.	Jednoczesne stosowanie produktu Kaletra z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla lomitapidu) (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna	Atorwastatyna: AUC: ↑ 5,9-krotne C _{max} : ↑ 4,7-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Nie zaleca się podawania produktu Kaletra z atorwastatyną. Jeśli uważa się, że stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.4).
Rozuwastatyna, 20 mg raz na dobę	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 2-krotne C _{max} : ↑ 5-krotne Chociaż metabolizm rozuwastatyny w niewielkim stopniu przebiega z udziałem izoenzymu CYP3A4, obserwowano zwiększenie jej stężeń w osoczu. Mechanizm tej interakcji może wynikać z hamowania białek transportowych.	Należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie zmniejszonych dawek, gdy produkt Kaletra stosowany jest jednocześnie z rozuwastatyną (patrz punkt 4.4).
Fluwastatyna lub prawastatyna	Fluwastatyna, prawastatyna: nie należy oczekiwać istotnych pod względem klinicznym interakcji.	Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie fluwastatyny lub prawastatyny.

	Metabolizm prawastatyny nie zależy od izoenzymu CYP450. Metabolizm fluwastatyny częściowo zależy od izoenzymu CYP2C9.	
<i>Opioidy</i>		
Buprenorfina, 16 mg raz na dobę	Buprenorfina: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Metadon	Metadon: ↓	Zaleca się monitorowanie stężenia metadonu w osoczu.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol	Etynyloestradiol: ↓	Podczas jednoczesnego stosowania produktu Kaletra ze środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol (niezależnie od postaci farmaceutycznej, np. środki doustne lub plastry przezskórne), konieczne jest stosowanie dodatkowych metod zapobiegania ciąży.
<i>Środki stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny</i>		
Bupropion	Bupropion i jego czynny metabolit, hydroksybupropion: AUC i C _{max} : ↓ ~ 50% Działanie to może być spowodowane indukcją metabolizmu bupropionu.	Jeśli podawanie produktu Kaletra w skojarzeniu z bupropionem uzna się za konieczne, leczenie należy prowadzić dokładnie monitorując klinicznie skuteczność bupropionu, nie przekraczając zalecanych dawek, mimo zaobserwowanej indukcji metabolizmu.
<i>Terapia zastępcza hormonami tarczycy</i>		
Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje pomiędzy produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną.	Należy kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> , TSH) u pacjentów leczonych lewotyroksyną co najmniej przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia lopinawirem i rytonawirem.
<i>Leki rozszerzające naczynia</i>		
Bozentan	Lopinawir + rytonawir: stężenia lopinawiru + rytonawiru w osoczu mogą się zmniejszyć w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A4 przez bozentan. Bozentan: AUC: ↑ 5-krotne C _{max} : ↑ 6-krotne Początkowo, C _{min} bozentanu: ↑ około 48-krotne. W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	Należy zachować ostrożność stosując produkt Kaletra z bozentanem. Gdy produkt Kaletra podaje się jednocześnie z bozentanem, należy monitorować skuteczność leczenia zakażenia HIV, a pacjentów dokładnie obserwować w kierunku objawów toksyczności bozentanu, zwłaszcza w pierwszym tygodniu jednoczesnego podawania.

Riocyguat	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i P-gp przez lopinawir + rytonawir.	Nie zaleca się podawania riocyguatu w skojarzeniu z produktem Kaletra (patrz punkt 4.4 oraz ChPL riocyguatu).
<i>Inne produkty lecznicze</i>		
W oparciu o analizę znanych profili metabolicznych, nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji produktu Kaletra z dapsonem, trimetoprymem z sulfametoksazolem, azytromycyną lub flukonazolem.		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, kiedy podejmowana jest decyzja o zastosowaniu u kobiet w ciąży leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV, a w konsekwencji w celu zmniejszenia ryzyka wertykalnego przeniesienia HIV na noworodka, aby określić bezpieczeństwo dla płodu, należy uwzględnić dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz doświadczenia kliniczne u kobiet w ciąży.

Stosowanie lopinawiru z rytonawirem oceniano u ponad 3 000 kobiet w ciąży, w tym u ponad 1 000 w I trymestrze.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, na podstawie danych z rejestru stosowania leków przeciwretrowirusowych w okresie ciąży (ang. *Antiretroviral Pregnancy Registry*), prowadzonego od stycznia 1989 roku, u ponad 1 000 kobiet, u których stosowano produkt w I trymestrze ciąży, nie odnotowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych w związku z narażeniem na produkt Kaletra. Częstość występowania wad wrodzonych po narażeniu na lopinawir w którymkolwiek trymestrze ciąży była porównywalna do częstości występowania obserwowanej w populacji ogólnej. Nie zaobserwowano modelu wad rozwojowych świadczącego o wspólnej etiologii. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze wspomnianych danych wynika, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne. Lopinawir można stosować w okresie ciąży, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że lopinawir przenika do mleka. Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy przenika do mleka ludzkiego. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby kobiety będące nosicielkami HIV nie karmiły dzieci piersią, aby uniknąć przeniesienia HIV.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność. Brak danych dotyczących wpływu lopinawiru z rytonawirem na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy poinformować, że podczas leczenia produktem Kaletra zgłaszano występowanie nudności (patrz punkt 4.8).

Kaletra roztwór doustny zawiera około 42% (v/v) alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych fazy II-IV badano bezpieczeństwo stosowania produktu Kaletra u ponad 2 600 pacjentów. Ponad 700 z nich otrzymywało dawkę 800/200 mg (6 kapsułek lub 4 tabletki) raz na dobę. Obok nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), w niektórych badaniach, produkt Kaletra stosowano w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem produktem Kaletra podczas badań klinicznych były biegunka, nudności, wymioty, hipertriglicydemia i hipercholesterolemia. Biegunka, nudności i wymioty mogą występować w początkowym okresie leczenia, a hipertriglicydemia i hipercholesterolemia mogą wystąpić później. W badaniach fazy II-IV działania niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu 7% pacjentów.

Należy podkreślić, że w grupie pacjentów otrzymujących produkt Kaletra odnotowano przypadki zapalenia trzustki, w tym także u chorych, u których wystąpiła hipertriglicydemia. Ponadto, w czasie leczenia produktem Kaletra w rzadkich przypadkach informowano o wydłużeniu odstępu PR (patrz punkt 4.4).

b. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych pacjentów i dzieci w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Ustalono, że następujące zdarzenia były działaniami niepożądanymi. W kolumnie „Częstość występowania” umieszczono wszystkie zgłoszone działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, bez względu na ocenę związku przyczynowego w poszczególnych przypadkach. Działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów stwierdzone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	Zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, w tym zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie mieszków włosowych i czyrak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
	Niezbyt często	Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Hipogonadyzm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zaburzenia związane z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi, w tym cukrzyca, hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia
	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój

	Niezbyt często	Niezwykłe sny, osłabienie popędu płciowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy (w tym migrena), neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bezsenność
	Niezbyt często	Udar mózgu, drgawki, zaburzenia smaku, brak smaku, drżenie mięśniowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niedowidzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zaburzenia spowodowane zmianami miażdżycowymi, takie jak zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy, niedomykalność zastawki trójdzielnej
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności
	Często	Zapalenie trzustki ¹ , wymioty, choroba refluksowa przełyku, zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie jelita grubego, bóle brzucha (w nadbrzuszu i dole brzucha), poszerzenie obwodu brzucha, niestrawność, żylaki odbytu, wzdęcia z oddawaniem gazów
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego, w tym wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i krwotok z odbytnicy, zapalenie jamy ustnej i owrzodzenie w jamie ustnej, nietrzymanie kału, zaparcia, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby, w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT
	Niezbyt często	Żółtaczka, stłuszczenie wątroby, hepatomegalia, zapalenie dróg żółciowych, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, w tym wysypka plamkowo-grudkowa, zapalenie skóry z wysypką, w tym wyprysk i łojotokowe zapalenie skóry, poty nocne, świąd
	Niezbyt często	Łysienie, zapalenie naczyń włosowatych, zapalenie naczyń krwionośnych
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym ból stawów i ból pleców, zaburzenia mięśni, takie jak osłabienie siły mięśni i skurcze
	Niezbyt często	Rabdomioliza, martwica kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zapalenie nerek, krwimocz
	Nieznana	Kamica nerkowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji, zaburzenia miesiączkowania - brak miesiączki, krwotok miesiączkowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, w tym astenia

¹patrz punkt 4.4 zapalenie trzustki i lipidy.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu podawany drogą wziewną lub donosowo notowano zespół Cushinga. Może on również wystąpić podczas podawania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budezonidu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Podczas leczenia inhibitorami proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, informowano o zwiększaniu się aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK), bólach mięśni, zapaleniu mięśni oraz, rzadko, o rabdomiolizie.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub resztkowe patogeny oportunistyczne. Informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Jednak opisywany czas pojawienia się tych zaburzeń jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddawanych długotrwałej złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART). Częstość występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

d. Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 14 dni i starszych, profil bezpieczeństwa jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych (patrz Tabela w punkcie b).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
 PL-02 222 Warszawa
 Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas zebrane doświadczenia na temat ostrego przedawkowania produktu Kaletra u ludzi są ograniczone.

Informowano o przypadkach przedawkowania produktu Kaletra roztwór doustny (w tym zgonu). Odnotowano następujące zdarzenia w związku z nieumyślnym przedawkowaniem u urodzonych przedwcześnie noworodków: całkowity blok przedsionkowo-komorowy, kardiomiopatia, kwasica mleczanowa i ostra niewydolność nerek.

Niepożądane objawy kliniczne obserwowane u psów, to: ślinotok, wymioty oraz biegunka/nieprawidłowe stolce. Objawy działania toksycznego obserwowane u myszy, szczurów i psów to: zmniejszenie aktywności, ataksja, wyniszczenie, odwodnienie i drżenia mięśni.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu Kaletra. Postępowanie po przedawkowaniu produktu Kaletra polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jeśli to wskazane, należy usunąć niewchłonięty lek przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętego leku. Ponieważ Kaletra w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu leku z organizmu.

W przypadku przedawkowania produktu Kaletra roztwór doustny, zarówno alkohol jak i glikol propylenowy można usunąć za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki złożone stosowane w leczeniu zakażeń HIV, kod ATC: J05AR10.

Mechanizm działania

Lopinawir warunkuje działanie przeciwwirusowe produktu Kaletra. Lopinawir jest inhibitorem proteazy HIV-1 i HIV-2. Hamowanie proteazy HIV zapobiega rozszczepieniu kompleksu poliproteinowego *gag-pol*, wskutek czego dochodzi do powstawania niedojrzałych cząstek wirusa, niezdolnych do zakażenia.

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 39 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalne średnie różnice QTcF (górna granica 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiły 3,6 (6,3) i 13,1 (15,8) odpowiednio w grupie otrzymującej LPV/r 400/100 mg dwa razy na dobę i w grupie otrzymującej większą od leczniczej dawkę 800/200 mg dwa razy na dobę. Wydłużenie zespołu QRS, wynoszące od 6 ms do 9,5 ms, wywołane podawaniem lopinawiru z rytonawirem w dużej dawce (800/200 mg dwa razy na dobę), przyczynia się do wydłużenia odstępu QT. Obydwa schematy dawkowania powodowały, że narażenie w 3. dniu było około 1,5 i 3-krotnie większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym po podawaniu zalecanych dawek LPV/r raz na dobę lub dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF ≥ 60 ms w porównaniu do wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

W tym samym badaniu, w 3. dniu zaobserwowano również niewielkie wydłużenie odstępu PR u osób otrzymujących lopinawir z rytonawirem. Średnia zmiana wartości początkowych odstępu PR wynosiła od 11,6 ms do 24,4 ms w okresie 12 godzin po podaniu dawki. Maksymalna wartość odstępu PR wynosiła 286 ms i nie obserwowano przypadków bloku serca II° lub III° (patrz punkt 4.4).

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Działanie przeciwwirusowe *in vitro* lopinawiru przeciw laboratoryjnym i klinicznym szczepom HIV oceniano w liniach komórek limfoblastycznych w stanie ostrego zakażenia oraz w limfocytach krwi obwodowej. Bez ludzkiej surowicy wartość średniego stężenia skutecznego (IC₅₀) lopinawiru przeciw pięciu różnym laboratoryjnym szczepom HIV-1 wynosiła 19 nM. Bez ludzkiej surowicy lub w obecności 50% ludzkiej surowicy średnia wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw HIV-1_{III B} w komórkach MT4 wynosiła odpowiednio 17 nM i 102 nM. Bez ludzkiej surowicy średnia wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw kilku różnym izolatom klinicznym HIV-1 wynosiła 6,5 nM.

Oporność

*Selekcja oporności *in vitro**

In vitro wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir. Dokonano pasażu HIV-1 *in vitro* z użyciem wyłącznie lopinawiru oraz lopinawiru i rytonawiru w stosunku stężeń odpowiadającym zakresowi stężeń w osoczu podczas leczenia produktem Kaletra. Genotypowa i fenotypowa analiza wirusów wyselekcjonowanych w tych pasażach świadczy o tym, że rytonawir w opisanych stężeniach nie wpływa istotnie na selekcję opornych na lopinawir wirusów. Podsumowując, z charakterystyki *in vitro* fenotypowej oporności krzyżowej między lopinawirem i innymi inhibitorami proteazy wynika, że zmniejszona wrażliwość na lopinawir ściśle koreluje ze zmniejszeniem wrażliwości na rytonawir i indynawir, ale nie koreluje ściśle ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir, sakwinawir i nelfinawir.

Analiza oporności u pacjentów nie poddawanych uprzednio leczeniu przeciwretrowirusowemu

W badaniach klinicznych, w których analizowano ograniczoną liczbę wyizolowanych szczepów, nie obserwowano selekcji oporności na lopinawir u nieleczonych uprzednio pacjentów bez istotnej początkowej oporności na inhibitory proteazy. Dodatkowe informacje, patrz szczegółowy opis badań klinicznych.

Analiza oporności u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy (PI)

Selekcję oporności na lopinawir u pacjentów leczonych uprzednio bez powodzenia inhibitorem proteazy, charakteryzowano na podstawie analizy kolejnych izolatów od 19 pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy w dwóch badaniach fazy II i jednym badaniu fazy III. U pacjentów tych wystąpiła niepełna supresja wirusologiczna lub nawrót wiremii po początkowej odpowiedzi na leczenie produktem Kaletra i wykazywali oni narastającą oporność *in vitro*, gdy porównywano wartości początkowe i wartości po nawrocie wiremii (zdefiniowana jako pojawienie się nowych mutacji lub dwukrotna zmiana fenotypowej wrażliwości na lopinawir). Narastająca oporność występowała najczęściej u osób, u których izolaty początkowe wykazywały kilka mutacji związanych ze stosowaniem inhibitora proteazy, ale ich wrażliwość na lopinawir była zmniejszona mniej niż 40-krotnie. Najczęściej pojawiały się mutacje V82A, I54V i M46I. Obserwowano również mutacje L33F, I50V i V32I w połączeniu z I47V/A. 19 izolatów wykazało 4,3-krotne zwiększenie wartości IC₅₀ w porównaniu do izolatów wyjściowych (6,2 do 43-krotne w porównaniu do wirusów typu dzikiego).

Genotypowe korelacje zmniejszonej wrażliwości fenotypowej na lopinawir w wirusach wyselekcjonowanych przez inne inhibitory proteazy. *In vitro* oceniano działanie przeciwwirusowe lopinawiru przeciw 112 izolatom klinicznym pochodzącym od pacjentów leczonych bez powodzenia jednym lub kilkoma inhibitorami proteazy. Wśród tych izolatów następujące mutacje proteazy HIV związane były ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Mediana wartości IC₅₀ lopinawiru przeciw izolatom z mutacjami 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 i 8 - 10 w powyższych pozycjach aminokwasów była odpowiednio 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0-krotnie większa od wartości IC₅₀ przeciw HIV typu dzikiego. W szesnastu wirusach, które wykazywały > 20-krotną zmianę wrażliwości, mutacje wystąpiły w pozycjach 10, 54, 63 plus 82 i (lub) 84. Ponadto, wirusy te zawierały średnio 3 mutacje w

pozycjach aminokwasów 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Poza mutacjami opisanymi powyżej, mutacje V32I i I47A obserwowano w wyizolowanych po nawrocie wirerii wirusach ze zmniejszoną wrażliwością na lopinawir, pochodzących od pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i otrzymujących aktualnie produkt Kaletra. Natomiast mutacje I47A i L76V stwierdzono w izolatach o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir, uzyskanych po nawrocie wirerii od pacjentów leczonych produktem Kaletra.

Wnioski dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub schematów mutacji mogą ulec zmianie wraz z pojawieniem się dodatkowych danych. Zaleca się, aby podczas analizy wyników testów oporności zawsze korzystać z aktualnych systemów interpretacji.

Działanie przeciwwirusowe produktu Kaletra u pacjentów leczonych bez powodzenia inhibitorem proteazy

Znaczenie kliniczne zmniejszonej wrażliwości *in vitro* na lopinawir badano oceniając wirusologiczną odpowiedź na leczenie produktem Kaletra, z uwzględnieniem wyjściowego genotypu i fenotypu wirusa, u 56 pacjentów uprzednio leczonych bez powodzenia wieloma inhibitorami proteazy. Wartość IC_{50} lopinawiru przeciw 56 początkowym izolatom wirusa była od 0,6 do 96-krotnie większa niż wartość IC_{50} przeciw HIV typu dzikiego. Po 48 tygodniach leczenia produktem Kaletra, efawirenzem i nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, poziom RNA HIV w osoczu ≤ 400 kopii/ml stwierdzono u 93% (25/27), 73% (11/15) i 25% (2/8) pacjentów z początkową wrażliwością na lopinawir zmniejszoną odpowiednio < 10 razy, 10 do 40 razy oraz > 40 razy. Ponadto, odpowiedź wirusologiczną stwierdzono u 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) pacjentów z 0 - 5, 6 - 7 oraz 8 - 10 z powyższych mutacji proteazy HIV, związanych ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir. Ponieważ pacjenci ci nie otrzymywali uprzednio ani produktu Kaletra, ani efawirenu, odpowiedź można częściowo przypisać przeciwwirusowemu działaniu efawirenu, szczególnie u pacjentów zakażonych wirusem o dużej oporności na lopinawir. Badanie to nie zawierało ramienia kontrolnego z pacjentami, którzy nie otrzymywali produktu Kaletra.

Oporność krzyżowa

Aktywność innych inhibitorów proteazy przeciw wyizolowanym wirusom, w których rozwinęła się narastająca oporność na lopinawir po zastosowaniu leczenia produktem Kaletra u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy. Występowanie oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy analizowano w uzyskanych po nawrocie wirerii 18 izolatach, które wykazywały ewolucję oporności na lopinawir podczas 3 badań fazy II i jednego badania fazy III produktu Kaletra u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy. Wartość IC_{50} lopinawiru dla tych 18 izolatów na początku badania i po nawrocie wirerii zwiększyła się odpowiednio 6,9-krotnie i 63-krotnie (mediana), w porównaniu do wirusa typu dzikiego. Na ogół wirusy wyizolowane po nawrocie wirerii albo zachowały oporność (jeśli wykazywały na początku oporność krzyżową), albo rozwinęły istotną oporność krzyżową na indynawir, sakwinawir i atazanawir. Stwierdzono nieznaczne zmniejszenie aktywności amprenawiru, a wartości IC_{50} dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wirerii zwiększyły się odpowiednio 3,7-krotnie i 8-krotnie (mediana). Wyizolowane wirusy zachowały wrażliwość na typranawir, a wartości IC_{50} dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wirerii zwiększyły się odpowiednio 1,9-krotnie i 1,8-krotnie (mediana) w porównaniu do wirusa typu dzikiego. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aptivus zawiera dodatkowe informacje na temat stosowania typranawiru w leczeniu zakażenia HIV-1 opornego na lopinawir, w tym informacje o genotypowych cechach prognozujących odpowiedź na leczenie.

Wyniki badań klinicznych

Wpływ produktu Kaletra (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) na markery biologiczne (poziom RNA HIV w osoczu oraz liczbę komórek T CD4+) badano w kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Kaletra trwających od 48 do 360 tygodni.

Stosowanie u dorosłych

Pacjenci uprzednio nieleczeni przeciwretrowirusowo

Badanie M98-863 było randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z udziałem 653 pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio leków przeciwretrowirusowych, oceniającym skuteczność produktu Kaletra (400/100 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do nelfinawiru (750 mg trzy razy na dobę), podawanych razem ze stawudyną i lamiwudyną. Średnia początkowa liczba komórek T CD4⁺ wynosiła 259 komórek/mm³ (zakres: 2 do 949 komórek/mm³), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu wynosił 4,9 log₁₀ kopii/ml (zakres 2,6 do 6,8 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 1.

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinawir (N=327)
RNA HIV < 400 kopii/ml*	75%	63%
RNA HIV < 50 kopii/ml*†	67%	52%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4 ⁺ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	207	195

* analiza skuteczności leczenia uwzględniająca wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania; u pacjentów, u których nie wykonano oznaczeń, leczenie uznano za nieskuteczne pod względem wirusologicznym

† p<0,001

U 113 pacjentów leczonych nelfinawirem i 74 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem od 24. tygodnia do 96. tygodnia leczenia włącznie, stwierdzono poziom RNA HIV powyżej 400 kopii/ml. Z tej grupy, wirusy wyizolowane od 96 pacjentów leczonych nelfinawirem i od 51 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem, można było poddać amplifikacji w celu wykonania badań oporności. Oporność na nelfinawir, zdefiniowaną jako stwierdzenie w proteazie mutacji D30N lub L90M, zaobserwowano u 41 z 96 (43%) pacjentów. Oporności na lopinawir, zdefiniowanej jako obecność wszelkich pierwotnych lub czynnych miejsc mutacji w proteazie (patrz powyżej), nie zaobserwowano u żadnego z 51 (0%) pacjentów. Brak oporności na lopinawir potwierdzono analizą fenotypową.

Utrzymującą się odpowiedź wirusologiczną na produkt Kaletra (w skojarzeniu z nukleozydowymi lub nukleotydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy) stwierdzono również w małym badaniu klinicznym fazy II (M97-720) w czasie leczenia trwającego 360 tygodni. W badaniu tym leczono produktem Kaletra początkowo stu pacjentów (w tym 51 pacjentów otrzymywało 400/100 mg dwa razy na dobę, zaś 49 pacjentów otrzymywało albo 200/100 mg dwa razy na dobę, albo 400/200 mg dwa razy na dobę). Pomiędzy 48. a 72. tygodniem badania wszyscy pacjenci przeszli do fazy otwartej, otrzymując produkt Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę. Trzydziestu dziewięciu pacjentów (39%) przerwało udział w badaniu, w tym 16 (16%) z powodu działań niepożądanych, z których jedno wiązało się ze zgonem pacjenta. Badanie ukończyło 61 pacjentów (35 z nich otrzymywało zalecaną dawkę 400/100 mg dwa razy na dobę przez cały okres badania).

Tabela 2.

Wyniki w 360. tygodniu: badanie M97-720	
	Kaletra (N=100)
RNA HIV < 400 kopii/ml	61%
RNA HIV < 50 kopii/ml	59%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	501

W ciągu 360 tygodni leczenia genotypową analizę wyizolowanych wirusów przeprowadzono z powodzeniem u 19 z 28 pacjentów z potwierdzonym poziomem RNA HIV powyżej 400 kopii/ml i nie wykryto pierwotnych ani czynnych miejsc mutacji w proteazie (aminokwasy w pozycjach 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ani fenotypowej oporności na inhibitor proteazy.

Pacjenci uprzednio leczeni przeciwretrowirusowo

Badanie M97-765 jest randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, oceniającym leczenie produktem Kaletra stosowanym w dwóch dawkach (400/100 mg dwa razy na dobę oraz 400/200 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z newirapiną (200 mg dwa razy na dobę) oraz dwoma nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy u 70 pacjentów leczonych uprzednio pojedynczym inhibitorem proteazy, ale nie otrzymujących wcześniej nienukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 349 komórek/mm³ (zakres: 72 do 807 komórek/mm³), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu wynosił 4,0 log₁₀ kopii/ml (zakres: 2,9 do 5,8 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 3.

Wyniki w 24. tygodniu: badanie M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
RNA HIV < 400 kopii/ml (ITT)*	75%
RNA HIV < 50 kopii/ml (ITT)*	58%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	174

* analiza skuteczności leczenia uwzględniająca wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania; u pacjentów, u których nie wykonano oznaczeń, leczenie uznano za nieskuteczne pod względem wirusologicznym

Badanie M98-957 jest randomizowanym badaniem otwartym oceniającym leczenie produktem Kaletra stosowanym w dwóch dawkach (400/100 mg dwa razy na dobę i 533/133 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z efawirenzem (600 mg raz na dobę) i nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy u 57 pacjentów leczonych uprzednio wieloma inhibitorami proteazy, ale nie otrzymujących wcześniej nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Między 24. i 48. tygodniem u pacjentów wybranych losowo i otrzymujących dawkę 400/100 mg dwa razy na dobę zmieniono dawkę na 533/133 mg dwa razy na dobę. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 220 komórek/mm³ (zakres: 13 do 1 030 komórek/mm³).

Tabela 4.

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
RNA HIV < 400 kopii/ml*	65%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	94

* analiza skuteczności leczenia uwzględniająca wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania; u pacjentów, u których nie wykonano oznaczeń, leczenie uznano za nieskuteczne pod względem wirusologicznym

Stosowanie u dzieci

Badanie M98-940 było otwartym badaniem produktu Kaletra w postaci płynu, przeprowadzonym u 100 dzieci, które nie otrzymywały (44%) lub otrzymywały (56%) uprzednio leki przeciwretrowirusowe. Żaden z pacjentów nie był uprzednio leczony nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej dawkę 230 mg lopinawiru i 57,5 mg rytonawiru na m² pc. lub do grupy otrzymującej dawkę 300 mg lopinawiru i 75 mg rytonawiru na m² pc. Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni, otrzymywali również nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni, otrzymywali newirapinę oraz jeden lub dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Po trzech tygodniach leczenia u każdego pacjenta oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku oraz profil farmakokinetyczny w obu schematach leczenia. Następnie u wszystkich pacjentów kontynuowano leczenie podając dawkę 300/75 mg/m² pc. Średni wiek pacjentów wynosił 5 lat (zakres: 6 miesięcy do 12 lat) w tym czternastu pacjentów było w wieku poniżej 2 lat, a 6 pacjentów w wieku 1 roku lub poniżej. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 838 komórek/mm³, a średni początkowy poziom w osoczu RNA HIV-1 4,7 log₁₀ kopii/ml.

Tabela 5.

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-940*		
	Bez uprzedniego leczenia przeciwretrowirusowego (N=44)	Po uprzednim leczeniu przeciwretrowirusowym (N=56)
RNA HIV < 400 kopii/ml	84%	75%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	404	284

* Analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang: intent to treat), gdzie u pacjentów, u których nie wykonano oznaczeń leczenie uznano za nieskuteczne pod względem wirusologicznym.

Badanie P1030 było otwartym badaniem w celu ustalenia dawki, oceniającym profil farmakokinetyczny, tolerancję, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Kaletra roztwór doustny w dawce 300 mg lopinawiru i 75 mg rytonawiru na m² pc. dwa razy na dobę wraz z 2 lekami z grupy NRTI u zakażonych HIV-1 niemowląt w wieku ≥ 14 dni do ≤ 6 miesięcy. W czasie włączenia do badania mediana (zakres) miana RNA HIV-1 wynosiła 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ kopii/ml, mediana (zakres) odsetka komórek T CD4+ wynosiła 41 (16-59).

Tabela 6

Wyniki w 24. tygodniu: badanie P1030		
	Wiek: \geq 14 dni do < 6 tygodni (N=10)	Wiek: \geq 6 tygodni do < 6 miesięcy (N=21)
RNA HIV < 400 kopii/ml*	70%	48%
Mediana zmiany w liczbie komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	- 1% (95% CI: -10, 18) (n=6)	+ 4% (95% CI: -1, 9) (n=19)

* Odsetek uczestników badania z mianem RNA HIV-1 < 400 kopii/ml, którzy kontynuowali leczenie zastosowane w badaniu.

Badanie P1060 było randomizowanym, kontrolowanym badaniem dotyczącym leczenia newirapiną w porównaniu do terapii z zastosowaniem lopinawiru i rytonawiru u uczestników badania w wieku od 2 do 36 miesięcy, zakażonych HIV-1 z ekspozycją (Kohorta I) i bez ekspozycji (Kohorta II) na newirapinę podawaną w okresie ciąży w celu zapobiegania przeniesieniu zakażenia z matki na dziecko. Lopinawir i rytonawir podawano dwa razy na dobę w dawce 16/4 mg/kg mc. uczestnikom w wieku od 2 miesięcy do < 6 miesięcy, w dawce 12/3 mg/kg mc. uczestnikom w wieku \geq 6 miesięcy i o masie ciała < 15 kg, w dawce 10/2,5 mg/kg uczestnikom w wieku \geq 6 miesięcy i o masie ciała \geq 15 kg do \leq 40 kg lub w dawce 400/100 mg uczestnikom o masie ciała \geq 40 kg. W schemacie opartym na newirapinie dawkę 160-200 mg/m² pc. podawano raz na dobę przez 14 dni, a następnie dawkę 160-200 mg/m² pc. co 12 godzin. W obydwu ramionach leczenia stosowano zydowudynę w dawce 180 mg/m² pc. co 12 godzin i lamiwudynę w dawce 4 mg/kg mc. co 12 godzin. Mediana czasu obserwacji wynosiła 48 tygodni w Kohorcie I i 72 tygodnie w Kohorcie II. W czasie włączenia do badania mediana wieku wynosiła 0,7 lat, mediana liczby komórek T CD4+ wynosiła 1147 komórek/mm³, mediana odsetka komórek T CD4+ wynosiła 19%, a mediana miana RNA HIV-1 > 750 000 kopii/ml. Wśród 13 uczestników badania, u których leczenie uznano za nieskuteczne pod względem wirusologicznym, na podstawie dostępnych danych o oporności, nie stwierdzono oporności na lopinawir i rytonawir w grupie otrzymującej lopinawir i rytonawir.

Tabela 7

Wyniki w 24. tygodniu: badanie P1060				
	Kohorta I		Kohorta II	
	lopinawir/rytonawir (N=82)	newirapina (N=82)	lopinawir/rytonawir (N=140)	newirapina (N=147)
Nieskuteczność leczenia pod względem wirusologicznym*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

* Definiowane jako potwierdzone miano RNA HIV-1 w osoczu > 400 kopii/ml w 24. tygodniu lub nawrót wirerii > 4000 kopii/ml po 24. tygodniu. Wartość ogólnego odsetka nieskuteczności leczenia pod względem wirusologicznym uwzględniająca różnice w leczeniu między podgrupami wiekowymi, ważona z uwzględnieniem dokładności oceny w obrębie każdej podgrupy wiekowej; p=0,015 (Kohorta I); p< 0,001 (Kohorta II).

Badanie CHER było randomizowanym badaniem otwartym, porównującym 3 strategie leczenia (leczenie odroczone, wczesne leczenie przez 40 tygodni lub wczesne leczenie przez 96 tygodni) u dzieci zakażonych HIV-1 w okresie okołoporodowym. W schemacie leczenia stosowano zydowudynę z lamiwudyną oraz lopinawirem w dawce 300 mg i rytonawirem w dawce 75 mg/m² pc. dwa razy na dobę do wieku 6 miesięcy, a następnie lopinawir w dawce 230 mg i rytonawir w dawce 57,5 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Nie informowano o zdarzeniach nieskuteczności leczenia pod względem wirusologicznym przypisywanego toksyczności ograniczającej zastosowanie leczenia.

Tabela 8

Ryzyko względne zgonu lub nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu w stosunku do odroczonego leczenia przeciwretrowirusowego: badanie CHER		
	Ramię 40 tygodni (N=13)	Ramię 96 tygodni (N=13)
Ryzyko względne zgonu lub nieskuteczności leczenia*	0,319	0,332

* Nieskuteczność definiowana jako progresja kliniczna, immunologiczna choroby, nieskuteczność leczenia pod względem wirusologicznym lub toksyczność leczenia przeciwretrowirusowego ograniczająca stosowanie schematu leczenia
 $p=0,0005$ (ramię 40 tygodni); $p < 0,0008$ (ramię 96 tygodni).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne lopinawiru podawanego jednocześnie z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników oraz pacjentów zakażonych HIV. Między obiema grupami nie zaobserwowano istotnych różnic. Lopinawir jest prawie całkowicie metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A. Rytonawir hamuje metabolizm lopinawiru, zwiększając jego stężenie w osoczu. W różnych badaniach, w wyniku podawania produktu Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę, u pacjentów zakażonych HIV, średnie stężenie lopinawiru w osoczu w stanie stacjonarnym było 15 do 20-krotnie większe niż stężenie rytonawiru. Stężenia rytonawiru w osoczu stanowiły mniej niż 7% stężeń uzyskanych po podawaniu rytonawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę. *In vitro* wartość IC_{50} lopinawiru jest około 10-krotnie mniejsza niż rytonawiru. Zatem przeciwwirusowe działanie produktu Kaletra jest wynikiem działania lopinawiru.

Wchłanianie

Po podaniu wielokrotnym produktu Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, bez ograniczeń w przyjmowaniu pokarmów, w stanie stacjonarnym średnie maksymalne stężenie (C_{max}) lopinawiru w osoczu \pm SD wyniosło $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$ i występowało około 4 godziny po podaniu. W stanie stacjonarnym średnie stężenie minimalne (C_{trough}) przed podaniem dawki porannej wynosiło $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. Wartość AUC lopinawiru w trwającej 12 godzin przerwie między dawkami wynosiła średnio $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. U człowieka nie ustalono bezwzględnej dostępności biologicznej lopinawiru stosowanego w jednym preparacie z rytonawirem.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Wykazano biorównoważność produktu Kaletra w postaci kapsułek miękkich i roztworu doustnego po spożyciu posiłku o umiarkowanej zawartości tłuszczu. Po jednorazowym podaniu produktu Kaletra kapsułki miękkie w dawce 400/100 mg z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu (500 – 682 kcal; 22,7 – 25,1% z tłuszczu) AUC i C_{max} lopinawiru zwiększyły się odpowiednio o 48% i 23% w porównaniu do wartości po podawaniu leku na czczo. Podobnie w przypadku produktu Kaletra roztwór doustny AUC i C_{max} lopinawiru zwiększyło się o odpowiednio 80% i 54%. Podawanie produktu Kaletra z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (872 kcal; 55,8% z tłuszczu) spowodowało zwiększenie AUC i C_{max} lopinawiru o odpowiednio 96% i 43% (kapsułki miękkie) oraz o odpowiednio 130% i 56% (roztwór doustny). W celu zwiększenia dostępności biologicznej i ograniczenia do minimum zmian parametrów farmakokinetycznych produkt Kaletra należy przyjmować z pokarmem.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym lopinawir wiąże się z białkami surowicy w około 98-99%. Lopinawir wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną α -1 (AAG), jak i z albuminą, ale jego powinowactwo do AAG jest większe. W stanie stacjonarnym wiązanie lopinawiru z białkami nie zmienia się w całym zakresie

stężenia oznaczanych po podaniu produktu Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę i jest podobne u zdrowych ochotników oraz osób zakażonych HIV.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że lopinawir jest metabolizowany przede wszystkim w wyniku reakcji oksydacji. Lopinawir jest głównie metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu P450, prawie wyłącznie z udziałem izoenzymu CYP3A. Rytonawir jest bardzo silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A, przez co hamuje metabolizm lopinawiru, w wyniku czego zwiększa się stężenie lopinawiru w osoczu. Badanie prowadzone u ludzi z użyciem lopinawiru znakowanego ¹⁴C wykazało, że po jednorazowym podaniu produktu Kaletra w dawce 400/100 mg, 89% radioaktywności w osoczu pochodziło z macierzystej substancji czynnej. U człowieka zidentyfikowano co najmniej 13 metabolitów lopinawiru będących produktami oksydacji. Główne metabolity lopinawiru to para epimerów, o działaniu przeciwwirusowym – 4-okso- i 4-hydroksymetabolit, ale pochodzą z nich śladowe ilości całkowitej radioaktywności oznaczonej w osoczu. Wykazano, że rytonawir indukuje enzymy metabolizujące, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu i prawdopodobnie również indukcję metabolizmu lopinawiru. W przypadku wielokrotnego podawania leku stężenie lopinawiru, oznaczane przed podaniem kolejnej dawki, zmniejsza się z czasem i stabilizuje się po około 10-14 dniach.

Eliminacja

Po jednorazowym podaniu ¹⁴C lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg, w moczu i kale wykrywa się odpowiednio 10,4 ± 2,3% i 82,6 ± 2,5% podanej dawki ¹⁴C lopinawiru. W niezmienionej postaci wydalana się z moczem i kałem odpowiednio około 2,2% i 19,8% podanej dawki. Po podaniu wielokrotnym mniej niż 3% podanej dawki lopinawiru wydalane jest w niezmienionej postaci z moczem. Efektywny okres półtrwania (między wystąpieniem stężenia maksymalnego i minimalnego) lopinawiru w czasie trwającej 12 godzin przerwy w dawkowaniu wynosi średnio 5-6 godzin, a pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) lopinawiru wynosi 6 do 7 l/h.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat dotyczą właściwości farmakokinetycznych produktu Kaletra w dawce 300/75 mg/m² pc. dwa razy na dobę, które badano u łącznie 31 dzieci w wieku od 14 dni do 6 miesięcy. Właściwości farmakokinetyczne produktu Kaletra w dawce 300/75 mg/m² pc. dwa razy na dobę z newirapiną oraz w dawce 230/57,5 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez newirapiny badano u 53 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Średnie wartości (SD) uzyskane w badaniach przedstawiono poniżej w tabeli. Po zastosowaniu schematu leczenia dawką 230/57,5 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez newirapiny i dawki 300/75 mg/m² pc. dwa razy na dobę z newirapiną, stężenie lopinawiru w osoczu było podobne do stężenia oznaczonego u dorosłych pacjentów leczonych dawką 400/100 mg dwa razy na dobę bez newirapiny.

C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	AUC₁₂ (µg•h/ml)
Kohorta w wieku ≥ 14 dni do < 6 tygodni (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Kohorta w wieku ≥ 6 tygodni do < 6 miesięcy (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Kohorta w wieku ≥ 6 miesięcy do < 12 lat (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
Dorośli^c		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

- a. Kaletra roztwór doustny w dawce 230/57,5 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez newirapiny
- b. Kaletra roztwór doustny w dawce 300/75 mg/m² pc. dwa razy na dobę z newirapiną
- c. Kaletra tabletki powlekane w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym

Płeć, rasa i wiek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu Kaletra u starszych pacjentów. U dorosłych pacjentów nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią. Nie stwierdzono także różnic farmakokinetycznych zależnych od rasy.

Niewydolność nerek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu Kaletra u pacjentów z niewydolnością nerek. Ponieważ w przypadku lopinawiru klirens nerkowy jest nieistotny, nie oczekuje się zmniejszenia klirensu całkowitego u pacjentów z niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby

Parametry farmakokinetyczne lopinawiru w stanie stacjonarnym u pacjentów zakażonych HIV z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby porównano z analogicznymi parametrami u pacjentów zakażonych HIV z prawidłową czynnością wątroby w ramach badania, w którym podawano wielokrotnie lopinawir z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie całkowitego stężenia lopinawiru o około 30%, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności u gryzoni i psów po podaniu dawek wielokrotnych, umożliwiły określenie narządów docelowych leku. Są nimi: wątroba, nerki, gruczoł tarczowy, śledziona i krwinki czerwone we krwi obwodowej. Na zmiany w wątrobie wskazywał obrzęk komórek z ogniskowym zwyrodnieniem. O ile stopień narażenia powodującego te zmiany był porównywalny do narażenia występującego klinicznie u człowieka lub mniejszy, to dawki podawane zwierzętom były ponad sześciokrotnie większe od zalecanej dawki klinicznej. Tylko u myszy narażenie na dawki co najmniej dwa razy większe od stosowanych u ludzi powodowało niewielkie zwyrodnienie kanalików nerkowych. Nie stwierdzono zmian w nerkach u szczurów i psów. U szczurów zmniejszenie stężenia tyroksyny w surowicy powodowało zwiększenie uwalniania TSH, a w rezultacie przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego. Zmiany te ustępowały po zaprzestaniu podawania substancji czynnej i nie występowały u myszy i psów. Anizocytozę i poikilocytozę z ujemnym odczynem Coombsa obserwowano u szczurów, ale nie u myszy ani u psów. Powiększenie śledziony z histiocytozą obserwowano u szczurów, ale nie u innych gatunków. Stężenie cholesterolu w surowicy było zwiększone u gryzoni, ale nie u psów, a stężenie triglicerydów było zwiększone tylko u myszy.

W badaniach *in vitro* największe badane stężenia lopinawiru z rytonawirem powodowały 30% blokowanie sklonowanych ludzkich kanałów potasowych wyizolowanych z mięśnia sercowego (HERG). W tych stężeniach uzyskiwano narażenie na lopinawir odpowiadające siedmiokrotnej wartości całkowitego stężenia lopinawiru i piętnastokrotnej wartości maksymalnego stężenia w osoczu wolnego lopinawiru u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki leczniczej. Z kolei, lopinawir z rytonawirem w podobnym stężeniu nie powodował spowolnienia repolaryzacji włókien Purkiniego w sercu psa. Lopinawir z rytonawirem w mniejszym stężeniu nie powodował istotnej blokady prądu jonów potasowych (HERG). Badania dystrybucji leku w tkankach wykonane u szczurów nie wskazały istotnej retencji substancji czynnej w mięśniu sercowym. Po 72 godzinach wartość AUC w mięśniu sercowym wynosiła około 50% wartości AUC mierzonej w osoczu. Uzasadnione jest zatem przypuszczenie, że stężenie lopinawiru w mięśniu sercowym nie będzie istotnie większe od stężenia w osoczu.

U psów w badaniu elektrokardiograficznym obserwowano wyraźny załamek U, związany z wydłużeniem odstępu PR i bradykardią. Uznano, że efekt ten spowodowany jest zaburzeniami elektrolitowymi.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji przedklinicznych nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć potencjalnego działania tego produktu leczniczego na serce u ludzi (patrz również punkty 4.4 i 4.8).

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla samic powodowało działania toksyczne na zarodek i płód (utrata ciąży, zmniejszona zdolność do życia płodów, zmniejszona masa ciała płodów,

zwiększona częstość występowania zmian kośćca) oraz, po urodzeniu, działanie toksyczne na rozwój (zmniejszenie przeżywalności młodych). Ogólnoustrojowe narażenie na lopinawir z rytonawirem podawanych w dawkach toksycznych dla matki i rozwijającego się zarodka i płodu, było mniejsze niż zamierzone narażenie podczas stosowania dawek leczniczych u ludzi.

Długotrwałe badania rakotwórczości lopinawiru z rytonawirem przeprowadzone na myszach wykazały niegenotoksyczną, mitogenną indukcję guzów wątroby co, jak się powszechnie uważa, ma niewielki związek z zagrożeniami u człowieka.

W badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach nie wykazano działania nowotworowego. Lopinawir z rytonawirem nie działał mutagenie ani nie uszkadzał chromosomów w badaniach z użyciem szeregu testów *in vitro* i *in vivo* takich, jak: test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojądrowy w komórkach myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Roztwór doustny zawiera:

alkohol (42,4% v/v),

syrop kukurydziany o dużej zawartości fruktozy,

glikol propylenowy (15,3% w/v),

wodę oczyszczoną,

glicerol,

powidon,

aromat Magnasweet-110 (mieszanina glicyryzanu jednoamonowego i glicerolu),

aromat waniliowy (zawierający kwas p-hydroksybenzoesowy, aldehyd p-hydroksybenzoesowy, kwas wanilinowy, wanilinę, heliotropina, etylowanilinę),

polioksyetylenowany uwodorniony olej rycynowy 40,

aromat landrynkowy (zawierający etylomaltol, etylowanilinę, acetoinę, dihydrokumarynę, glikol propylenowy),

potasu acesulfam,

sacharyna sodowa,

sodu chlorek,

olejek mięty pieprzowej,

sodu cytrynian,

kwas cytrynowy,

lewomentol.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

W okresie stosowania przez pacjenta, kiedy produkt nie jest przechowywany w lodówce, nie należy przechowywać go w temperaturze powyżej 25°C, a pozostałość leku nie wykorzystaną w ciągu 42 dni (6 tygodni), należy wyrzucić. Zaleca się zapisanie na opakowaniu daty wyjęcia z lodówki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Kaletra roztwór doustny dostarczany jest w butelkach wielodawkowych z politereftalanu etylenu (PET) w kolorze bursztynowym o pojemności 60 ml.

Produkt Kaletra roztwór doustny dostępny jest w dwóch wielkościach opakowań:

- 120 ml (2 butelki x 60 ml) oraz 2 strzykawki o pojemności 2 ml z podziałką co 0,1 ml.
Dla objętości do 2 ml. Dla większych objętości dostępne jest alternatywne opakowanie.
- 300 ml (5 butelek x 60 ml) oraz 5 strzykawek o pojemności 5 ml z podziałką co 0,1 ml.
Dla objętości większych niż 2 ml. Dla mniejszych objętości dostępne jest alternatywne opakowanie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/172/003

EU/1/01/172/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 marca 2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 marca 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kaletra 200 mg/50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg lopinawiru oraz 50 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Czerwona z wytłoczonym „AL” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kaletra w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Wybór produktu Kaletra do leczenia pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio inhibitorami proteazy, powinien opierać się na indywidualnych badaniach oporności wirusa oraz analizie prowadzonego w przeszłości leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Kaletra powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Tabletki produktu Kaletra należy połykać w całości, nie wolno ich żuć, łamać lub rozkruszać.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Zazwyczaj zalecana dawka produktu Kaletra tabletki wynosi 400/100 mg (dwie tabletki po 200/50 mg) podawane dwa razy na dobę, z jedzeniem lub bez. U dorosłych pacjentów, gdy podczas leczenia konieczne jest podawanie pacjentowi leku raz na dobę, produkt Kaletra tabletki można stosować w dawce 800/200 mg (cztery tabletki po 200/50 mg) raz na dobę, z jedzeniem lub bez. Podawanie produktu raz na dobę należy ograniczyć tylko do dorosłych pacjentów z bardzo małą liczbą mutacji opornych na inhibitor proteazy (PI) (tzn. mniej niż 3 mutacje odporne na PI zgodnie z wynikami badań klinicznych, pełna charakterystyka populacji patrz punkt 5.1) oraz należy liczyć się z ryzykiem słabszego utrzymywania się supresji wirusologicznej (patrz punkt 5.1) oraz większym ryzykiem wystąpienia biegunki (patrz punkt 4.8) niż podczas zalecanego zwykle dawkowania dwa razy na dobę. Pacjenci, którzy mają trudności w połykaniu, mogą stosować lek w postaci roztworu doustnego. Odnośnie dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaletra roztwór doustny.

Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)

Dawka produktu Kaletra tabletki (400/100 mg dwa razy na dobę), stosowana u dorosłych, może być podana dzieciom o masie ciała 40 kg lub większej lub o powierzchni ciała (pc.)* większej niż 1,4 m². Dawkowanie u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg lub o powierzchni ciała między 0,5 i 1,4 m², które są zdolne do połykania tabletek, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaletra tabletki powlekane 100 mg/25 mg. W przypadku dzieci, które nie są zdolne do połykania tabletek, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaletra roztwór doustny. Na podstawie aktualnie dostępnych danych, produktu Kaletra nie należy stosować raz na dobę u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

* Powierzchnię ciała (pc.) można obliczyć za pomocą następującego wzoru:

$$\text{pc. (m}^2\text{)} = \sqrt{[\text{wzrost (cm)} \times \text{masa ciała (kg)} / 3600]}$$

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kaletra u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Leczenie skojarzone: efawirenz lub newirapina

Tabela poniżej zawiera zalecenia dotyczące dawkowania produktu Kaletra tabletki lub roztwór doustny w zależności od powierzchni ciała, gdy produkt Kaletra stosowany jest w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną u dzieci.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w przypadku stosowania w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną	
Powierzchnia ciała (m ²)	Zalecane dawkowanie lopinawiru z rytonawirem (mg lub ml) dwa razy na dobę*.
≥ 0,5 do < 0,8	200/50 mg tabletki
≥ 0,8 do < 1,2	300/75 mg tabletki
≥ 1,2 do < 1,4	400/100 mg tabletki
≥ 1,4	6,5 ml roztworu doustnego**

* Tabletek produktu Kaletra nie wolno żuć, łamać lub rozkruszać.

** Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaletra roztwór doustny odnośnie zalecanego dawkowania

Można rozważyć stosowanie wyłącznie produktu Kaletra tabletki 200/50 mg lub w połączeniu z produktem Kaletra tabletki 100/25 mg tak, aby uzyskać zalecane dawkowanie.

Niewydolność wątroby

U pacjentów zakażonych HIV z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano około 30% zwiększenie narażenia na lopinawir, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produktu Kaletra nie wolno stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Klirens nerkowy lopinawiru i rytonawiru jest nieistotny i dlatego nie oczekuje się zwiększenia ich stężeń w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek. Lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami i dlatego jest mało prawdopodobne, że będą w znacznym stopniu usunięte z organizmu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Ciąża i okres po porodzie

- W okresie ciąży i po porodzie nie ma konieczności zmiany dawkowania lopinawiru z rytonawirem.

- Kobietom w ciąży nie zaleca się podawania lopinawiru z rytonawirem raz na dobę ze względu na brak danych farmakokinetycznych i klinicznych.

Sposób podawania

Produkt Kaletra tabletki należy podawać doustnie. Tabletki należy połykać w całości, nie wolno ich żuć, łamać lub rozkruszać. Produkt Kaletra tabletki można stosować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby.

Kaletra zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Produktu Kaletra nie należy podawać jednocześnie z lekami, których klirens w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, a podwyższenie stężenia tych leków w osoczu jest związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi. Do leków tych zalicza się:

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze w danej grupie	Uzasadnienie
Zwiększenie stężenia jednocześnie podawanego produktu leczniczego		
Antagonista receptora adrenergicznego α_1	Alfuzosyna	Zwiększone stężenia alfuzosyny w osoczu mogą doprowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego. Jednoczesne podawanie z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwartmyczne	Amiodaron, dronedaron	Zwiększone stężenia amiodaronu i dronedaronu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka zaburzeń rytmu serca lub innych ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększone stężenia kwasu fusydowego w osoczu. W zakażeniach dermatologicznych jednoczesne podawanie z kwasem fusydowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwnowotworowe	Neratynib	Zwiększone stężenia neratynibu w osoczu mogą zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
	Wenetoklaks	Zwiększone stężenia wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.5).
Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicyna	Zwiększone stężenia kolchicyny w osoczu. Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększone stężenia astemizolu i terfenadyny w osoczu. Z tego powodu zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez te produkty (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwpsychotyczne/ leki neuroleptyczne	Lurazydon	Zwiększone stężenie lurazydonu w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
	Pimozyd	Zwiększone stężenia pimozydu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń hematologicznych lub ciężkich działań niepożądanych wywołanych przez ten produkt (patrz punkt 4.5).
	Kwetiapina	Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu, co może prowadzić do śpiączki. Równoczesne podawanie kwetiapiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Alkaloidy sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększone stężenia pochodnych sporyszu w osoczu prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń i niedokrwienia (patrz punkt 4.5).
Lek pobudzający perystaltykę przewodu pokarmowego	Cyzapryd	Zwiększone stężenia cyzaprydu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez ten produkt (patrz punkt 4.5).
Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C	Elbaswir/grazoprewir	Podwyższone ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkt 4.5).
Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększone stężenia lowastatyny i symwastatyny w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP)	Lomitapid	Zwiększone stężenia lomitapidu w osoczu (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Syldenafil	Przeciwwskazany wyłącznie w przypadku, gdy stosowany jest w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> , PAH). Zwiększone stężenia syldenafilu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem syldenafilu (do których zalicza się niedociśnienie tętnicze i omdlenie). Podawanie w skojarzeniu z syldenofilem u pacjentów z zaburzeniami erekcji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.
	Wardenafil	Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Leki uspokajające, leki nasenne	Podawany doustnie midazolam, triazolam	Zwiększone stężenia podawanego doustnie midazolamu i triazolamu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka skrajnej sedacji i depresji oddechowej wywołanej przez te leki. Zachowanie ostrożności podczas pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5.
---------------------------------	--	--

Zmniejszenie stężenia produktów leczniczych zawierających lopinawir + rytonawir

Preparaty ziołowe	Dziurawiec zwyczajny	Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężeń w osoczu i osłabienia działania klinicznego lopinawiru i rytonawiru (patrz punkt 4.5).
-------------------	----------------------	--

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami

Niewydolność wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Kaletra u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Kaletra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i groźących zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego leczenia przeciwwirusowego z powodu zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednią informacją o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego występują częściej i dlatego należy ich kontrolować zgodnie z obowiązującymi schematami postępowania. Jeśli u pacjentów tych wystąpią objawy nasilenia się choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

U pacjentów zakażonych wyłącznie HIV-1 oraz u osób leczonych profilaktycznie po narażeniu już po 7 dniach po rozpoczęciu leczenia lopinawirem i rytonawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi notowano zwiększoną aktywność aminotransferaz wraz ze zwiększonym stężeniem bilirubiny lub bez takiego zwiększenia stężenia. W niektórych przypadkach zaburzenia czynności wątroby były poważne.

Przed rozpoczęciem leczenia lopinawirem i rytonawirem należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne, a podczas leczenia prowadzić dokładną kontrolę.

Niewydolność nerek

Klirens nerkowy lopinawiru i rytonawiru jest nieistotny i dlatego nie oczekuje się zwiększenia ich stężeń w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek. Lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami i dlatego jest mało prawdopodobne, że będą w znacznym stopniu usunięte z organizmu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Hemofilia

U pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy, informowano o występowaniu zwiększonego krwawienia, w tym samoistnych wylewów krwi do skóry i do jam stawowych. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano lub wznowiono leczenie inhibitorami proteazy, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Przypuszczalnie istnieje związek przyczynowy, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy uprzedzić o możliwości wystąpienia zwiększonego krwawienia.

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych produktem Kaletra opisywano przypadki zapalenia trzustki, występującego także u pacjentów, u których rozwinęła się hipertriglicydemia. W większości tych przypadków pacjenci przebyli w przeszłości zapalenie trzustki i (lub) byli równocześnie leczeni innymi lekami, których podawanie wiązano z zapaleniem trzustki. Znaczne zwiększenie stężenia triglicerydów jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV może występować ryzyko podwyższenia stężenia triglicerydów i wystąpienia zapalenia trzustki.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) należy uwzględnić możliwość wystąpienia zapalenia trzustki. Pacjentów, u których wystąpią te objawy przedmiotowe lub podmiotowe, należy zbadać, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, zaprzestać podawania produktu Kaletra (patrz punkt 4.8).

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, cART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub resztkowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia cART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej, informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałej złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wydłużenie odstępu PR

Wykazano, że lopinawir z rytonawirem powodują u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową strukturalną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u pacjentów przyjmujących leki o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstępow PR (takie jak werapamil lub atazanawir) otrzymujących lopinawir z rytonawirem w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Kaletra u tych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Kaletra zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Kaletra może zwiększać stężenia w osoczu leków, które są metabolizowane głównie z udziałem izoenzymu CYP3A. Takie zwiększenie w osoczu stężeń leków podawanych w skojarzeniu z produktem Kaletra może nasilać lub wydłużać ich działanie lecznicze i działania niepożądane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakiliny).

Jednoczesne podawanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (takim jak lopinawir i rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązane z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego też, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z lopinawirem i rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

U pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak rytonawir, informowano o występowaniu zagrażających życiu i powodujących zgon interakcji leków. Jednoczesne stosowanie z kolchicyną jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Podawanie produktu Kaletra w skojarzeniu z:

- tadalafil, wskazanym w leczeniu nadciśnienia płucnego, nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- riocyguatem, nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- kwasem fusydowym w leczeniu zakażeń kostno-stawowych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- salmeterolem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- rywaroksabanem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania produktu Kaletra w skojarzeniu z atorwastatyną. Jeśli stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania. Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli produkt Kaletra jest podawany jednocześnie z rozuwastatyną. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE 5)

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując sildenafil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń erekcji pacjentom stosującym produkt Kaletra. W przypadku podawania w skojarzeniu produktu Kaletra z tymi produktami, należy oczekiwać znacznego zwiększenia ich stężeń, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, omdlenie, zaburzenia widzenia i wydłużenie czasu wzwodu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu z lopinawirem i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne przyjmowanie z produktem Kaletra sildenafilu stosowanego w leczeniu nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt Kaletra i produkty lecznicze, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT, takie jak chlorfeniramina, chinidyna, erytromycyna, klarytromycyna. Kaletra może zwiększać stężenie tych jednocześnie podawanych produktów leczniczych, powodując nasilenie ich działań niepożądanych na serce. O zdarzeniach dotyczących serca informowano w badaniach przedklinicznych produktu Kaletra. Nie można zatem obecnie wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych produktu Kaletra na serce (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Nie zaleca się podawania produktu Kaletra w skojarzeniu z ryfampicyną. Ryfampicyna stosowana jednocześnie z produktem Kaletra powoduje znaczne zmniejszenie stężenia lopinawiru, co z kolei może prowadzić do istotnego osłabienia działania leczniczego lopinawiru. Odpowiednie narażenie na lopinawir z rytonawirem można uzyskać stosując wyższą dawkę produktu Kaletra, ale wiąże się to z większym ryzykiem toksycznego działania na wątrobę i układ pokarmowy. Należy zatem unikać podawania w skojarzeniu, chyba że jest to uznane za bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Kaletra i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A4, takich jak budezonid i triamcynolon, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Inne

Kaletra nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV lub AIDS. U osób przyjmujących produkt Kaletra nadal występować mogą zakażenia lub inne choroby związane z chorobą wywołaną przez HIV lub z AIDS.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kaletra zawiera lopinawir i rytonawir, które *in vitro* są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Podawanie produktu Kaletra jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem izoenzymu CYP3A może powodować zwiększenie ich stężeń w osoczu, co może nasilić lub wydłużyć ich działania lecznicze i niepożądane. W stężeniach mających znaczenie kliniczne, Kaletra nie hamuje izoenzymów CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 lub CYP1A2 (patrz punkt 4.3).

Wykazano, że *in vivo* Kaletra indukuje swój własny metabolizm oraz zwiększa biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem izoenzymów cytochromu P450 (w tym CYP2C9 i CYP2C19) oraz w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym. Może to spowodować obniżenie w osoczu stężeń produktów leczniczych podawanych jednocześnie i zmniejszenie ich skuteczności.

Produkty lecznicze, które są przeciwwskazane w szczególności ze względu na spodziewane znaczne interakcje oraz możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, wymieniono w punkcie 4.3.

Wszystkie badania interakcji, jeśli nie podano inaczej, zostały wykonane z użyciem produktu Kaletra kapsułki, który zapewnia o około 20% mniejsze narażenie na lopinawir niż tabletki 200/50 mg.

Znane i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi i produktami leczniczymi nie będącymi lekami przeciwretrowirusowymi przedstawiono w tabeli poniżej. Ta lista nie jest zamknięta ani wyczerpująca. Należy korzystać z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Tabela interakcji

Interakcje produktu Kaletra z podawanymi w skojarzeniu produktami leczniczymi podano w tabeli poniżej (zastosowano następujące symbole: zwiększenie ↑, zmniejszenie ↓, brak zmiany ↔).

Jeśli nie podano inaczej, w badaniach opisanych poniżej stosowano zalecaną dawkę lopinawiru i rytonawiru, tzn. 400/100 mg dwa razy na dobę.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z produktem Kaletra
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Lamiwudyna	Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Abakawir, zydowudyna	Abakawir, zydowudyna: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku zwiększenia sprzęgania z kwasem glukuronowym przez lopinawir + rytonawir.	Znaczenie kliniczne zmniejszonych stężeń abakawiru i zydowudyny nie jest znane.
Fumaran dizoproksylu tenofowiru (DF), 300 mg raz na dobę (co odpowiada 245 mg dizoproksylu tenofowiru)	Tenofowir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Zwiększone stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z jego stosowaniem, w tym zaburzenia czynności nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
Efawirenz, 600 mg raz na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania produktu Kaletra znajdującymi się w punkcie 4.2 lub rozważyć alternatywną metodę leczenia.
Newirapina, 200 mg dwa razy na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania produktu Kaletra znajdującymi się w punkcie 4.2 lub rozważyć alternatywną metodę leczenia. Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z newirapiną.
Etrawiryina (Lopinawir i rytonawir tabletki 400/100 mg dwa razy na dobę)	Etrawiryina: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

	Lopinawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	
Rylpiwiryna (Lopinawir i rytonawir kapsułki 400/100 mg dwa razy na dobę)	Rylpiwiryna: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (hamowanie aktywności enzymów CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu Kaletra z rylpiwiryną powoduje zwiększenie stężenia rylpiwiryny w osoczu, ale nie jest konieczna zmiana dawkowania.
<i>Antagonista receptora CCR5 HIV</i>		
Marawirok	Marawirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Dawkę marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania w skojarzeniu z produktem Kaletra 400/100 mg dwa razy na dobę.
<i>Inhibitor integrazy</i>		
Raltegrawir	Raltegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Stosowanie w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy HIV</i> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, na ogół nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.		
Fosamprenawir i rytonawir (700/100 mg dwa razy na dobę) (Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę) lub Fosamprenawir (1 400 mg dwa razy na dobę) (Lopinawir i rytonawir 533/133 mg dwa razy na dobę)	Fosamprenawir: istotne zmniejszenie stężenia amprenawiru.	W porównaniu do stosowania fosamprenawiru z rytonawirem w standardowych dawkach, podawanie zwiększonych dawek fosamprenawiru (1 400 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z produktem Kaletra w postaci roztworu doustnego (533/133 mg dwa razy na dobę) pacjentom leczonym uprzednio inhibitorami proteazy, powodowało częstsze występowanie działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit oraz zwiększenie stężenia triglicerydów podczas leczenia skojarzonego, bez zwiększenia skuteczności działania przeciwwirusowego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

		Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z amprenawirem.
Typranawir i rytonawir (500/100 mg dwa razy na dobę)	Lopinawir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.
<i>Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego</i>		
Omeprazol (40 mg raz na dobę)	Omeprazol: ↔ Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Ranitydyna (150 mg pojedyncza dawka)	Ranitydyna: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Antagonista receptora adrenergicznego α₁</i>		
Alfuzosyna	Alfuzosyna: w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń alfuzosyny.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ toksyczność związana ze stosowaniem alfuzosyny, w tym niedociśnienie tętnicze, może się zwiększyć.
<i>Leki przeciwbólowe</i>		
Fentanyl	Fentanyl: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych (depresja oddechowa, sedacja) spowodowane zwiększeniem stężeń w osoczu w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	Podczas jednoczesnego podawania fentanylu i produktu Kaletra zaleca się dokładne monitorowanie działań niepożądanych (zwłaszcza depresji oddechowej oraz sedacji).
<i>Leki przeciwdławicowe</i>		
Ranolazyna	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z ranolazyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciwartmyczne</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: stężenia mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z amiodaronem lub dronedaronem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ponieważ może zwiększyć się ryzyko arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych.

Digoksyna	Digoksyna: stężenia w osoczu mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P (P-gp) przez lopinawir + rytonawir. W miarę indukcji P-gp zwiększone stężenia digoksyny mogą z czasem zmniejszyć się.	Podczas jednoczesnego podawania produktu Kaletra i digoksyny, należy zachować ostrożność oraz zaleca się, jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń digoksyny w czasie terapii. Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt Kaletra pacjentom już stosującym digoksynę, ponieważ oczekuje się, że nagłe, silnie hamujące działanie rytonawiru na P-gp istotnie zwiększy stężenia digoksyny. Rozpoczęcie stosowania digoksyny u pacjentów już przyjmujących produkt Kaletra prawdopodobnie spowoduje mniejsze od oczekiwanego zwiększenie stężeń digoksyny.
Beprydyl, działająca układowo lidokaina i chinidyna	Beprydyl, działająca układowo lidokaina, chinidyna: stężenia mogą być zwiększone, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z lopinawirem + rytonawirem.	Zaleca się zachowanie ostrożności i jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń leczniczych.
<i>Antybiotyki</i>		
Klarytromycyna	Klarytromycyna: oczekuje się umiarkowanego zwiększenia AUC klarytromycyny w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę z produktem Kaletra pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.
<i>Leki przeciwnowotworowe i inhibitory kinaz</i>		
Abemacyklib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir.	Należy unikać jednoczesnego podawania abemacyklibu i produktu Kaletra. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL abemacyklibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem abemacyklibu.
Apalutamid	Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może prowadzić do	Zmniejszone narażenie na produkt Kaletra może spowodować potencjalną utratę odpowiedzi wirusologicznej.

	<p>zmniejszenia narażenia na lopinawir + rytonawir.</p> <p>Stężenia apalutamidu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Ponadto, jednoczesne podawanie produktu Kaletra z apalutamidem może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym drgawek spowodowanych większymi stężeniami apalutamidu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra z apalutamidem.</p>
<p>Afatynib</p> <p>(Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Afatynib: AUC: ↑ C_{max}: ↑</p> <p>Stopień zwiększenia zależy od czasu podania rytonawiru.</p> <p>W wyniku hamowania białka oporności raka piersi - BCRP (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>, BCRP/ABCG2) i silnego hamowania P-gp przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu z produktem Kaletra. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL afatynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.</p>
Cerytynib	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i P-gp przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu z produktem Kaletra. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu</p>
<p>Większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dazatynib i nilotynib, winkrystyna, winblastyna</p>	<p>Większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dazatynib i nilotynib, a także winkrystyna i winblastyna: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych spowodowane zwiększeniem stężeń w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Dokładne monitorowanie tolerancji tych leków przeciwnowotworowych.</p>
Enkorafenib	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Podawanie enkorafenibu jednocześnie z produktem Kaletra może zwiększać narażenie na enkorafenib, co może zwiększać ryzyko toksyczności, w tym ryzyko ciężkich działań niepożądanych takich jak</p>

		wydłużenie odstępu QT. Należy unikać podawania enkorafenibu jednocześnie z produktem Kaletra. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Kaletra musi być podany, należy dokładnie kontrolować pacjentów pod kątem bezpieczeństwa.
Fostamatynib	Zwiększenie ekspozycji na metabolit fostamatynibu R406	Podawanie fostamatynibu jednocześnie z produktem Kaletra może zwiększać ekspozycję na metabolit fostamatynibu R406, powodując zależne od dawki działania niepożądane, takie jak hepatotoksyczność, neutropenia, nadciśnienie tętnicze lub biegunka. W razie wystąpienia takich działań, patrz zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w ChPL fostamatynibu.
Ibrutynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Podawanie ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Kaletra może zwiększać narażenie na ibrutynib, co może powodować zwiększone ryzyko toksyczności, w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Kaletra. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Kaletra musi być podany, dawkę ibrutynibu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie kontrolować pacjenta w celu wykrycia toksyczności.
Neratynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir.	Jednoczesne stosowanie neratynibu z produktem Kaletra jest przeciwwskazane ze względu na ciężkie i (lub) zagrażające życiu potencjalne reakcje, w tym hepatotoksyczności (patrz punkt 4.3).

Wenetoklaks	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir, powodując zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).</p> <p>U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje odnośnie dawkowania patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności wenetoklaksu.</p>
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Warfaryna	Warfaryna: stężenia mogą ulec zmianie w wyniku indukcji izoenzymu CYP2C9, gdy lek ten podawany jest jednocześnie z lopinawirem + rytonawirem.	Zaleca się monitorowanie INR (międzynarodowy współczynnik czasu protrombinowego, ang. <i>international normalised ratio</i>).
Rywaroksaban (Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Rywaroksaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A i P-gp przez lopinawir z rytonawirem.	Podawanie w skojarzeniu rywaroksabanu i produktu Kaletra może zwiększyć narażenie na działanie rywaroksabanu, co może zwiększyć ryzyko krwawienia. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów leczonych jednocześnie produktem Kaletra (patrz punkt 4.4).
Dabigatranu eteksylan, Edoksaban	Dabigatranu eteksylan, Edoksaban: Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania P-gp przez lopinawir + rytonawir.	Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. <i>direct oral anticoagulants</i> , DOAC), jeśli DOAC transportowane przez P-gp, ale nie metabolizowane przez

		CYP3A4, w tym dabigatranu eteksylan i edoksaban, są podawane jednocześnie z produktem Kaletra.
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
Fenytoina	<p>Fenytoina: stężenia w stanie stacjonarnym były umiarkowanie zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymów CYP2C9 i CYP2C19 przez lopinawir + rytonawir.</p> <p>Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez fenytoinę.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podając fenytoinę z produktem Kaletra.</p> <p>Należy monitorować stężenia fenytoiny, gdy podawany jest w skojarzeniu z produktem Kaletra.</p> <p>Podczas podawania w skojarzeniu z fenytoiną, należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki produktu Kaletra. Dostosowania dawki nie oceniano w praktyce klinicznej. Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z fenytoiną.</p>
Karbamazepina i fenobarbital	<p>Karbamazepina: stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p> <p>Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez karbamazepinę i fenobarbital.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podając karbamazepinę lub fenobarbital z produktem Kaletra.</p> <p>Należy monitorować stężenia karbamazepiny i fenobarbitalu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z produktem Kaletra.</p> <p>Podczas podawania w skojarzeniu z karbamazepiną lub fenobarbitalem, należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki produktu Kaletra. Dostosowania dawki nie oceniano w praktyce klinicznej. Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z karbamazepiną i fenobarbitalem.</p>
Lamotrygina i walproinian	<p>Lamotrygina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>W wyniku indukcji glukuronidacji lamotryginy.</p> <p>Walproinian: ↓</p>	<p>U pacjentów stosujących produkt Kaletra jednocześnie z kwasem walproinowym lub jego solami, należy dokładnie kontrolować, czy nie zmniejszyła się skuteczność kwasu walproinowego.</p> <p><u>U pacjentów, którzy rozpoczynają lub przerywają przyjmowanie produktu Kaletra w okresie jednoczesnego stosowania lamotryginy w dawce podtrzymującej:</u> może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy, jeśli dodaje</p>

		<p>się produkt Kaletra lub zmniejszenie dawki, jeśli zaprzestaje się stosowania produktu Kaletra. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężeń lamotryginy w osoczu, szczególnie przed rozpoczęciem leczenia i w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu lub zaprzestaniu stosowania produktu Kaletra, w celu ustalenia czy jest konieczne dostosowanie dawki lamotryginy. <u>U pacjentów, którzy przyjmują produkt Kaletra i rozpoczynają stosowanie lamotryginy:</u> nie jest konieczna zmiana zalecanego stopniowego zwiększania dawki lamotryginy.</p>
<i>Leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe</i>		
<p>Trazodon pojedyncza dawka (Rytonawir, 200 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-krotne</p> <p>Po podaniu w skojarzeniu trazodonu i rytonawiru obserwowano działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i omdlenie.</p>	<p>Nie wiadomo, czy jednoczesne podawanie z produktem Kaletra powoduje podobne zwiększenie narażenia na trazodon. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego leczenia skojarzonego oraz rozważyć stosowanie mniejszych dawek trazodonu.</p>
<i>Leki przeciwgrzybicze</i>		
<p>Ketokonazol i itraconazol</p>	<p>Ketokonazol, itraconazol: stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu i itraconazolu (>200 mg na dobę).</p>
<p>Worykonazol</p>	<p>Worykonazol: stężenia mogą być zmniejszone.</p>	<p>Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru w małych dawkach (100 mg dwa razy na dobę), takich jak w produkcie Kaletra, jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka nie uzasadnia stosowania worykonazolu.</p>
<i>Leki przeciw dnie moczanowej</i>		
<p>Kolchicyna, pojedyncza dawka (Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Kolchicyna: AUC: ↑ 3-krotne C_{max}: ↑ 1,8-krotne W wyniku hamowania P-gp i (lub) izoenzymu CYP3A4 przez rytonawir.</p>	<p>Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z kolchicyną pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby jest przeciwwskazane ze względu na zwiększoną możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych związanych z</p>

		kolchicyną, takich jak toksyczne działanie na układ nerwowo-mięśniowy (w tym rabdomioliza) (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną, jeśli konieczne jest leczenie produktem Kaletra. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kolchicyny.
<i>Leki przeciwhistaminowe</i>		
Astemizol Terfenadyna	Stężenia w osoczu mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i astemizolu i terfenadyny jest przeciwwskazane ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywoływanych przez te leki (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciw zakażeniom</i>		
Kwas fusydowy	Kwas fusydowy: stężenia mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z kwasem fusydowym stosowanym we wskazaniach dermatologicznych jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych kwasu fusydowego, szczególnie rabdomiolizy (patrz punkt 4.3). W przypadku jego stosowania w zakażeniach kostno-stawowych, kiedy jednoczesne podawanie jest nieuniknione, bezwzględnie zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną działań niepożądanych ze strony mięśni (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciw mykobakteriom</i>		
Bedakilina, pojedyncza dawka (Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę, dawka wielokrotna)	Bedakilina: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Bardziej zaznaczoną ekspozycję osoczną na bedakilinę można zaobserwować podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Hamowanie CYP3A4 jest prawdopodobnie spowodowane przez lopinawir + rytonawir.	Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych z bedakiliną, należy unikać stosowania skojarzenia bedakiliny z produktem Kaletra. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z produktem Kaletra. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakiliny).

<p>Delamanid (100 mg dwa razy na dobę)</p> <p>(Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>Metabolit DM-6705 (czynny metabolit delamanidu): AUC: ↑ 30%</p> <p>Podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem można zaobserwować bardziej zaznaczone narażenie na metabolit DM-6705.</p>	<p>Ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc związane z metabolitem DM-6705, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z produktem Kaletra, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego delamanidu).</p>
<p>Ryfabutyna, 150 mg raz na dobę</p>	<p>Ryfabutyna (lek macierzysty i czynny metabolit 25-O-deacetyloryfabutyna): AUC: ↑ 5,7-krotne C_{max}: ↑ 3,5-krotne</p>	<p>Jeśli ryfabutyna stosowana jest z produktem Kaletra, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu, podawana w wyznaczone dni (np. poniedziałek - środa - piątek). W związku ze spodziewanym zwiększeniem narażenia na ryfabutynę, zaleca się szczególnie dokładne monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg 3 razy w tygodniu zaleca się dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu, podawanej w wyznaczone dni. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może być niewystarczająca dla zapewnienia optymalnego narażenia na ryfabutynę, co wiąże się z ryzykiem rozwoju oporności na ryfamycyny i niepowodzeniem leczenia. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu Kaletra.</p>

Ryfampicyna	Lopinawir: może zaobserwować znaczne zmniejszenie stężeń lopinawiru w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez ryfampicynę.	Nie zaleca się podawania produktu Kaletra w skojarzeniu z ryfampicyną, ponieważ zmniejszenie się stężeń lopinawiru może prowadzić do istotnego osłabienia jego działania leczniczego. Dostosowanie dawki produktu Kaletra 400 mg/400 mg (tzn. Kaletra 400/100 mg + rytonawir 300 mg) dwa razy na dobę umożliwia skompensowanie działania ryfampicyny indukującego izoenzym CYP3A4. Takie dostosowanie dawki może się jednak wiązać ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT oraz nasileniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Należy zatem unikać takiego leczenia skojarzonego, jeśli nie jest ono bezwzględnie konieczne. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, zwiększoną dawkę produktu Kaletra 400 mg/400 mg dwa razy na dobę można podawać z ryfampicyną, monitorując bezpieczeństwo stosowania i terapeutyczne stężenie leku. Dawkę produktu Kaletra należy zwiększyć dopiero po rozpoczęciu stosowania ryfampicyny (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciwpsychotyczne</i>		
Lurazydon	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu.	Jednoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pimozyd	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń pimozydu.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i pimozydu jest przeciwwskazane ponieważ może powodować zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4.3).

Kwetiapina	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń kwetiapiny.	Jednoczesne stosowanie produktu Kaletra i kwetiapiny jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny.
<i>Pochodne benzodiazepiny</i>		
Midazolam	Midazolam podawany doustnie: AUC: ↑ 13-krotne Midazolam podawany pozajelitowo: AUC: ↑ 4-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Produktu Kaletra nie wolno stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo należy zachować ostrożność. Jeśli produkt Kaletra stosuje się jednocześnie z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach zapewniających dokładne monitorowanie stanu klinicznego i zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu zwłaszcza wtedy, gdy podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.
<i>Agonista receptora adrenergicznego β_2 (długodziałający)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: należy oczekiwać zwiększenia stężeń w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie może spowodować zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego związanych ze stosowaniem salmeterolu, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i częstoskurczu zatokowego. Z tego względu, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra z salmeterolem (patrz punkt 4.4).
<i>Leki hamujące kanał wapniowy</i>		
Felodypina, nifedypina i nikardypina	Felodypina, nifedypina, nikardypina: stężenia mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Zaleca się kliniczne monitorowanie działań leczniczych i działań niepożądanych, gdy leki te są podawane jednocześnie z produktem Kaletra.
<i>Kortykosteroidy</i>		
Deksametazon	Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku	Zaleca się monitorowanie kliniczne skuteczności działania przeciwwirusowego, gdy leki te

	indukcji izoenzymu CYP3A przez deksametazon.	są podawane z produktem Kaletra.
Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy propionian flutykazonu, budesonid, triamcynolon	Propionian flutykazonu, 50 µg donosowo 4 razy na dobę: Stężenia w osoczu: ↑ Stężenia kortyzolu: ↓ 86%	Podczas stosowania propionianu flutykazonu w postaci wziewnej należy oczekiwać nasilenia jego działania. Zgłaszano występowanie układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym wziewnie lub donosowo; takie działanie może występować również w przypadku innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budesonidu i triamcynolonu. Dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować ich działania miejscowe i układowe lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, podczas odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres.
<i>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)</i>		
Awanafil (rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Awanafil: AUC: ↑ 13-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Stosowanie produktu Kaletra z awanofilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	<u>W leczeniu nadciśnienia płucnego:</u> podawanie produktu Kaletra jednocześnie z syldeofilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podawanie produktu Kaletra jednocześnie z tadalofilem nie jest zalecane.
Syldenafil	Syldenafil:	

	AUC: ↑ 11-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	<u>W zaburzeniach erekcji:</u> należy zachować szczególną ostrożność przepisując sildenafil lub tadalafil pacjentom otrzymującym produkt Kaletra oraz zwiększyć ich monitorowanie ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, w tym niedociśnienia tętniczego, omdleń, zaburzeń widzenia i wydłużenia czasu trwania wzwodu (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Kaletra nie wolno stosować sildenafilu w dawkach większych niż 25 mg w ciągu 48 godzin, a tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg co 72 godziny.
Wardenafil	Wardenafil: AUC: ↑ 49-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Stosowanie wardenafilu z produktem Kaletra jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Pochodne sporyszu</i>		
Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane ponieważ może prowadzić do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia (patrz punkt 4.3).
<i>Lek pobudzający perystaltykę przewodu pokarmowego</i>		
Cyzapryd	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i cyzaprydu jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększać ryzyko ciężkich arytmii wywołanych przez ten lek (patrz punkt 4.3).
<i>Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C</i>		
Elbaswir/grazoprewir (50/200 mg raz na dobę)	Elbaswir: AUC: ↑ 2,71-krotnie C _{max} : ↑ 1,87-krotnie C ₂₄ : ↑ 3,58-krotnie Grazoprewir: AUC: ↑ 11,86-krotnie C _{max} : ↑ 6,31-krotnie C ₂₄ : ↑ 20,70-krotnie (połączenie mechanizmów, w tym hamowanie izoenzymu CYP3A)	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i elbaswiru/grazoprewiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

	Lopinawir: ↔	
Glekaprewir/pibrentaswir	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru i produktu Kaletra jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności ALAT związanego ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir	Stężenia w surowicy sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B/3 przez lopinawir + rytonawir. Jednak tylko zwiększenie ekspozycji na woksylaprewir jest uważane za istotne klinicznie.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra i sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru.
<i>Inhibitory proteazy HCV</i>		
Symeprewir 200 mg na dobę (rytonawir 100 mg dwa razy na dobę)	Symeprewir: AUC: ↑ 7,2-krotne C _{max} : ↑ 4,7-krotne C _{min} : ↑ 14,4-krotne	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra i symeprewiru.
<i>Preparaty ziołowe</i>		
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny.	Nie wolno stosować preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny razem z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli pacjent stosuje już preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić ten preparat i jeśli to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenia lopinawiru i rytonawiru mogą się zwiększyć po zaprzestaniu stosowania dziurawca i może być konieczne ponowne dostosowanie dawki produktu Kaletra. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania dziurawca (patrz punkt 4.3). Dlatego bezpieczne jest rozpoczęcie przyjmowania produktu Kaletra 2 tygodnie od zaprzestania stosowania dziurawca.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna) i takrolimus	Cyklosporyna, syrolimus	Zaleca się częstsze kontrolowanie terapeutycznych stężeń leków aż

	(rapamycyna), takrolimus: stężenia mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	do ustabilizowania ich stężeń w osoczu.
<i>Leki zmniejszające stężenie lipidów w osoczu</i>		
Lowastatyna i symwastatyna	Lowastatyna, symwastatyna: znacznie zwiększenie stężeń w osoczu w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Ponieważ zwiększone stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA mogą powodować miopatię, w tym rabdomiolizę, podawanie tych leków w skojarzeniu z produktem Kaletra jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi</i>		
Lomitapid	Inhibitory izoenzymu CYP3A4 zwiększają narażenie na lomitapid, a silne inhibitory zwiększają narażenie około 27 razy. Ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lomitapidu.	Jednoczesne stosowanie produktu Kaletra z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla lomitapidu) (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna	Atorwastatyna: AUC: ↑ 5,9-krotne C _{max} : ↑ 4,7-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Nie zaleca się podawania produktu Kaletra z atorwastatyną. Jeśli uważa się, że stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.4).

Rozuwastatyna, 20 mg raz na dobę	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 2-krotne C _{max} : ↑ 5-krotne Chociaż metabolizm rozuwastatyny w niewielkim stopniu przebiega z udziałem izoenzymu CYP3A4, obserwowano zwiększenie jej stężeń rozuwastatyny w osoczu. Mechanizm tej interakcji może wynikać z hamowania białek transportowych.	Należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie zmniejszonych dawek, gdy produkt Kaletra stosowany jest jednocześnie z rozuwastatyną (patrz punkt 4.4).
Fluwastatyna lub prawastatyna	Fluwastatyna, prawastatyna: nie należy oczekiwać istotnych pod względem klinicznym interakcji. Metabolizm prawastatyny nie zależy od izoenzymu CYP450. Metabolizm fluwastatyny częściowo zależy od izoenzymu CYP2C9.	Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie fluwastatyny lub prawastatyny.
<i>Opioidy</i>		
Buprenorfina, 16 mg raz na dobę	Buprenorfina: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Metadon	Metadon: ↓	Zaleca się monitorowanie stężenia metadonu w osoczu.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol	Etynyloestradiol: ↓	Podczas jednoczesnego stosowania produktu Kaletra ze środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol (niezależnie od postaci farmaceutycznej, np. środki doustne lub plastry przezskórne), konieczne jest stosowanie dodatkowych metod zapobiegania ciąży.
<i>Środki stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny</i>		
Bupropion	Bupropion i jego czynny metabolit, hydroksybupropion: AUC i C _{max} : ↓ ~ 50% Działanie to może być spowodowane indukcją metabolizmu bupropionu.	Jeśli podawanie produktu Kaletra w skojarzeniu z bupropionem uzna się za konieczne, leczenie należy prowadzić dokładnie monitorując klinicznie skuteczność bupropionu, nie przekraczając zalecanych dawek, mimo zaobserwowanej indukcji metabolizmu.

<i>Terapia zastępcza hormonami tarczycy</i>		
Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje pomiędzy produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną.	Należy kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> , TSH) u pacjentów leczonych lewotyroksyną co najmniej przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia lopinawirem i rytonawirem.
<i>Leki rozszerzające naczynia</i>		
Bozentan	Lopinawir + rytonawir: stężenia lopinawiru + rytonawiru u w osoczu mogą się zmniejszyć w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A4 przez bozentan. Bozentan: AUC: ↑ 5-krotne C _{max} : ↑ 6-krotne Początkowo, C _{min} bozentanu: ↑ około 48-krotne. W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	Należy zachować ostrożność stosując produkt Kaletra z bozentanem. Gdy produkt Kaletra podaje się jednocześnie z bozentanem, należy monitorować skuteczność leczenia zakażenia HIV, a pacjentów dokładnie obserwować w kierunku objawów toksyczności bozentanu, zwłaszcza w pierwszym tygodniu jednoczesnego podawania.
Riocyguat	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i P-gp przez lopinawir + rytonawir.	Nie zaleca się podawania riocyguatu w skojarzeniu z produktem Kaletra (patrz punkt 4.4 oraz ChPL riocyguatu).
<i>Inne produkty lecznicze</i>		
W oparciu o analizę znanych profili metabolicznych, nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji produktu Kaletra z dapsonem, trimetoprymem z sulfametoksazolem, azytromycyną lub flukonazolem.		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, kiedy podejmowana jest decyzja o zastosowaniu u kobiet w ciąży leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV, a w konsekwencji w celu zmniejszenia ryzyka wertykalnego przeniesienia HIV na noworodka, aby określić bezpieczeństwo dla płodu, należy uwzględnić dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz doświadczenia kliniczne u kobiet w ciąży.

Stosowanie lopinawiru z rytonawirem oceniano u ponad 3000 kobiet w ciąży, w tym u ponad 1000 w I trymestrze.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, na podstawie danych z rejestru stosowania leków przeciwretrowirusowych w okresie ciąży (ang. *Antiretroviral Pregnancy Registry*), prowadzonego od stycznia 1989 roku, u ponad 1000 kobiet, u których stosowano produkt w I trymestrze ciąży, nie odnotowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych w związku z narażeniem na produkt Kaletra. Częstość występowania wad wrodzonych po narażeniu na lopinawir w którymkolwiek trymestrze

ciąży była porównywalna do częstości występowania obserwowanej w populacji ogólnej. Nie zaobserwowano modelu wad rozwojowych świadczącego o wspólnej etiologii. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze wspomnianych danych wynika, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne. Lopinawir można stosować w okresie ciąży, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że lopinawir przenika do mleka. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy przenika do mleka ludzkiego. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby kobiety będące nosicielkami HIV nie karmiły dzieci piersią, aby uniknąć przeniesienia HIV.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność. Brak danych dotyczących wpływu lopinawiru z rytonawirem na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy poinformować, że podczas leczenia produktem Kaletra zgłaszano występowanie nudności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych fazy II-IV badano bezpieczeństwo stosowania produktu Kaletra u ponad 2 600 pacjentów. Ponad 700 z nich otrzymywało dawkę 800/200 mg (6 kapsułek lub 4 tabletki) raz na dobę. Obok nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), w niektórych badaniach, produkt Kaletra stosowano w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem produktem Kaletra podczas badań klinicznych były biegunka, nudności, wymioty, hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia. Ryzyko biegunki może być większe, gdy produkt Kaletra podaje się raz na dobę. Biegunka, nudności i wymioty mogą występować w początkowym okresie leczenia, a hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia mogą wystąpić później. W badaniach fazy II-IV działania niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu 7% pacjentów.

Należy podkreślić, że w grupie pacjentów otrzymujących produkt Kaletra odnotowano przypadki zapalenia trzustki, w tym także u chorych, u których wystąpiła hipertriglicerydemia. Ponadto, w czasie leczenia produktem Kaletra w rzadkich przypadkach informowano o wydłużeniu odstępu PR (patrz punkt 4.4).

b. Tabela wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych pacjentów i dzieci w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Ustalono, że następujące zdarzenia były działaniami niepożądanymi. W kolumnie „Częstość występowania” umieszczono wszystkie zgłoszone działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, bez względu na ocenę związku przyczynowego w poszczególnych przypadkach. Działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów stwierdzone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, w tym zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie mieszków włosowych i czyrak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często Niezbyt często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Hipogonadyzm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyt często	Zaburzenia związane z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi, w tym cukrzyca, hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia Zwiększenie masy ciała, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyt często	Niepokój Niezwykłe sny, osłabienie popędu płciowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często Niezbyt często	Ból głowy (w tym migrena), neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bezsenność Udar mózgu, drgawki, zaburzenia smaku, brak smaku, drżenie mięśniowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niedowidzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zaburzenia spowodowane zmianami miażdżycowymi, takie jak zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy, niedomykalność zastawki trójdzielnej
Zaburzenia naczyniowe	Często Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności

	Często	Zapalenie trzustki ¹ , wymioty, choroba refluksowa przełyku, zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie jelita grubego, bóle brzucha (w nadbrzuszu i dole brzucha), poszerzenie obwodu brzucha, niestrawność, żylaki odbytu, wzdęcia z oddawaniem gazów
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego, w tym wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i krwotok z odbytnicy, zapalenie jamy ustnej i owrzodzenie w jamie ustnej, nietrzymanie kału, zaparcia, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby, w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT
	Niezbyt często	Żółtaczka, stłuszczenie wątroby, hepatomegalia, zapalenie dróg żółciowych, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, w tym wysypka plamkowo-grudkowa, zapalenie skóry z wysypką, w tym wyprysk i łojotokowe zapalenie skóry, poty nocne, świąd
	Niezbyt często	Łysienie, zapalenie naczyń włosowatych, zapalenie naczyń krwionośnych
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym ból stawów i ból pleców, zaburzenia mięśni, takie jak osłabienie siły mięśni i skurcze
	Niezbyt często	Rabdomioliza, martwica kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zapalenie nerek, krwiomocz
	Nieznana	Kamica nerkowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji, zaburzenia miesiączkowania - brak miesiączki, krwotok miesiączkowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, w tym astenia

¹patrz punkt 4.4: zapalenie trzustki i lipidy.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu podawany drogą wziewną lub donosowo notowano zespół Cushinga. Może on również wystąpić podczas podawania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu P450 3A, np. budezonidu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Podczas leczenia inhibitorami proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, informowano o zwiększaniu się aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK), bólach mięśni, zapaleniu mięśni oraz, rzadko, o rabdomiolizie.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub resztkowe patogeny oportunistyczne. Informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddawanych długotrwałej złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART). Częstość występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

d. Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2 lat i starszych, profil bezpieczeństwa jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych (patrz Tabela w punkcie b).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas zebrane doświadczenia na temat ostrego przedawkowania produktu Kaletra u ludzi są ograniczone.

Niepożądane objawy kliniczne obserwowane u psów, to: ślinotok, wymioty oraz biegunka/nieprawidłowe stolce. Objawy działania toksycznego obserwowane u myszy, szczurów i psów to: zmniejszenie aktywności, ataksja, wyniszczenie, odwodnienie i drżenia mięśni.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu Kaletra. Postępowanie po przedawkowaniu produktu Kaletra polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jeśli to wskazane, należy usunąć niewchłonięty lek przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętego leku. Ponieważ Kaletra w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki złożone stosowane w leczeniu zakażeń HIV, kod ATC: J05AR10.

Mechanizm działania

Lopinawir warunkuje działanie przeciwwirusowe produktu Kaletra. Lopinawir jest inhibitorem proteazy HIV-1 i HIV-2. Hamowanie proteazy HIV zapobiega rozszczepieniu kompleksu poliproteinowego *gag-pol*, wskutek czego dochodzi do powstawania niedojrzałych cząstek wirusa, niezdolnych do zakażenia.

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 39 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalne średnie różnice QTcF (górną granicą 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiły 3,6 (6,3) i 13,1 (15,8) odpowiednio w grupie otrzymującej LPV/r 400/100 mg dwa razy na dobę i w grupie otrzymującej większą od leczniczej dawkę 800/200 mg dwa razy na dobę. Wydłużenie zespołu QRS, wynoszące od 6 ms do 9,5 ms, wywołane podawaniem lopinawiru z rytonawirem w dużej dawce (800/200 mg dwa razy na dobę), przyczynia się do wydłużenia odstępu QT. Obydwa schematy dawkowania powodowały, że narażenie w 3. dniu było około 1,5 i 3-krotnie większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym po podawaniu zalecanych dawek LPV/r raz na dobę lub dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF ≥ 60 ms w porównaniu do wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

W tym samym badaniu, w 3. dniu zaobserwowano również niewielkie wydłużenie odstępu PR u osób otrzymujących lopinawir z rytonawirem. Średnia zmiana wartości początkowych odstępu PR wynosiła od 11,6 ms do 24,4 ms w okresie 12 godzin po podaniu dawki. Maksymalna wartość odstępu PR wynosiła 286 ms i nie obserwowano przypadków bloku serca II° lub III° (patrz punkt 4.4).

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Działanie przeciwwirusowe *in vitro* lopinawiru przeciw laboratoryjnym i klinicznym szczepom HIV oceniano w liniach komórek limfoblastycznych w stanie ostrego zakażenia oraz w limfocytach krwi obwodowej. Bez ludzkiej surowicy wartość średniego stężenia skutecznego (IC₅₀) lopinawiru przeciw pięciu różnym laboratoryjnym szczepom HIV-1 wynosiła 19 nM. Bez ludzkiej surowicy lub w obecności 50% ludzkiej surowicy średnia wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw HIV-1_{III} w komórkach MT4 wynosiła odpowiednio 17 nM i 102 nM. Bez ludzkiej surowicy średnia wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw kilku różnym izolatom klinicznym HIV-1 wynosiła 6,5 nM.

Oporność

*Selekcja oporności *in vitro**

In vitro wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir. Dokonano pasażu HIV-1 *in vitro* z użyciem wyłącznie lopinawiru oraz lopinawiru i rytonawiru w stosunku stężeń odpowiadającym zakresowi stężeń w osoczu podczas leczenia produktem Kaletra. Genotypowa i fenotypowa analiza wirusów wyselekcjonowanych w tych pasażach świadczy o tym, że rytonawir w opisanych stężeniach nie wpływa istotnie na selekcję opornych na lopinawir wirusów. Podsumowując, z charakterystyki *in vitro* fenotypowej oporności krzyżowej między lopinawirem i innymi inhibitorami proteazy wynika, że zmniejszona wrażliwość na lopinawir ściśle koreluje ze zmniejszeniem wrażliwości na rytonawir i indynawir, ale nie koreluje ściśle ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir, sakwinawir i nelfinawir.

Analiza oporności u pacjentów nie poddawanych uprzednio leczeniu przeciwwirusowemu
W badaniach klinicznych, w których analizowano ograniczoną liczbę wyizolowanych szczepów, nie obserwowano selekcji oporności na lopinawir u nieleczonych uprzednio pacjentów bez istotnej początkowej oporności na inhibitory proteazy. Dodatkowe informacje, patrz szczegółowy opis badań klinicznych.

Analiza oporności u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy (PI)

Selekcję oporności na lopinawir u pacjentów leczonych uprzednio bez powodzenia inhibitorem proteazy, charakteryzowaną na podstawie analizy kolejnych izolatów od 19 pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy w dwóch badaniach fazy II i jednym badaniu fazy III. U pacjentów tych wystąpiła niepełna supresja wirusologiczna lub nawrót wiremii po początkowej odpowiedzi na leczenie produktem Kaletra i wykazywali oni narastającą oporność *in vitro*, gdy porównywano wartości początkowe i wartości po nawrocie wiremii (zdefiniowana jako pojawienie się nowych mutacji lub dwukrotna zmiana fenotypowej wrażliwości na lopinawir). Narastająca oporność występowała najczęściej u osób, u których izolaty początkowe wykazywały kilka mutacji związanych ze stosowaniem inhibitora proteazy, ale ich wrażliwość na lopinawir była zmniejszona mniej niż 40-krotnie. Najczęściej pojawiały się mutacje V82A, I54V i M46I. Obserwowano również mutacje L33F, I50V i V32I w połączeniu z I47V/A. 19 izolatów wykazało 4,3-krotne zwiększenie wartości IC₅₀ w porównaniu do izolatów wyjściowych (6,2 do 43-krotne w porównaniu do wirusów typu dzikiego).

Genotypowe korelacje zmniejszonej wrażliwości fenotypowej na lopinawir w wirusach wyselekcjonowanych przez inne inhibitory proteazy. *In vitro* oceniano działanie przeciwwirusowe lopinawiru przeciw 112 izolatom klinicznym pochodzącym od pacjentów leczonych bez powodzenia jednym lub kilkoma inhibitorami proteazy. Wśród tych izolatów następujące mutacje proteazy HIV związane były ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Mediana wartości IC₅₀ lopinawiru przeciw izolatom z mutacjami 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 i 8 - 10 w powyższych pozycjach aminokwasów była odpowiednio 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0-krotnie większa od wartości IC₅₀ przeciw HIV typu dzikiego. W szesnastu wirusach, które wykazywały > 20-krotną zmianę wrażliwości, mutacje wystąpiły w pozycjach 10, 54, 63 plus 82 i (lub) 84. Ponadto, wirusy te zawierały średnio 3 mutacje w pozycjach aminokwasów 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Poza mutacjami opisanymi powyżej, mutacje V32I i I47A obserwowano w wyizolowanych po nawrocie wiremii wirusach ze zmniejszoną wrażliwością na lopinawir, pochodzących od pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i otrzymujących aktualnie produkt Kaletra. Natomiast mutacje I47A i L76V stwierdzono w izolatach o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir, uzyskanych po nawrocie wiremii od pacjentów leczonych produktem Kaletra.

Wnioski dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub schematów mutacji mogą ulec zmianie wraz z pojawieniem się dodatkowych danych. Zaleca się, aby podczas analizy wyników testów oporności zawsze korzystać z aktualnych systemów interpretacji.

Działanie przeciwwirusowe produktu Kaletra u pacjentów leczonych bez powodzenia inhibitorem proteazy

Znaczenie kliniczne zmniejszonej wrażliwości *in vitro* na lopinawir badano oceniając wirusologiczną odpowiedź na leczenie produktem Kaletra, z uwzględnieniem wyjściowego genotypu i fenotypu wirusa, u 56 pacjentów uprzednio leczonych bez powodzenia wieloma inhibitorami proteazy. Wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw 56 początkowym izolatom wirusa była od 0,6 do 96-krotnie większa niż wartość IC₅₀ przeciw HIV typu dzikiego. Po 48 tygodniach leczenia produktem Kaletra, efawirenzem i nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, poziom RNA HIV w osoczu ≤ 400 kopii/ml stwierdzono u 93% (25/27), 73% (11/15) i 25% (2/8) pacjentów z początkową wrażliwością na lopinawir zmniejszoną odpowiednio < 10 razy, 10 do 40 razy oraz > 40 razy. Ponadto, odpowiedź wirusologiczną stwierdzono u 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) pacjentów z 0 - 5, 6 - 7 oraz 8 - 10 z powyższych mutacji proteazy HIV, związanych ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir. Ponieważ pacjenci ci nie otrzymywali uprzednio ani produktu Kaletra, ani efawirenu, odpowiedź można częściowo przypisać przeciwwirusowemu działaniu efawirenu, szczególnie u

pacjentów zakażonych wirusem o dużej oporności na lopinawir. Badanie to nie zawierało ramienia kontrolnego z pacjentami, którzy nie otrzymywali produktu Kaletra.

Oporność krzyżowa

Aktywność innych inhibitorów proteazy przeciw wyizolowanym wirusom, w których rozwinęła się narastająca oporność na lopinawir po zastosowaniu leczenia produktem Kaletra u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy: Występowanie oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy analizowano w uzyskanych po nawrocie wirerii 18 izolatach, które wykazywały ewolucję oporności na lopinawir podczas 3 badań fazy II i jednego badania fazy III produktu Kaletra u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy. Wartość IC₅₀ lopinawiru dla tych 18 izolatów na początku badania i po nawrocie wirerii zwiększyła się odpowiednio 6,9-krotnie i 63-krotnie (mediana), w porównaniu do wirusa typu dzikiego. Na ogół wirusy wyizolowane po nawrocie wirerii albo zachowały oporność (jeśli wykazywały na początku oporność krzyżową), albo rozwinęły istotną oporność krzyżową na indynawir, sakwinawir i atazanawir. Stwierdzono nieznaczne zmniejszenie aktywności amprenawiru, a wartości IC₅₀ dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wirerii zwiększyły się odpowiednio 3,7-krotnie i 8-krotnie (mediana) w porównaniu do wirusa typu dzikiego. Wyizolowane wirusy zachowały wrażliwość na typranawir, a wartości IC₅₀ dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wirerii zwiększyły się odpowiednio 1,9-krotnie i 1,8-krotnie (mediana). Charakterystyka Produktu Leczniczego Aptivus zawiera dodatkowe informacje na temat stosowania typranawiru w leczeniu zakażenia HIV-1 opornego na lopinawir, w tym informacje o genotypowych cechach prognozujących odpowiedź na leczenie.

Wyniki badań klinicznych

Wpływ produktu Kaletra (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) na markery biologiczne (poziom RNA HIV w osoczu oraz liczbę komórek T CD4+) badano w kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Kaletra trwających od 48 do 360 tygodni.

Stosowanie u dorosłych

Pacjenci uprzednio nieleczeni przeciwretrowirusowo

Badanie M98-863 było randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z udziałem 653 pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio leków przeciwretrowirusowych, oceniającym skuteczność produktu Kaletra (400/100 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do nelfinawiru (750 mg trzy razy na dobę), podawanych razem ze stawudyną i lamiwudyną. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 259 komórek/mm³ (zakres: 2 do 949 komórek/mm³), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu wynosił 4,9 log₁₀ kopii/ml (zakres 2,6 do 6,8 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 1.

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinawir (N=327)
RNA HIV < 400 kopii/ml*	75%	63%
RNA HIV < 50 kopii/ml*†	67%	52%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	207	195

* analiza skuteczności leczenia uwzględniająca wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania; u pacjentów, u których nie wykonano oznaczeń, leczenie uznano za nieskuteczne pod względem wirusologicznym

† p<0,001

U 113 pacjentów leczonych nelfinawirem i 74 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem od 24. tygodnia do 96. tygodnia leczenia łącznie, stwierdzono poziom RNA HIV powyżej 400 kopii/ml.

Z tej grupy, wirusy wyizolowane od 96 pacjentów leczonych nelfinawirem i od 51 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem, można było poddać amplifikacji w celu wykonania badań oporności. Oporność na nelfinawir, zdefiniowaną jako stwierdzenie w proteazie mutacji D30N lub L90M, zaobserwowano u 41 z 96 (43%) pacjentów. Oporności na lopinawir, zdefiniowanej jako obecność wszelkich pierwotnych lub czynnych miejsc mutacji w proteazie (patrz powyżej), nie zaobserwowano u żadnego z 51 (0%) pacjentów. Brak oporności na lopinawir potwierdzono analizą fenotypową.

Badanie M05-730 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, w którym u 664 pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, porównywano leczenie produktem Kaletra, podawanym w dawce 800/200 mg raz na dobę w skojarzeniu z tenofowirem DF (fumaran dizoproksylu tenofowiru) i emtrycytabiną, z leczeniem produktem Kaletra, podawanym w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z tenofowirem DF i emtrycytabiną. Zważywszy na interakcję farmakokinetyczną między produktem Kaletra a tenofowirem (patrz punkt 4.5), dokładne odniesienie wyników tego badania do sytuacji, gdy z produktem Kaletra stosuje się inne leczenie podstawowe może nie być możliwe. Pacjentów losowo, w stosunku 1:1, przydzielono do grupy otrzymującej produkt Kaletra w dawce 800/200 mg raz na dobę (n=333) lub do grupy otrzymującej produkt Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę (n=331). W obrębie każdej grupy dokonano dodatkowego podziału w stosunku 1:1 (tabletki lub kapsułki miękkie). Pacjentom podawano produkt w postaci tabletek lub w postaci kapsułek miękkich przez 8 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali produkt w postaci tabletek raz na dobę lub dwa razy na dobę przez pozostały okres badania. Pacjentom podawano emtrycytabinę w dawce 200 mg raz na dobę i tenofowir DF w dawce 300 mg raz na dobę (równoważne 245 mg dizoproksylu tenofowiru). Protokół określał, że podawanie raz na dobę jest porównywalne do podawania dwa razy na dobę, jeśli dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie (raz na dobę minus dwa razy na dobę) nie była mniejsza niż -12% w 48. tygodniu. Średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił 39 lat (zakres: 19 do 71 lat), 75% było rasy kaukaskiej, mężczyźni stanowili 78%. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 216 komórek/mm³ (zakres: 20 do 775 komórek/mm³), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu 5,0 log₁₀ kopii/ml (zakres: 1,7 do 7,0 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 2.

Odpowiedź wirusologiczna u uczestniczących w badaniu pacjentów w 48. i 96. tygodniu						
	48. tydzień			96. tydzień		
	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]
NC = niepowodzenie	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]
Obserwowane dane	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]
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	186	198		238	254	

Do końca 96. tygodnia, wyniki genotypowej analizy oporności uzyskano u 25 pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę i 26 pacjentów otrzymujących produkt dwa razy na dobę, wykazujących niepełną odpowiedź wirusologiczną. W grupie otrzymującej produkt raz na dobę u żadnego z pacjentów nie wykryto oporności na lopinawir, a w grupie otrzymującej produkt dwa razy na dobę, u jednego pacjenta z istotną początkową opornością na inhibitory proteazy wykryto dodatkową oporność na lopinawir w czasie udziału w badaniu.

Utrzymującą się odpowiedź wirusologiczną na produkt Kaletra (w skojarzeniu z nukleozydowymi lub nukleotydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy) stwierdzono również w małym badaniu klinicznym fazy II (M97-720) w czasie leczenia trwającego 360 tygodni. W badaniu tym leczono produktem Kaletra początkowo stu pacjentów (w tym 51 pacjentów otrzymywało 400/100 mg dwa razy na dobę, zaś 49 pacjentów otrzymywało albo 200/100 mg dwa razy na dobę, albo 400/200 mg dwa razy na dobę). Pomiędzy 48. a 72. tygodniem badania wszyscy pacjenci przeszli do fazy otwartej, otrzymując produkt Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę. Trzydziestu dziewięciu pacjentów (39%) przerwało udział w badaniu, w tym 16 (16%) z powodu działań niepożądanych, z których jedno wiązało się ze zgonem pacjenta. Badanie ukończyło 61 pacjentów (35 z nich otrzymywało zalecaną dawkę 400/100 mg dwa razy na dobę przez cały okres badania).

Tabela 3.

Wyniki w 360. tygodniu: badanie M97-720	
	Kaletra (N=100)
RNA HIV < 400 kopii/ml	61%
RNA HIV < 50 kopii/ml	59%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	501

W ciągu 360 tygodni leczenia genotypową analizę wyizolowanych wirusów przeprowadzono z powodzeniem u 19 z 28 pacjentów z potwierdzonym poziomem RNA HIV powyżej 400 kopii/ml i nie wykryto pierwotnych ani czynnych miejsc mutacji w proteazie (aminokwasy w pozycjach 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ani fenotypowej oporności na inhibitor proteazy.

Pacjenci uprzednio leczeni przeciwwirusowo

Badanie M06-802 było randomizowanym otwartym badaniem porównującym bezpieczeństwo, tolerowanie i działanie przeciwwirusowe lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek stosowanych raz na dobę i dwa razy na dobę u 599 osób z wykrywalną wiremią otrzymujących aktualnie leczenie przeciwwirusowe. Pacjenci nie byli wcześniej leczeni lopinawirem z rytonawirem. Losowo, w stosunku 1:1, przydzielono ich do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem 800/200 mg raz na dobę (n=300) lub lopinawir z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę (n=299). Pacjentom podawano co najmniej dwa nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, wybrane przez badacza. Zakwalifikowana do badania populacja była leczona uprzednio inhibitorami proteazy w umiarkowanym stopniu. Ponad połowa pacjentów nie była nigdy wcześniej leczona inhibitorami proteazy, a u około 80% pacjentów występował szczep wirusa z mniej niż 3 mutacjami opornymi na inhibitory proteazy. Średni wiek włączonych do badania pacjentów wynosił 41 lat (zakres: 21 do 73 lat); 51% było rasy kaukaskiej, mężczyźni stanowili 66%. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 254 komórek/mm³ (zakres: 4 do 952 komórek/mm³), a średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,3 log₁₀ kopii/ml (zakres: 1,7 do 6,6 log₁₀ kopii/ml). U około 85% pacjentów wiremnia wynosiła < 100 000 kopii/ml.

Tabela 4.

Odpowiedź wirusologiczna w 48. tygodniu u pacjentów uczestniczących w badaniu 802			
	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]
NC = niepowodzenie	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Obserwowane dane	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]

Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	135	122	
---	-----	-----	--

W ciągu 48 tygodni genotypową analizę oporności uzyskano u 75 pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę i u 75 pacjentów otrzymujących produkt dwa razy na dobę, wykazujących niepełną odpowiedź wirusologiczną. W grupie otrzymującej produkt raz na dobę u 6/75 (8%) pacjentów wykryto nowe pierwotne miejsca mutacji związanej ze stosowaniem inhibitora proteazy (kodony 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), podobnie jak u 12/77 (16%) pacjentów z grupy otrzymującej produkt dwa razy na dobę.

Stosowanie u dzieci

Badanie M98-940 było otwartym badaniem produktu Kaletra w postaci płynu, przeprowadzonym u 100 dzieci, które nie otrzymywały (44%) lub otrzymywały (56%) uprzednio leki przeciwretrowirusowe. Żaden z pacjentów nie był uprzednio leczony nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej dawkę 230 mg lopinawiru i 57,5 mg rytonawiru na m² pc. lub do grupy otrzymującej dawkę 300 mg lopinawiru i 75 mg rytonawiru na m² pc. Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni, otrzymywali również nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni, otrzymywali newirapinę oraz jeden lub dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Po trzech tygodniach leczenia u każdego pacjenta oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku oraz profil farmakokinetyczny w obu schematach leczenia. Następnie u wszystkich pacjentów kontynuowano leczenie podając dawkę 300/75 mg/m² pc. Średni wiek pacjentów wynosił 5 lat (zakres: 6 miesięcy do 12 lat) w tym czternastu pacjentów było w wieku poniżej 2 lat, a 6 pacjentów w wieku 1 roku lub poniżej. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 838 komórek/mm³, a średni początkowy poziom w osoczu RNA HIV-1 4,7 log₁₀ kopii/ml.

Tabela 5.

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-940		
	Bez uprzedniego leczenia przeciwretrowirusowego (N=44)	Po uprzednim leczeniu przeciwretrowirusowym (N=56)
RNA HIV < 400 kopii/ml	84%	75%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 jest prospektywnym, wielośrodkowym, randomizowanym otwartym badaniem, które oceniało profil farmakokinetyczny, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek 100 mg/25 mg dwa razy na dobę w porównaniu do stosowania raz na dobę. Dawkę ustalano w zależności od masy ciała i stosowano jako składnik złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART) u zakażonych HIV-1 dzieci, u których osiągnięto supresję wirusologiczną (n=173). W badaniu mogły uczestniczyć dzieci, jeśli były w wieku poniżej 18 lat, ich masa ciała wynosiła ≥ 15 kg, otrzymywały leczenie cART, którego składnikiem był lopinawir z rytonawirem, u których miano kwasu rybonukleinowego (RNA) HIV-1 wynosiło < 50 kopii/ml przez co najmniej 24 tygodnie i były w stanie połykać tabletki. W 48. tygodniu, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki dwa razy na dobę (n=87) u dzieci i młodzieży, którym podawano lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek 100 mg/25 mg, było zgodne z wynikami oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w badaniach klinicznych prowadzonych uprzednio u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem dwa razy na dobę. Odsetek pacjentów z potwierdzonym nawrotem wirerii >50 kopii/ml w ciągu 48 tygodni

dalszej obserwacji był większy u dzieci i młodzieży otrzymujących lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek raz na dobę (12%) niż u pacjentów otrzymujących dawkę dwa razy na dobę (8%, $p=0,19$), głównie ze względu na niższą adherencję w grupie otrzymującej leczenie raz na dobę. Dane dotyczące skuteczności leczenia przemawiające na korzyść schematu stosowania dwa razy na dobę zostały potwierdzone przez różnice w parametrach farmakokinetycznych istotnie wskazujące na przewagę korzyści schematu stosowania dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne lopinawiru podawanego jednocześnie z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników oraz pacjentów zakażonych HIV. Między obiema grupami nie zaobserwowano istotnych różnic. Lopinawir jest prawie całkowicie metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A. Rytonawir hamuje metabolizm lopinawiru, zwiększając jego stężenie w osoczu. W różnych badaniach, w wyniku podawania produktu Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę, u pacjentów zakażonych HIV, średnie stężenie lopinawiru w osoczu w stanie stacjonarnym było 15 do 20-krotnie większe niż stężenie rytonawiru. Stężenia rytonawiru w osoczu stanowiły mniej niż 7% stężeń uzyskanych po podawaniu rytonawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę. *In vitro* wartość IC_{50} lopinawiru jest około 10-krotnie mniejsza niż rytonawiru. Zatem przeciwwirusowe działanie produktu Kaletra jest wynikiem działania lopinawiru.

Wchłanianie

Po podaniu wielokrotnym produktu Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, bez ograniczeń w przyjmowaniu pokarmów, w stanie stacjonarnym średnie maksymalne stężenie (C_{max}) lopinawiru w osoczu \pm SD wyniosło $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$ i występowało około 4 godziny po podaniu. W stanie stacjonarnym średnie stężenie minimalne (C_{trough}) przed podaniem dawki porannej wynosiło $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. Wartość AUC lopinawiru w trwającej 12 godzin przerwie między dawkami wynosiła średnio $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. U człowieka nie ustalono bezwzględnej dostępności biologicznej lopinawiru stosowanego w jednym preparacie z rytonawirem.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Podanie pojedynczej dawki 400/100 mg produktu Kaletra tabletki z posiłkiem (duża zawartość tłuszczu, 872 kcal, z czego 56% z tłuszczu) w porównaniu z podaniem na czczo wiązało się z nieistotnymi zmianami C_{max} i AUC_{inf} . Z tego względu produkt Kaletra tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Podczas przyjmowania z różnorodnymi posiłkami produkt Kaletra tabletki wykazywał mniejszą zmienność właściwości farmakokinetycznych niż produkt Kaletra kapsułki miękkie.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym lopinawir wiąże się z białkami surowicy w około 98-99%. Lopinawir wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną α -1 (AAG), jak i z albuminą, ale jego powinowactwo do AAG jest większe. W stanie stacjonarnym wiązanie lopinawiru z białkami nie zmienia się w całym zakresie stężeń oznaczanych po podaniu produktu Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę i jest podobne u zdrowych ochotników oraz osób zakażonych HIV.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że lopinawir jest metabolizowany przede wszystkim w wyniku reakcji oksydacji. Lopinawir jest głównie metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu P450, prawie wyłącznie z udziałem izoenzymu CYP3A. Rytonawir jest bardzo silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A, przez co hamuje metabolizm lopinawiru, w wyniku czego zwiększa się stężenie lopinawiru w osoczu. Badanie prowadzone u ludzi z użyciem lopinawiru znakowanego ^{14}C wykazało, że po jednorazowym podaniu produktu Kaletra w dawce 400/100 mg, 89% radioaktywności w osoczu pochodziło z macierzystej substancji czynnej. U człowieka zidentyfikowano co najmniej 13 metabolitów lopinawiru będących produktami oksydacji. Główne metabolity lopinawiru to para epimerów, o działaniu przeciwwirusowym – 4-okso- i 4-hydroksymetabolit, ale pochodzą z nich śladowe ilości całkowitej radioaktywności oznaczonej w osoczu. Wykazano, że rytonawir indukuje enzymy metabolizujące, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu i prawdopodobnie również indukcję metabolizmu lopinawiru. W przypadku

wielokrotnego podawania leku stężenie lopinawiru, oznaczane przed podaniem kolejnej dawki, zmniejsza się z czasem i stabilizuje się po około 10-14 dniach.

Eliminacja

Po jednorazowym podaniu ^{14}C lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg, w moczu i kale wykrywa się odpowiednio $10,4 \pm 2,3\%$ i $82,6 \pm 2,5\%$ podanej dawki ^{14}C lopinawiru. W niezmięnionej postaci wydalana się z moczem i kałem odpowiednio około 2,2% i 19,8% podanej dawki. Po podaniu wielokrotnym mniej niż 3% podanej dawki lopinawiru wydalane jest w niezmięnionej postaci z moczem. Efektywny okres półtrwania (między wystąpieniem stężenia maksymalnego i minimalnego) lopinawiru w czasie trwającej 12 godzin przerwy w dawkowaniu wynosi średnio 5-6 godzin, a pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) lopinawiru wynosi 6 do 7 l/h.

Podawanie raz na dobę: Farmakokinetykę produktu Kaletra podawanego raz na dobę oceniano u pacjentów zakażonych HIV, uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo. Produkt Kaletra w dawce 800/200 mg podawano w skojarzeniu z emtrycytabiną w dawce 200 mg i tenofowirem DF w dawce 300 mg, stosowanych jako część schematu dawkowania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu Kaletra w dawce 800/200 mg raz na dobę przez 2 tygodnie (n=16), bez ograniczeń w spożywaniu posiłków, maksymalne stężenie lopinawiru w osoczu (C_{\max}) wynosiło $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (średnia \pm SD), około 6 godzin po podaniu. W stanie stacjonarnym przed podaniem dawki rano, średnie stężenie minimalne wynosiło $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$. Wartość AUC lopinawiru w okresie 24 godzinnej przerwy między podaniem dawek wynosiła średnio $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

W porównaniu ze schematem dawkowania dwa razy na dobę, podawanie raz na dobę wiąże się ze zmniejszeniem wartości $C_{\min}/C_{\text{trough}}$ o około 50%.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat są ograniczone. Właściwości farmakokinetyczne produktu Kaletra roztwór doustny w dawce 300/75 mg/m² pc. dwa razy na dobę oraz 230/57,5 mg/m² pc. dwa razy na dobę badano u 53 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. W stanie stacjonarnym średnie wartości AUC, C_{\max} i C_{\min} lopinawiru wynosiły odpowiednio $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$ i $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$ po podaniu produktu Kaletra roztwór doustny w dawce 230/57,5 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez newirapiny (n=12) oraz odpowiednio $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$ i $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ po podaniu dawki 300/75 mg/m² pc. dwa razy na dobę z newirapiną (n=12). Po zastosowaniu schematu leczenia dawką 230/57,5 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez newirapiny i dawki 300/75 mg/m² pc. dwa razy na dobę z newirapiną, stężenie lopinawiru w osoczu było podobne do stężenia oznaczonego u dorosłych pacjentów leczonych dawką 400/100 mg dwa razy na dobę bez newirapiny.

Płeć, rasa i wiek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu Kaletra u starszych pacjentów. U dorosłych pacjentów nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią. Nie stwierdzono także różnic farmakokinetycznych zależnych od rasy.

Ciąża i okres po porodzie

W otwartym badaniu farmakokinetycznym, 12 kobiet zakażonych HIV, będących poniżej 20. tygodnia ciąży, otrzymywało skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Początkowo, do 30. tygodnia ciąży, przyjmowały lopinawir z rytonawirem 400 mg/100 mg (dwie tabletki 200/50 mg) dwa razy na dobę. W 30. tygodniu ciąży dawkę zwiększono do 500/125 mg (dwie tabletki 200/50 mg plus jedna tabletki 100/25 mg) dwa razy na dobę i stosowano ją do 2 tygodni po porodzie. Stężenia lopinawiru w osoczu oznaczano w czterech trwających 12 godzin okresach podczas II trymestru (tygodnie ciąży 20-24), w III trymestrze przed zwiększeniem dawki (30. tydzień ciąży), w III trymestrze po zwiększeniu dawki (32. tydzień ciąży) i w 8. tygodniu po porodzie. Zwiększenie dawki nie spowodowało istotnego zwiększenia stężenia lopinawiru w osoczu.

W innym otwartym badaniu farmakokinetycznym, 19 kobiet w ciąży zakażonych HIV otrzymywało lopinawir z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę jako część skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego podczas ciąży, stosowanego również przed zajściem w ciążę. Przed podaniem dawki oraz w odstępach czasu przez okres 12 godzin, w II i III trymestrze, bezpośrednio po porodzie oraz przez 4-6 tygodni po porodzie (u kobiet, które kontynuowały leczenie po porodzie) pobrano serie próbek krwi w celu analizy farmakokinetycznej stężeń całkowitego i niezwiązanego lopinawiru w osoczu.

Dane farmakokinetyczne uzyskane u zakażonych HIV-1 kobiet w ciąży otrzymujących tabletki lopinawiru z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę przedstawiono w tabeli 6 (patrz punkt 4.2).

Tabela 6.

Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych lopinawiru w stanie stacjonarym u zakażonych HIV kobiet w ciąży			
Parametr farmakokinetyczny	II trymestr n = 17*	III trymestr n = 23	Po porodzie n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3(30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{przed podaniem dawki} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 dla C _{max}			
** n = 16 dla C _{przed podaniem dawki}			
CV = współczynnik zmienności (ang. <i>coefficient of variation</i>)			

Niewydolność nerek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu Kaletra u pacjentów z niewydolnością nerek. Ponieważ w przypadku lopinawiru klirens nerkowy jest nieistotny, nie oczekuje się zmniejszenia klirensu całkowitego u pacjentów z niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby

Parametry farmakokinetyczne lopinawiru w stanie stacjonarym u pacjentów zakażonych HIV z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby porównano z analogicznymi parametrami u pacjentów zakażonych HIV z prawidłową czynnością wątroby w ramach badania, w którym podawano wielokrotnie lopinawir z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie całkowitego stężenia lopinawiru o około 30%, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności u gryzoni i psów po podaniu dawek wielokrotnych, umożliwiły określenie narządów docelowych leku. Są nimi: wątroba, nerki, gruczoł tarczowy, śledziona i krwinki czerwone we krwi obwodowej. Na zmiany w wątrobie wskazywał obrzęk komórek z ogniskowym zwyrodnieniem. O ile stopień narażenia powodującego te zmiany był porównywalny do narażenia występującego klinicznie u człowieka lub mniejszy, to dawki podawane zwierzętom były ponad sześciokrotnie większe od zalecanej dawki klinicznej. Tylko u myszy narażenie na dawki co najmniej dwa razy większe od stosowanych u ludzi powodowało niewielkie zwyrodnienie kanalików nerkowych. Nie stwierdzono zmian w nerkach u szczurów i psów. U szczurów zmniejszenie stężenia tyroksyny w surowicy powodowało zwiększenie uwalniania TSH, a w rezultacie przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego. Zmiany te ustępowały po zaprzestaniu podawania substancji czynnej i nie występowały u myszy i psów. Anizocytozę i poikilocytozę z ujemnym odczynem Coombsa obserwowano u szczurów, ale nie u myszy ani u psów. Powiększenie śledziony z histiocytozą obserwowano u szczurów, ale nie u innych gatunków. Stężenie cholesterolu w surowicy było zwiększone u gryzoni, ale nie u psów, a stężenie triglicerydów było zwiększone tylko u myszy.

W badaniach *in vitro* największe badane stężenia lopinawiru z rytonawirem powodowały 30% blokowanie sklonowanych ludzkich kanałów potasowych wyizolowanych z mięśnia sercowego

(HERG). W tych stężeniach uzyskiwano narażenie na lopinawir odpowiadające siedmiokrotnej wartości całkowitego stężenia lopinawiru i piętnastokrotnej wartości maksymalnego stężenia w osoczu wolnego lopinawiru u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki leczniczej. Z kolei, lopinawir z rytonawirem w podobnym stężeniu nie powodował spowolnienia repolaryzacji włókien Purkiniego w sercu psa. Lopinawir z rytonawirem w mniejszym stężeniu nie powodował istotnej blokady prądu jonów potasowych (HERG). Badania dystrybucji leku w tkankach wykonane u szczurów nie wskazały istotnej retencji substancji czynnej w mięśniu sercowym. Po 72 godzinach wartość AUC w mięśniu sercowym wynosiła około 50% wartości AUC mierzonej w osoczu. Uzasadnione jest zatem przypuszczenie, że stężenie lopinawiru w mięśniu sercowym nie będzie istotnie większe od stężenia w osoczu.

U psów w badaniu elektrokardiograficznym obserwowano wyraźny załamek U, związany z wydłużeniem odstępu PR i bradykardią. Uznano, że efekt ten spowodowany jest zaburzeniami elektrolitowymi.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji przedklinicznych nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć potencjalnego działania tego produktu leczniczego na serce u ludzi (patrz również punkty 4.4 i 4.8).

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla samic powodowało działania toksyczne na zarodek i płód (utrata ciąży, zmniejszona zdolność do życia płodów, zmniejszona masa ciała płodów, zwiększona częstość występowania zmian kośćca) oraz, po urodzeniu, działanie toksyczne na rozwój (zmniejszenie przeżywalności młodych). Ogólnoustrojowe narażenie na lopinawir z rytonawirem podawanych w dawkach toksycznych dla matki i rozwijającego się zarodka i płodu, było mniejsze niż zamierzone narażenie podczas stosowania dawek leczniczych u ludzi.

Długotrwałe badania rakotwórczości lopinawiru z rytonawirem przeprowadzone na myszach wykazały niegenotoksyczną, mitogenną indukcję guzów wątroby co, jak się powszechnie uważa, ma niewielki związek z zagrożeniami u człowieka.

W badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach nie wykazano działania nowotworowego. Lopinawir z rytonawirem nie działał mutagennie ani nie uszkadzał chromosomów w badaniach z użyciem szeregu testów *in vitro* i *in vivo* takich, jak: test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojądrowy w komórkach myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka zawiera:

kopowidon
laurynian sorbitanu
krzemionka koloidalna bezwodna
stearylofumaran sodu

Otoczka:

hypromeloza
dwutlenek tytanu
makrogol 400 (glikol polietylenowy 400)
hydroksypropyloceluloza
talk
krzemionka koloidalna bezwodna
makrogol 3350 (glikol polietylenowy 3350)
czerwony tlenek żelaza (E172)
polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Opakowanie butelka: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zamykane propylenową zakrętką. Każda butelka zawiera 120 tabletek.

Dostępne są następujące opakowania:

- 1 butelka - 120 tabletek,
- opakowanie zbiorcze zawierające 360 (3 butelki po 120) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 marca 2001 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 marca 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kaletra 100 mg/25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lopinawiru oraz 25 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Bładoróżowa z wytłoczonym „AC” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kaletra w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u dzieci w wieku powyżej 2 lat, młodzieży i dorosłych.

Wybór produktu Kaletra do leczenia pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio inhibitorami proteazy, powinien opierać się na indywidualnych badaniach oporności wirusa oraz analizie prowadzonego w przeszłości leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Kaletra powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Tabletki produktu Kaletra należy połykać w całości, nie wolno ich żuć, łamać lub rozkruszać.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Zazwyczaj zalecana dawka produktu Kaletra tabletki wynosi 400/100 mg (dwie tabletki po 200/50 mg) podawane dwa razy na dobę, z jedzeniem lub bez. U dorosłych pacjentów, gdy podczas leczenia konieczne jest podawanie pacjentowi leku raz na dobę, produkt Kaletra tabletki można stosować w dawce 800/200 mg (cztery tabletki po 200/50 mg) raz na dobę, z jedzeniem lub bez. Podawanie produktu raz na dobę należy ograniczyć tylko do dorosłych pacjentów z bardzo małą liczbą mutacji opornych na inhibitor proteazy (PI) (tzn. mniej niż 3 mutacje odporne na PI zgodnie z wynikami badań klinicznych, pełna charakterystyka populacji patrz punkt 5.1) oraz należy liczyć się z ryzykiem słabszego utrzymywania się supresji wirusologicznej (patrz punkt 5.1) oraz większym ryzykiem wystąpienia biegunki (patrz punkt 4.8) niż podczas zalecanego zwykle dawkowania dwa razy na dobę. Pacjenci, którzy mają trudności w połykaniu, mogą stosować lek w postaci roztworu doustnego. Odnośnie dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaletra roztwór doustny.

Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)

Stosowana u dorosłych dawka produktu Kaletra tabletki (400/100 mg dwa razy na dobę), może być podawana dzieciom o masie ciała 40 kg lub większej lub o powierzchni ciała (pc.)* większej niż 1,4 m². U dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg i pc. między 0,5 i 1,4 m², które są zdolne do połykania tabletek, patrz zalecenia odnośnie dawkowania w tabelach poniżej. W przypadku dzieci, które nie są zdolne połączyć tabletek, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaletra roztwór doustny. Na podstawie aktualnie dostępnych danych, produktu Kaletra nie należy stosować raz na dobę u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

Przed przepisaniem produktu Kaletra tabletki 100/25 mg należy ocenić, czy małe dzieci są w stanie połączyć tabletki w całości. Jeśli nie ma pewności, że dziecko jest zdolne do połykania tabletki produktu Kaletra, należy przepisać produkt Kaletra roztwór doustny.

Tabela poniżej zawiera zalecenia dotyczące dawkowania produktu Kaletra tabletki 100/25 mg w zależności od masy ciała i powierzchni ciała pacjenta.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w przypadku gdy efawirenz lub newirapina nie są stosowane w skojarzeniu*		
Masa ciała (kg)	Powierzchnia ciała (m ²)	Zalecana liczba tabletek 100/25 mg dwa razy na dobę
15 do 25	≥ 0,5 do < 0,9	2 tabletki (200/50 mg)
>25 do 35	≥ 0,9 do < 1,4	3 tabletki (300/75 mg)
>35	≥ 1,4	4 tabletki (400/100 mg)

*Zalecenia dotyczące dawkowania ustalonego na podstawie masy ciała pacjenta oparte są na ograniczonych danych.

Można rozważyć stosowanie wyłącznie produktu Kaletra tabletki 200/50 mg lub w połączeniu z produktem Kaletra tabletki 100/25 mg tak, aby uzyskać zalecane dawkowanie.

* Powierzchnię ciała (pc.) można obliczyć za pomocą następującego wzoru:

$$pc. (m^2) = \sqrt{[\text{wzrost (cm)} \times \text{masa ciała (kg)} / 3600]}$$

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kaletra u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Leczenie skojarzone: efawirenz lub newirapina

Tabela poniżej zawiera zalecenia dotyczące dawkowania produktu Kaletra tabletki 100/25 mg lub roztwór doustny w zależności od powierzchni ciała, gdy produkt Kaletra stosowany jest w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną u dzieci.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w przypadku stosowania w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną	
Powierzchnia ciała (m ²)	Zalecana liczba tabletek 100/25 mg lub objętość roztworu doustnego dwa razy na dobę
≥ 0,5 do < 0,8	2 tabletki (200/50 mg)
≥ 0,8 do < 1,2	3 tabletki (300/75 mg)
≥ 1,2 do < 1,4	4 tabletki (400/100 mg)
≥ 1,4	6,5 ml roztworu doustnego*

*Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaletra roztwór doustny odnośnie zalecanego dawkowania

Można rozważyć stosowanie wyłącznie produktu Kaletra tabletki 200/50 mg lub w połączeniu z produktem Kaletra tabletki 100/25 mg tak, aby uzyskać zalecane dawkowanie.

Niewydolność wątroby. U pacjentów zakażonych HIV z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano około 30% zwiększenie narażenia na lopinawir, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produktu Kaletra nie wolno stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Klirens nerkowy lopinawiru i rytonawiru jest nieistotny i dlatego nie oczekuje się zwiększenia ich stężeń w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek. Lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami i dlatego jest mało prawdopodobne, że będą w znacznym stopniu usunięte z organizmu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Ciąża i okres po porodzie

- W okresie ciąży i po porodzie nie ma konieczności zmiany dawkowania lopinawiru z rytonawirem.
- Kobietom w ciąży nie zaleca się podawania lopinawiru z rytonawirem raz na dobę ze względu na brak danych farmakokinetycznych i klinicznych.

Sposób podawania

Produkt Kaletra tabletki należy podawać doustnie. Tabletki należy połykać w całości, nie wolno ich żuć, łamać lub rozkruszać. Produkt Kaletra tabletki można stosować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby.

Kaletra zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Produktu Kaletra nie należy podawać jednocześnie z lekami, których klirens w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, a podwyższenie stężenia tych leków w osoczu jest związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi. Do leków tych zalicza się:

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze w danej grupie	Uzasadnienie
Zwiększenie stężenia jednocześnie podawanego produktu leczniczego		
Antagonista receptora adrenergicznego α_1	Alfuzosyna	Zwiększone stężenia alfuzosyny w osoczu mogą doprowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego. Jednoczesne podawanie z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwartmicyczne	Amiodaron, dronedaron	Zwiększone stężenia amiodaronu i dronedaronu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka zaburzeń rytmu serca lub innych ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększone stężenia kwasu fusydowego w osoczu. W zakażeniach dermatologicznych

		jednoczesne podawanie z kwasem fusydowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwnowotworowe	Neratynib	Zwiększone stężenia neratynibu w osoczu mogą zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
	Wenetoklaks	Zwiększone stężenia wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.5).
Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicyna	Zwiększone stężenia kolchicyny w osoczu. Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększone stężenia astemizolu i terfenadyny w osoczu. Z tego powodu zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez te produkty (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwpsychotyczne/ leki neuroleptyczne	Lurazydon	Zwiększone stężenie lurazydonu w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
	Pimozyd	Zwiększone stężenia pimozydu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń hematologicznych lub ciężkich działań niepożądanych wywołanych przez ten produkt (patrz punkt 4.5).
	Kwetiapina	Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu, co może prowadzić do śpiączki. Równoczesne podawanie kwetiapiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Alkaloidy sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększone stężenia pochodnych sporyszu w osoczu prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń i niedokrwienia (patrz punkt 4.5).
Lek pobudzający perystaltykę przewodu pokarmowego	Cyzapryd	Zwiększone stężenia cyzaprydu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez ten produkt (patrz punkt 4.5).
Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C	Elbaswir/grazoprewir	Podwyższone ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkt 4.5).
Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększone stężenia lowastatyny i symwastatyny w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rbdomiolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP)	Lomitapid	Zwiększone stężenia lomitapidu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Sildenafil	Przeciwwskazany wyłącznie w przypadku, gdy stosowany jest w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> , PAH). Zwiększone stężenia sildenafilu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sildenafilu (do których zalicza się niedociśnienie tętnicze i omdlenie). Podawanie w skojarzeniu z sildenafilem u pacjentów z zaburzeniami erekcji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.
	Wardenafil	Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki uspokajające, leki nasenne	Podawany doustnie midazolam, triazolam	Zwiększone stężenia podawanego doustnie midazolamu i triazolamu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka skrajnej sedacji i depresji oddechowej wywołanej przez te leki. Zachowanie ostrożności podczas pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5.

Zmniejszenie stężenia produktów leczniczych zawierających lopinawir + rytonawir

Preparaty ziołowe	Dziurawiec zwyczajny	Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężeń w osoczu i osłabienia działania klinicznego lopinawiru i rytonawiru (patrz punkt 4.5).
-------------------	----------------------	--

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami

Niewydolność wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Kaletra u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Kaletra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i groźących zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego leczenia przeciwwirusowego z powodu zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednią informacją o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego występują częściej i dlatego należy ich kontrolować zgodnie z obowiązującymi schematami postępowania. Jeśli u pacjentów tych wystąpią objawy nasilenia się choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

U pacjentów zakażonych wyłącznie HIV-1 oraz u osób leczonych profilaktycznie po narażeniu już po 7 dniach po rozpoczęciu leczenia lopinawirem i rytonawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi notowano zwiększoną aktywność aminotransferaz wraz ze zwiększonym stężeniem bilirubiny lub bez takiego zwiększenia stężenia. W niektórych przypadkach zaburzenia czynności wątroby były poważne.

Przed rozpoczęciem leczenia lopinawirem i rytonawirem należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne, a podczas leczenia prowadzić dokładną kontrolę.

Niewydolność nerek

Klirens nerkowy lopinawiru i rytonawiru jest nieistotny i dlatego nie oczekuje się zwiększenia ich stężeń w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek. Lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami i dlatego jest mało prawdopodobne, że będą w znacznym stopniu usunięte z organizmu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Hemofilia

U pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy, informowano o występowaniu zwiększonego krwawienia, w tym samoistnych wylewów krwi do skóry i do jam stawowych. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano lub wznowiono leczenie inhibitorami proteazy, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Przypuszczalnie istnieje związek przyczynowy, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy uprzedzić o możliwości wystąpienia zwiększonego krwawienia.

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych produktem Kaletra opisywano przypadki zapalenia trzustki, występującego także u pacjentów, u których rozwinęła się hipertriglicydemia. W większości tych przypadków pacjenci przebyli w przeszłości zapalenie trzustki i (lub) byli równocześnie leczeni innymi lekami, których podawanie wiązano z zapaleniem trzustki. Znaczne zwiększenie stężenia triglicerydów jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV może występować ryzyko podwyższenia stężenia triglicerydów i wystąpienia zapalenia trzustki.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) należy uwzględnić możliwość wystąpienia zapalenia trzustki. Pacjentów, u których wystąpią te objawy przedmiotowe lub podmiotowe, należy zbadać, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, zaprzestać podawania produktu Kaletra (patrz punkt 4.8).

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, cART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub resztkowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia cART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej, informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Jednak opisywany czas pojawienia się tych zaburzeń jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałej złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wydłużenie odstępu PR

Wykazano, że lopinawir z rytonawirem powodują u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową strukturalną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u pacjentów przyjmujących leki o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir) otrzymujących lopinawir z rytonawirem w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Kaletra u tych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Kaletra zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Kaletra może zwiększać stężenia w osoczu leków, które są metabolizowane głównie z udziałem izoenzymu CYP3A. Takie zwiększenie w osoczu stężeń leków podawanych w skojarzeniu z produktem Kaletra może nasilać lub wydłużać ich działanie lecznicze i działania niepożądane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakiliny).

Jednoczesne podawanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (takim jak lopinawir i rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązano z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego też, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z lopinawirem i rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

U pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak rytonawir, informowano o występowaniu zagrażających życiu i powodujących zgon interakcji leków. Jednoczesne stosowanie z kolchicyną jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Podawanie produktu Kaletra w skojarzeniu z:

- tadalafilem, wskazanym w leczeniu nadciśnienia płucnego, nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- riocyguatem, nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- kwasem fusydowym w leczeniu zakażeń kostno-stawowych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- salmeterolem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- rywaroksabanem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania produktu Kaletra w skojarzeniu z atorwastatyną. Jeśli stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania. Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli produkt Kaletra jest podawany jednocześnie z

rozuwastatyną. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE 5)

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń erekcji pacjentom stosującym produkt Kaletra. W przypadku podawania w skojarzeniu produktu Kaletra z tymi produktami, należy oczekiwać znacznego zwiększenia ich stężeń, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, omdlenie, zaburzenia widzenia i wydłużenie czasu wzwodu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu z lopinawirem i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne przyjmowanie z produktem Kaletra syldenafilu stosowanego w leczeniu nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt Kaletra i produkty lecznicze, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT, takie jak chlorfeniramina, chinidyna, erytromycyna, klarytromycyna. Kaletra może zwiększać stężenie tych jednocześnie podawanych produktów leczniczych, powodując nasilenie ich działań niepożądanych na serce. O zdarzeniach dotyczących serca informowano w badaniach przedklinicznych produktu Kaletra. Nie można zatem obecnie wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych produktu Kaletra na serce (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Nie zaleca się podawania produktu Kaletra w skojarzeniu z ryfampicyną. Ryfampicyna stosowana jednocześnie z produktem Kaletra powoduje znaczne zmniejszenie stężenia lopinawiru, co z kolei może prowadzić do istotnego osłabienia działania leczniczego lopinawiru. Odpowiednie narażenie na lopinawir z rytonawirem można uzyskać stosując wyższą dawkę produktu Kaletra, ale wiąże się to z większym ryzykiem toksycznego działania na wątrobę i układ pokarmowy. Należy zatem unikać podawania w skojarzeniu, chyba że jest to uznane za bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Kaletra i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A4, takich jak budezonid i triamcynolon, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Inne

Kaletra nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV lub AIDS. U osób przyjmujących produkt Kaletra nadal występować mogą zakażenia lub inne choroby związane z chorobą wywołaną przez HIV lub z AIDS.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kaletra zawiera lopinawir i rytonawir, które *in vitro* są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Podawanie produktu Kaletra jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem izoenzymu CYP3A może powodować zwiększenie ich stężeń w osoczu, co może nasilić lub wydłużyć ich działania lecznicze i niepożądane. W stężeniach mających znaczenie kliniczne, Kaletra nie hamuje izoenzymów CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 lub CYP1A2 (patrz punkt 4.3).

Wykazano, że *in vivo* Kaletra indukuje swój własny metabolizm oraz zwiększa biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem izoenzymów cytochromu P450 (w tym CYP2C9 i CYP2C19) oraz w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym. Może to spowodować

obniżenie w osoczu stężeń produktów leczniczych podawanych jednocześnie i zmniejszenie ich skuteczności.

Produkty lecznicze, które są przeciwwskazane w szczególności ze względu na spodziewane znaczne interakcje oraz możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, wymieniono w punkcie 4.3.

Wszystkie badania interakcji, jeśli nie podano inaczej, zostały wykonane z użyciem produktu Kaletra kapsułki, który zapewnia o około 20% mniejsze narażenie na lopinawir niż tabletki 200/50 mg.

Znane i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwtretrowirusowymi i produktami leczniczymi nie będącymi lekami przeciwtretrowirusowymi przedstawiono w tabeli poniżej. Ta lista nie jest zamknięta ani wyczerpująca. Należy korzystać z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Tabela interakcji

Interakcje produktu Kaletra z podawanymi w skojarzeniu produktami leczniczymi podano w tabeli poniżej (zastosowano następujące symbole: zwiększenie ↑, zmniejszenie ↓, brak zmiany ↔).

Jeśli nie podano inaczej, w badaniach opisanych poniżej stosowano zalecaną dawkę lopinawiru i rytonawiru, tzn. 400/100 mg dwa razy na dobę.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z produktem Kaletra
<i>Leki przeciwtretrowirusowe</i>		
<i>Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Lamiwudyna	Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Abakawir, zydowudyna	Abakawir, zydowudyna: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku zwiększenia sprzęgania z kwasem glukuronowym przez lopinawir + rytonawir.	Znaczenie kliniczne zmniejszonych stężeń abakawiru i zydowudyny nie jest znane.
Fumaran dizoproksylu tenofowiru (DF), 300 mg raz na dobę (co odpowiada 245 mg dizoproksylu tenofowiru)	Tenofowir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Zwiększone stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z jego stosowaniem, w tym zaburzenia czynności nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
Efawirenz, 600 mg raz na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania produktu Kaletra znajdującymi się w punkcie 4.2 lub rozważyć alternatywną metodę leczenia. Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z efawirenzem.

Newirapina, 200 mg dwa razy na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania produktu Kaletra znajdującymi się w punkcie 4.2 lub rozważyć alternatywną metodę leczenia. Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z newirapiną.
Etrawiryna (Lopinawir i rytonawir tabletki 400/100 mg dwa razy na dobę)	Etrawiryna: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Rylpiwiryna (Lopinawir i rytonawir kapsułki 400/100 mg dwa razy na dobę)	Rylpiwiryna: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (hamowanie aktywności enzymów CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu Kaletra z rylpiwiryną powoduje zwiększenie stężenia rylpiwiryny w osoczu, ale nie jest konieczna zmiana dawkowania.
<i>Antagonista receptora CCR5 HIV</i>		
Marawirok	Marawirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir z rytonawirem	Dawkę marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania w skojarzeniu z produktem Kaletra 400/100 mg dwa razy na dobę.
<i>Inhibitor integrazy</i>		
Raltegrawir	Raltegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Stosowanie w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy HIV</i> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, na ogół nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.		
Fosamprenawir i rytonawir (700/100 mg dwa razy na dobę) (Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę) lub	Fosamprenawir: istotne zmniejszenie stężeń amprenawiru.	W porównaniu do stosowania fosamprenawiru z rytonawirem w standardowych dawkach, podawanie zwiększonych dawek fosamprenawiru (1 400 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z produktem Kaletra roztwór doustny

Fosamprenawir (1 400 mg dwa razy na dobę) (Lopinawir i rytonawir 533/133 mg dwa razy na dobę)		(533/133 mg dwa razy na dobę) pacjentom leczonym uprzednio inhibitorami proteazy, powodowało częstsze występowanie działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit oraz zwiększenie stężenia triglicerydów podczas leczenia skojarzonego, bez zwiększenia skuteczności działania przeciwwirusowego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z amprenawirem.
Typranawir i rytonawir (500/100 mg dwa razy na dobę)	Lopinawir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.
<i>Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego</i>		
Omeprazol (40 mg raz na dobę)	Omeprazol: ↔ Lopinawir: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Ranitydyna (150 mg pojedyncza dawka)	Ranitydyna: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Antagonista receptora adrenergicznego α₁</i>		
Alfuzosyna	Alfuzosyna: w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń alfuzosyny.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ toksyczność związana ze stosowaniem alfuzosyny, w tym niedociśnienie tętnicze, może się zwiększyć.
<i>Leki przeciwbólowe</i>		
Fentanylnyl	Fentanylnyl: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych (depresja oddechowa, sedacja) spowodowane zwiększeniem stężeń w osoczu w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	Podczas jednoczesnego podawania fentanylnylu i produktu Kaletra zaleca się dokładne monitorowanie działań niepożądanych (zwłaszcza depresji oddechowej oraz sedacji).
<i>Leki przeciwdławicowe</i>		
Ranolazyna	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z ranolazyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

<i>Leki przeciwarytmiczne</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: stężenia mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z amiodaronem lub dronedaronem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ponieważ może zwiększyć się ryzyko arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych.
Digoksyna	Digoksyna: stężenia w osoczu mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny (P-gp) przez lopinawir + rytonawir. W miarę indukcji P-gp zwiększone stężenia digoksyny mogą z czasem zmniejszyć się.	Podczas jednoczesnego podawania produktu Kaletra i digoksyny, należy zachować ostrożność oraz zaleca się, jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń digoksyny w czasie terapii. Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt Kaletra pacjentom już stosującym digoksynę, ponieważ oczekuje się, że nagle, silnie hamujące działanie rytonawiru na P-gp istotnie zwiększy stężenia digoksyny. Rozpoczęcie stosowania digoksyny u pacjentów już przyjmujących produkt Kaletra prawdopodobnie spowoduje mniejsze od oczekiwanego zwiększenie stężeń digoksyny.
Beprydyl, działająca układowo lidokaina i chinidyna	Beprydyl, działająca układowo lidokaina, chinidyna: stężenia mogą być zwiększone, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z lopinawirem + rytonawirem.	Zaleca się zachowanie ostrożności i jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń leczniczych.
<i>Antybiotyki</i>		
Klarytromycyna	Klarytromycyna: oczekuje się umiarkowanego zwiększenia AUC klarytromycyny w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę z produktem Kaletra pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.
<i>Leki przeciwnowotworowe i inhibitory kinaz</i>		
Abemacyklib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir.	Należy unikać jednoczesnego podawania abemacyklibu i produktu Kaletra. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL abemacyklibu. Należy monitorować działania niepożądane

		związane ze stosowaniem abemacyklibu.
Apalutamid	<p>Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia narażenia na lopinawir + rytonawir.</p> <p>Stężenia apalutamidu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Zmniejszone narażenie na produkt Kaletra może spowodować potencjalną utratę odpowiedzi wirusologicznej.</p> <p>Ponadto, jednoczesne podawanie produktu Kaletra z apalutamidem może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym drgawek spowodowanych większymi stężeniami apalutamidu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra z apalutamidem.</p>
Afatynib (Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)	<p>Afatynib: AUC: ↑ C_{max}: ↑</p> <p>Stopień zwiększenia zależy od czasu podania rytonawiru.</p> <p>W wyniku hamowania białka oporności raka piersi - BCRP (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>, BCRP/ABCG2) i silnego hamowania P-gp przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu z produktem Kaletra. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL afatynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.</p>
Cerytynib	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i P-gp przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu z produktem Kaletra. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.</p>
Większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dazatynib i nilotynib, winkrystyna, winblastyna	<p>Większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dazatynib i nilotynib, a także winkrystyna i winblastyna: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych spowodowane zwiększeniem stężeń w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Dokładne monitorowanie tolerancji tych leków przeciwnowotworowych.</p>

Enkorafenib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Podawanie enkorafenibu jednocześnie z produktem Kaletra może zwiększać narażenie na enkorafenib, co może zwiększać ryzyko toksyczności, w tym ryzyko ciężkich działań niepożądanych takich jak wydłużenie odstępu QT. Należy unikać podawania enkorafenibu jednocześnie z produktem Kaletra. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Kaletra musi być podany, należy dokładnie kontrolować pacjentów pod kątem bezpieczeństwa.
Fostamatynib	Zwiększenie ekspozycji na metabolit fostamatynibu R406	Podawanie fostamatynibu jednocześnie z produktem Kaletra może zwiększać ekspozycję na metabolit fostamatynibu R406, powodując zależne od dawki działania niepożądane, takie jak hepatotoksyczność, neutropenia, nadciśnienie tętnicze lub biegunka. W razie wystąpienia takich działań, patrz zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w ChPL fostamatynibu.
Ibrutynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Podawanie ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Kaletra może zwiększać narażenie na ibrutynib, co może powodować zwiększone ryzyko toksyczności, w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Kaletra. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Kaletra musi być podany, dawkę ibrutynibu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie kontrolować pacjenta w celu wykrycia toksyczności.
Neratynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir.	Jednoczesne stosowanie neratynibu z produktem Kaletra jest przeciwwskazane ze względu na ciężkie i (lub) zagrażające życiu potencjalne reakcje, w tym hepatotoksyczności (patrz punkt 4.3).
Wenetoklaks	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir, powodując zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego

		<p>zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).</p> <p>U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje odnośnie dawkowania patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności wenetoklaksu.</p>
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Warfaryna	Warfaryna: stężenia mogą ulec zmianie w wyniku indukcji izoenzymu CYP2C9, gdy lek ten podawany jest jednocześnie z lopinawirem + rytonawirem.	Zaleca się monitorowanie INR (międzynarodowy współczynnik czasu protrombinowego, ang. <i>international normalised ratio</i>).
Rywaroksaban (Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Rywaroksaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A i P-gp przez lopinawir z rytonawirem.	Podawanie w skojarzeniu rywaroksabanu i produktu Kaletra może zwiększyć narażenie na działanie rywaroksabanu, co może zwiększyć ryzyko krwawienia. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów leczonych jednocześnie produktem Kaletra (patrz punkt 4.4).
Dabigatranu eteksylan, Edoksaban	Dabigatranu eteksylan, Edoksaban: Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania P-gp przez lopinawir + rytonawir.	Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. <i>direct oral anticoagulants</i> , DOAC), jeśli DOAC transportowane przez P-gp, ale nie metabolizowane przez CYP3A4, w tym dabigatranu eteksylan i edoksaban, są podawane jednocześnie z produktem Kaletra.

<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
Fenytoina	<p>Fenytoina: stężenia w stanie stacjonarnym były umiarkowanie zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymów CYP2C9 i CYP2C19 przez lopinawir + rytonawir.</p> <p>Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez fenytoinę.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podając fenytoinę z produktem Kaletra.</p> <p>Należy monitorować stężenia fenytoiny, gdy podawany jest w skojarzeniu z produktem Kaletra.</p> <p>Podczas podawania w skojarzeniu z fenytoiną, należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki produktu Kaletra. Dostosowania dawki nie oceniano w praktyce klinicznej.</p> <p>Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z fenytoiną.</p>
Karbamazepina i fenobarbital	<p>Karbamazepina: stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p> <p>Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez karbamazepinę i fenobarbital.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podając karbamazepinę lub fenobarbital z produktem Kaletra.</p> <p>Należy monitorować stężenia karbamazepiny i fenobarbitalu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z produktem Kaletra.</p> <p>Podczas podawania w skojarzeniu z karbamazepiną lub fenobarbitalem, należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki produktu Kaletra. Dostosowania dawki nie oceniano w praktyce klinicznej.</p> <p>Nie podawać produktu Kaletra raz na dobę w skojarzeniu z karbamazepiną i fenobarbitalem.</p>

Lamotrygina i walproiniiany	<p>Lamotrygina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>W wyniku indukcji glukuronidacji lamotryginy.</p> <p>Walproiniiany: ↓</p>	<p>U pacjentów stosujących produkt Kaletra jednocześnie z kwasem walproinowym lub jego solami, należy dokładnie kontrolować, czy nie zmniejszyła się skuteczność kwasu walproinowego.</p> <p><u>U pacjentów, którzy rozpoczynają lub przerywają przyjmowanie produktu Kaletra w okresie jednoczesnego stosowania lamotryginy w dawce podtrzymującej:</u> może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy, jeśli dodaje się produkt Kaletra lub zmniejszenie dawki, jeśli zaprzestaje się stosowania produktu Kaletra. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężeń lamotryginy w osoczu, szczególnie przed rozpoczęciem leczenia i w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu lub zaprzestaniu stosowania produktu Kaletra, w celu ustalenia czy jest konieczne dostosowanie dawki lamotryginy.</p> <p><u>U pacjentów, którzy przyjmują produkt Kaletra i rozpoczynają stosowanie lamotryginy:</u> nie jest konieczna zmiana zalecanego stopniowego zwiększania dawki lamotryginy.</p>
<i>Leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe</i>		
<p>Trazodon pojedyncza dawka (Rytonawir, 200 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-krotne</p> <p>Po podaniu w skojarzeniu trazodonu i rytonawiru obserwowano działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i omdlenie.</p>	<p>Nie wiadomo, czy jednoczesne podawanie z produktem Kaletra powoduje podobne zwiększenie narażenia na trazodon. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego leczenia skojarzonego oraz rozważyć stosowanie mniejszych dawek trazodonu.</p>
<i>Leki przeciwgrzybicze</i>		
Ketokonazol i itraconazol	Ketokonazol, itraconazol: stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu i itraconazolu (>200 mg na dobę).
Worykonazol	Worykonazol: stężenia mogą być zmniejszone.	Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru w małych dawkach

		(100 mg dwa razy na dobę), takich jak w produkcie Kaletra, jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka nie uzasadnia stosowania worykonazolu.
<i>Leki przeciw dnian moczanej</i>		
Kolchicya, pojedyncza dawka (Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)	Kolchicya: AUC: ↑ 3-krotne C _{max} : ↑ 1,8-krotne W wyniku hamowania P-gp i (lub) izoenzymu CYP3A4 przez rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z kolchicyą pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby jest przeciwwskazane ze względu na zwiększoną możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych związanych z kolchicyą, takich jak toksyczne działanie na układ nerwowo-mięśniowy (w tym rabdomioliza) (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki kolchicy lub przerwanie leczenia kolchicyą, jeśli konieczne jest leczenie produktem Kaletra. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kolchicy.
<i>Leki przeciwhistaminowe</i>		
Astemizol Terfenadyna	Stężenia w osoczu mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i astemizolu i terfenadyny jest przeciwwskazane ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez te leki (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciw zakażeniom</i>		
Kwas fusydowy	Kwas fusydowy: stężenia mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra z kwasem fusydowym stosowanym we wskazaniach dermatologicznych jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych kwasu fusydowego, szczególnie rabdomiolizy (patrz punkt 4.3). W przypadku jego stosowania w zakażeniach kostno-stawowych, kiedy jednoczesne podawanie jest nieuniknione, bezwzględnie zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną działań niepożądanych ze strony mięśni (patrz punkt 4.4).

<i>Leki przeciw mykobakteriom</i>		
<p>Bedakilina, pojedyncza dawka</p> <p>(Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę, dawka wielokrotna)</p>	<p>Bedakilina: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>Bardziej zaznaczoną ekspozycję osoczną na bedakilinę można zaobserwować podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem.</p> <p>Hamowanie CYP3A4 jest prawdopodobnie spowodowane przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych z bedakiliną, należy unikać stosowania skojarzenia bedakiliny z produktem Kaletra. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z produktem Kaletra. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakiliny).</p>
<p>Delamanid (100 mg dwa razy na dobę)</p> <p>(Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>Metabolit DM-6705 (czynny metabolit delamanidu): AUC: ↑ 30%</p> <p>Podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem można zaobserwować bardziej zaznaczone narażenie na metabolit DM-6705.</p>	<p>Ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc związane z metabolitem DM-6705, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z produktem Kaletra, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego delamanidu).</p>
<p>Ryfabutyna, 150 mg raz na dobę</p>	<p>Ryfabutyna (lek macierzysty i czynny metabolit 25-O-deacetylorfabutyna): AUC: ↑ 5,7-krotne C_{max}: ↑ 3,5-krotne</p>	<p>Jeśli ryfabutyna stosowana jest z produktem Kaletra, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu, podawana w wyznaczone dni (np. poniedziałek - środa - piątek). W związku ze spodziewanym zwiększeniem narażenia na ryfabutynę, zaleca się szczególnie dokładne monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg 3 razy w tygodniu zaleca się dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu, podawanej w wyznaczone dni. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może być niewystarczająca dla zapewnienia optymalnego narażenia na</p>

		ryfabutyne, co wiąże się z ryzykiem rozwoju oporności na ryfamycyny i niepowodzeniem leczenia. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu Kaletra.
Ryfampicyna	Lopinawir: można zaobserwować znaczne zmniejszenie stężeń lopinawiru w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez ryfampicynę.	Nie zaleca się podawania produktu Kaletra w skojarzeniu z ryfampicyną, ponieważ zmniejszenie się stężeń lopinawiru może prowadzić do istotnego osłabienia jego działania leczniczego. Dostosowanie dawki produktu Kaletra 400 mg/400 mg (tzn. Kaletra 400/100 mg + rytonawir 300 mg) dwa razy na dobę umożliwia skompensowanie działania ryfampicyny indukującego izoenzym CYP3A4. Takie dostosowanie dawki może się jednak wiązać ze zwiększeniem aktywności ALAT i AspAT oraz nasileniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Należy zatem unikać takiego leczenia skojarzonego, jeśli nie jest ono bezwzględnie konieczne. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, zwiększoną dawkę produktu Kaletra 400 mg/400 mg dwa razy na dobę można podawać z ryfampicyną, monitorując bezpieczeństwo stosowania i terapeutyczne stężenie leku. Dawkę produktu Kaletra należy zwiększyć dopiero po rozpoczęciu stosowania ryfampicyny (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciwpsychotyczne</i>		
Lurazydon	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu.	Jednoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pimozyd	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń pimozydu.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i pimozydu jest przeciwwskazane ponieważ może powodować zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4.3).
Kwetiapina	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy	Jednoczesne stosowanie produktu Kaletra i kwetiapiny jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny.

	oczekiwać zwiększenia stężeń kwetiapiny.	
<i>Pochodne benzodiazepiny</i>		
Midazolam	Midazolam podawany doustnie: AUC: ↑ 13-krotne Midazolam podawany pozajelitowo: AUC: ↑ 4-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Produktu Kaletra nie wolno stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo należy zachować ostrożność. Jeśli produkt Kaletra stosuje się jednocześnie z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach zapewniających dokładne monitorowanie stanu klinicznego i zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu zwłaszcza wtedy, gdy podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.
<i>Agonista receptora adrenergicznego β_2 (długodziałający)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: należy oczekiwać zwiększenia stężeń w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie może spowodować zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego związanych ze stosowaniem salmeterolu, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i częstoskurczu zatokowego. Z tego względu, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra z salmeterolem (patrz punkt 4.4).
<i>Leki hamujące kanał wapniowy</i>		
Felodypina, nifedypina i nikardypina	Felodypina, nifedypina, nikardypina: stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Zaleca się kliniczne monitorowanie działań leczniczych i działań niepożądanych, gdy leki te są podawane jednocześnie z produktem Kaletra.
<i>Kortykosteroidy</i>		
Deksametazon	Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez deksametazon.	Zaleca się monitorowanie kliniczne skuteczności działania przeciwwirusowego, gdy leki te są podawane z produktem Kaletra.

<p>Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy propionian flutykazonu, budezonid, triamcynolon</p>	<p>Propionian flutykazonu, 50 µg donosowo 4 razy na dobę: Stężenia w osoczu: ↑ Stężenia kortyzolu: ↓ 86%</p>	<p>Podczas stosowania propionianu flutykazonu w postaci wziewnej należy oczekiwać nasilenia jego działania. Zgłaszano występowanie układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym wziewnie lub donosowo; takie działanie może występować również w przypadku innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budezonidu i triamcynolonu. Dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować ich działania miejscowe i układowe lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, podczas odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres.</p>
<p><i>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)</i></p>		
<p>Awanafil (rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Awanafil: AUC: ↑ 13-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Stosowanie produktu Kaletra z awanafilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<p>Tadalafil</p>	<p>Tadalafil: AUC: ↑ 2-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p><u>W leczeniu nadciśnienia płucnego:</u> podawanie produktu Kaletra jednocześnie z syldenafilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podawanie produktu Kaletra jednocześnie z tadalafilem nie jest zalecane.</p>
<p>Syldenafil</p>	<p>Syldenafil: AUC: ↑ 11-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p><u>W zaburzeniach erekcji:</u> należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil lub tadalafil pacjentom otrzymującym produkt Kaletra oraz zwiększyć ich monitorowanie ze względu na możliwość wystąpienia</p>

		działań niepożądanych, w tym niedociśnienia tętniczego, omdleń, zaburzeń widzenia i wydłużenia czasu trwania wzwodu (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Kaletra nie wolno stosować sylденаfilu w dawkach większych niż 25 mg w ciągu 48 godzin, a tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg co 72 godziny.
Wardenafil	Wardenafil: AUC: ↑ 49-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Stosowanie wardenafilu z produktem Kaletra jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Pochodne sporyszu</i>		
Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane ponieważ może prowadzić do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia (patrz punkt 4.3).
<i>Lek pobudzający perystaltykę przewodu pokarmowego</i>		
Cyzapryd	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i cyzaprydu jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększać ryzyko ciężkich arytmii wywołanych przez ten lek (patrz punkt 4.3).
<i>Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C</i>		
Elbaswir/grazoprewir (50/200 mg raz na dobę)	Elbaswir: AUC: ↑ 2,71-krotnie C _{max} : ↑ 1,87-krotnie C ₂₄ : ↑ 3,58-krotnie Grazoprewir: AUC: ↑ 11,86-krotnie C _{max} : ↑ 6,31-krotnie C ₂₄ : ↑ 20,70-krotnie (połączenie mechanizmów, w tym hamowanie izoenzymu CYP3A) Lopinawir: ↔	Jednoczesne podawanie produktu Kaletra i elbaswiru/grazoprewiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru i produktu Kaletra jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności ALAT związanego ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.

Sofosbuwir/welpataswir/ woksylaprewir	Stężenia w surowicy sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B1/3 przez lopinawir + rytonawir. Jednak tylko zwiększenie ekspozycji na woksylaprewir jest uważane za istotne klinicznie.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra i sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru.
<i>Inhibitory proteazy HCV</i>		
Symeprewir 200 mg na dobę (rytonawir 100 mg dwa razy na dobę)	Symeprewir: AUC: ↑ 7,2-krotne C _{max} : ↑ 4,7-krotne C _{min} : ↑ 14,4-krotne	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Kaletra i symeprewiru.
<i>Preparaty ziołowe</i>		
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinawir: stężenia mogą być zmniejszone w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A przez preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny.	Nie wolno stosować preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny razem z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli pacjent stosuje już preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić ten preparat i jeśli to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenia lopinawiru i rytonawiru mogą się zwiększyć po zaprzestaniu stosowania dziurawca i może być konieczne ponowne dostosowanie dawki produktu Kaletra. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania dziurawca (patrz punkt 4.3). Dlatego bezpieczne jest rozpoczęcie przyjmowania produktu Kaletra 2 tygodnie od zaprzestania stosowania dziurawca.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna) i takrolimus	Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna), takrolimus: stężenia mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Zaleca się częstsze kontrolowanie terapeutycznych stężeń leków aż do ustabilizowania ich stężeń w osoczu.
<i>Leki zmniejszające stężenie lipidów w osoczu</i>		

Lowastatyna i symwastatyna	Lowastatyna, symwastatyna: znacznie zwiększenie stężeń w osoczu w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Ponieważ zwiększone stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA mogą powodować miopatię, w tym rhabdomyolizę, podawanie tych leków w skojarzeniu z produktem Kaletra jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi</i>		
Lomitapid	Inhibitory izoenzymu CYP3A4 zwiększają narażenie na lomitapid, a silne inhibitory zwiększają narażenie około 27 razy. Ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lomitapidu.	Jednoczesne stosowanie produktu Kaletra z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla lomitapidu) (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna	Atorwastatyna: AUC: ↑ 5,9-krotne C _{max} : ↑ 4,7-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Nie zaleca się podawania produktu Kaletra z atorwastatyną. Jeśli uważa się, że stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.4).
Rozuwastatyna, 20 mg raz na dobę	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 2-krotne C _{max} : ↑ 5-krotne Chociaż metabolizm rozuwastatyny w niewielkim stopniu przebiega z udziałem izoenzymu CYP3A4, obserwowano zwiększenie jej stężeń rozuwastatyny w osoczu. Mechanizm tej interakcji może wynikać z hamowania białek transportowych.	Należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie zmniejszonych dawek, gdy produkt Kaletra stosowany jest jednocześnie z rozuwastatyną (patrz punkt 4.4).
Fluwastatyna lub prawastatyna	Fluwastatyna, prawastatyna: nie należy oczekiwać istotnych pod względem klinicznym interakcji. Metabolizm prawastatyny nie zależy od izoenzymu CYP450. Metabolizm fluwastatyny częściowo	Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie fluwastatyny lub prawastatyny.

	zależy od izoenzymu CYP2C9.	
<i>Opioidy</i>		
Buprenorfina, 16 mg raz na dobę	Buprenorfina: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Metadon	Metadon: ↓	Zaleca się monitorowanie stężenia metadonu w osoczu.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol	Etynyloestradiol: ↓	Podczas jednoczesnego stosowania produktu Kaletra ze środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol (niezależnie od postaci farmaceutycznej, np. środki doustne lub plastry przezskórne), konieczne jest stosowanie dodatkowych metod zapobiegania ciąży.
<i>Środki stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny</i>		
Bupropion	Bupropion i jego czynny metabolit, hydroksybupropion: AUC i C _{max} : ↓ ~ 50% Działanie to może być spowodowane indukcją metabolizmu bupropionu.	Jeśli podawanie produktu Kaletra w skojarzeniu z bupropionem uzna się za konieczne, leczenie należy prowadzić dokładnie monitorując klinicznie skuteczność bupropionu, nie przekraczając zalecanych dawek, mimo zaobserwowanej indukcji metabolizmu.
<i>Terapia zastępcza hormonami tarczycy</i>		
Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje pomiędzy produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną.	Należy kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> , TSH) u pacjentów leczonych lewotyroksyną co najmniej przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia lopinawirem i rytonawirem.

<i>Leki rozszerzające naczynia</i>		
Bozentan	<p>Lopinawir + rytonawir: stężenia lopinawiru + rytonawiru w osoczu mogą się zmniejszyć w wyniku indukcji izoenzymu CYP3A4 przez bozentan.</p> <p>Bozentan: AUC: ↑ 5-krotne C_{max}: ↑ 6-krotne Początkowo, C_{min} bozentanu: ↑ około 48-krotne. W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.</p>	Należy zachować ostrożność stosując produkt Kaletra z bozentanem. Gdy produkt Kaletra podaje się jednocześnie z bozentanem, należy monitorować skuteczność leczenia zakażenia HIV, a pacjentów dokładnie obserwować w kierunku objawów toksyczności bozentanu, zwłaszcza w pierwszym tygodniu jednoczesnego podawania.
Riocyguat	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i P-gp przez lopinawir + rytonawir.	Nie zaleca się podawania riocyguatu w skojarzeniu z produktem Kaletra (patrz punkt 4.4 oraz ChPL riocyguatu).
<i>Inne produkty lecznicze</i>		
W oparciu o analizę znanych profili metabolicznych, nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji produktu Kaletra z dapsonem, trimetoprymem z sulfametoksazolem, azytromycyną lub flukonazolem.		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, kiedy podejmowana jest decyzja o zastosowaniu u kobiet w ciąży leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV, a w konsekwencji w celu zmniejszenia ryzyka wertykalnego przeniesienia HIV na noworodka, aby określić bezpieczeństwo dla płodu, należy uwzględnić dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz doświadczenia kliniczne u kobiet w ciąży.

Stosowanie lopinawiru z rytonawirem oceniano u ponad 3000 kobiet w ciąży, w tym u ponad 1000 w I trymestrze.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, na podstawie danych z rejestru stosowania leków przeciwretrowirusowych w okresie ciąży (ang. *Antiretroviral Pregnancy Registry*), prowadzonego od stycznia 1989 roku, u ponad 1000 kobiet, u których stosowano produkt w I trymestrze ciąży, nie odnotowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych w związku z narażeniem na produkt Kaletra. Częstość występowania wad wrodzonych po narażeniu na lopinawir w którymkolwiek trymestrze ciąży była porównywalna do częstości występowania obserwowanej w populacji ogólnej. Nie zaobserwowano modelu wad rozwojowych świadczącego o wspólnej etiologii. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze wspomnianych danych wynika, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne. Lopinawir można stosować w okresie ciąży, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że lopinawir przenika do mleka. Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy przenika do mleka ludzkiego. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby kobiety będące nosicielkami HIV nie karmiły dzieci piersią, aby uniknąć przeniesienia HIV.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność. Brak danych dotyczących wpływu lopinawiru z rytonawirem na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy poinformować, że podczas leczenia produktem Kaletra zgłaszano występowanie nudności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych fazy II-IV badano bezpieczeństwo stosowania produktu Kaletra u ponad 2 600 pacjentów. Ponad 700 z nich otrzymywało dawkę 800/200 mg (6 kapsułek lub 4 tabletki) raz na dobę. Obok nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), w niektórych badaniach, produkt Kaletra stosowano w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem produktem Kaletra podczas badań klinicznych były biegunka, nudności, wymioty, hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia. Ryzyko biegunki może być większe, gdy produkt Kaletra podaje się raz na dobę. Biegunka, nudności i wymioty mogą występować w początkowym okresie leczenia, a hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia mogą wystąpić później. W badaniach fazy II-IV działania niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu 7% pacjentów.

Należy podkreślić, że w grupie pacjentów otrzymujących produkt Kaletra odnotowano przypadki zapalenia trzustki, w tym także u chorych, u których wystąpiła hipertriglicerydemia. Ponadto, w czasie leczenia produktem Kaletra w rzadkich przypadkach informowano o wydłużeniu odstępu PR (patrz punkt 4.4).

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych pacjentów i dzieci w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Ustalono, że następujące zdarzenia były działaniami niepożądanymi. W kolumnie „Częstość występowania” umieszczono wszystkie zgłoszone działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, bez względu na ocenę związku przyczynowego w poszczególnych przypadkach. Działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów stwierdzone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, w tym zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie mieszków włosowych i czyrak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często Niezbyt często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Hipogonadyzm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyt często	Zaburzenia związane z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi, w tym cukrzyca, hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia Zwiększenie masy ciała, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyt często	Niepokój Niezwykłe sny, osłabienie popędu płciowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często Niezbyt często	Ból głowy (w tym migrena), neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bezsenność Udar mózgu, drgawki, zaburzenia smaku, brak smaku, drżenie mięśniowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niedowidzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zaburzenia spowodowane zmianami miażdżycowymi, takie jak zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy, niedomykalność zastawki trójdzielnej
Zaburzenia naczyniowe	Często Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności

	Często	Zapalenie trzustki ¹ , wymioty, choroba refluksowa przełyku, zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie jelita grubego, bóle brzucha (w nadbrzuszu i dole brzucha), poszerzenie obwodu brzucha, niestrawność, żylaki odbytu, wzdęcia z oddawaniem gazów
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego, w tym wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i krwotok z odbytnicy, zapalenie jamy ustnej i owrzodzenie w jamie ustnej, nietrzymanie kału, zaparcia, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby, w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT
	Niezbyt często	Żółtaczka, stłuszczenie wątroby, hepatomegalia, zapalenie dróg żółciowych, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, w tym wysypka plamkowo-grudkowa, zapalenie skóry z wysypką, w tym wyprysk i łojotokowe zapalenie skóry, poty nocne, świąd
	Niezbyt często	Łysienie, zapalenie naczyń włosowatych, zapalenie naczyń krwionośnych
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym ból stawów i ból pleców, zaburzenia mięśni, takie jak osłabienie siły mięśni i skurcze
	Niezbyt często	Rabdomioliza, martwica kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zapalenie nerek, krwiomocz
	Nieznana	Kamica nerkowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji, zaburzenia miesiączkowania - brak miesiączki, krwotok miesiączkowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, w tym astenia

¹patrz punkt 4.4: zapalenie trzustki i lipidy.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu podawany drogą wziewną lub donosowo notowano zespół Cushinga. Może on również wystąpić podczas podawania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budezonidu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Podczas leczenia inhibitorami proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, informowano o zwiększaniu się aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK), bólach mięśni, zapaleniu mięśni oraz, rzadko, o rabdomiolizie.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub resztkowe patogeny oportunistyczne. Informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddawanych długotrwałej złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART). Częstość występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

d. Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2 lat i starszych, profil bezpieczeństwa jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych (patrz Tabela w punkcie b).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas zebrane doświadczenia na temat ostrego przedawkowania produktu Kaletra u ludzi są ograniczone.

Niepożądane objawy kliniczne obserwowane u psów, to: ślinotok, wymioty oraz biegunka/nieprawidłowe stolce. Objawy działania toksycznego obserwowane u myszy, szczurów i psów to: zmniejszenie aktywności, ataksja, wyniszczenie, odwodnienie i drżenia mięśni.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu Kaletra. Postępowanie po przedawkowaniu produktu Kaletra polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jeśli to wskazane, należy usunąć niewchłonięty lek przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętego leku. Ponieważ Kaletra w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki złożone stosowane w leczeniu zakażeń HIV, kod ATC: J05AR10.

Mechanizm działania

Lopinawir warunkuje działanie przeciwwirusowe produktu Kaletra. Lopinawir jest inhibitorem proteazy HIV-1 i HIV-2. Hamowanie proteazy HIV zapobiega rozszczepieniu kompleksu poliproteinowego *gag-pol*, wskutek czego dochodzi do powstawania niedojrzałych cząstek wirusa, niezdolnych do zakażenia.

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 39 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalne średnie różnice QTcF (górna granica 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiły 3,6 (6,3) i 13,1 (15,8) odpowiednio w grupie otrzymującej LPV/r 400/100 mg dwa razy na dobę i w grupie otrzymującej większą od leczniczej dawkę 800/200 mg dwa razy na dobę. Wydłużenie zespołu QRS, wynoszące od 6 ms do 9,5 ms, wywołane podawaniem lopinawiru z rytonawirem w dużej dawce (800/200 mg dwa razy na dobę), przyczynia się do wydłużenia odstępu QT. Obydwa schematy dawkowania powodowały, że narażenie w 3. dniu było około 1,5 i 3-krotnie większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym po podawaniu zalecanych dawek LPV/r raz na dobę lub dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF ≥ 60 ms w porównaniu do wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

W tym samym badaniu, w 3. dniu zaobserwowano również niewielkie wydłużenie odstępu PR u osób otrzymujących lopinawir z rytonawirem. Średnia zmiana wartości początkowych odstępu PR wynosiła od 11,6 ms do 24,4 ms w okresie 12 godzin po podaniu dawki. Maksymalna wartość odstępu PR wynosiła 286 ms i nie obserwowano przypadków bloku serca II° lub III° (patrz punkt 4.4).

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Działanie przeciwwirusowe *in vitro* lopinawiru przeciw laboratoryjnym i klinicznym szczepom HIV oceniano w liniach komórek limfoblastycznych w stanie ostrego zakażenia oraz w limfocytach krwi obwodowej. Bez ludzkiej surowicy wartość średniego stężenia skutecznego (IC₅₀) lopinawiru przeciw pięciu różnym laboratoryjnym szczepom HIV-1 wynosiła 19 nM. Bez ludzkiej surowicy lub w obecności 50% ludzkiej surowicy średnia wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw HIV-1_{III} w komórkach MT4 wynosiła odpowiednio 17 nM i 102 nM. Bez ludzkiej surowicy średnia wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw kilku różnym izolatom klinicznym HIV-1 wynosiła 6,5 nM.

Oporność

*Selekcja oporności *in vitro**

In vitro wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir. Dokonano pasażu HIV-1 *in vitro* z użyciem wyłącznie lopinawiru oraz lopinawiru i rytonawiru w stosunku stężeń odpowiadającym zakresowi stężeń w osoczu podczas leczenia produktem Kaletra. Genotypowa i fenotypowa analiza wirusów wyselekcjonowanych w tych pasażach świadczy o tym, że rytonawir w opisanych stężeniach nie wpływa istotnie na selekcję opornych na lopinawir wirusów. Podsumowując, z charakterystyki *in vitro* fenotypowej oporności krzyżowej między lopinawirem i innymi inhibitorami proteazy wynika, że zmniejszona wrażliwość na lopinawir ściśle koreluje ze zmniejszeniem wrażliwości na rytonawir i indynawir, ale nie koreluje ściśle ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir, sakwinawir i nelfinawir.

Analiza oporności u pacjentów nie poddawanych uprzednio leczeniu przeciwwirusowemu
W badaniach klinicznych, w których analizowano ograniczoną liczbę wyizolowanych szczepów, nie obserwowano selekcji oporności na lopinawir u nieleczonych uprzednio pacjentów bez istotnej początkowej oporności na inhibitory proteazy. Dodatkowe informacje, patrz szczegółowy opis badań klinicznych.

Analiza oporności u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy (PI)

Selekcję oporności na lopinawir u pacjentów leczonych uprzednio bez powodzenia inhibitorem proteazy, charakteryzowaną na podstawie analizy kolejnych izolatów od 19 pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy w dwóch badaniach fazy II i jednym badaniu fazy III. U pacjentów tych wystąpiła niepełna supresja wirusologiczna lub nawrót wiremii po początkowej odpowiedzi na leczenie produktem Kaletra i wykazywali oni narastającą oporność *in vitro*, gdy porównywano wartości początkowe i wartości po nawrocie wiremii (zdefiniowana jako pojawienie się nowych mutacji lub dwukrotna zmiana fenotypowej wrażliwości na lopinawir). Narastająca oporność występowała najczęściej u osób, u których izolaty początkowe wykazywały kilka mutacji związanych ze stosowaniem inhibitora proteazy, ale ich wrażliwość na lopinawir była zmniejszona mniej niż 40-krotnie. Najczęściej pojawiały się mutacje V82A, I54V i M46I. Obserwowano również mutacje L33F, I50V i V32I w połączeniu z I47V/A. 19 izolatów wykazało 4,3-krotne zwiększenie wartości IC₅₀ w porównaniu do izolatów wyjściowych (6,2 do 43-krotne w porównaniu do wirusów typu dzikiego).

Genotypowe korelacje zmniejszonej wrażliwości fenotypowej na lopinawir w wirusach wyselekcjonowanych przez inne inhibitory proteazy. *In vitro* oceniano działanie przeciwwirusowe lopinawiru przeciw 112 izolatom klinicznym pochodzącym od pacjentów leczonych bez powodzenia jednym lub kilkoma inhibitorami proteazy. Wśród tych izolatów następujące mutacje proteazy HIV związane były ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Mediana wartości IC₅₀ lopinawiru przeciw izolatom z mutacjami 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 i 8 - 10 w powyższych pozycjach aminokwasów była odpowiednio 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0-krotnie większa od wartości IC₅₀ przeciw HIV typu dzikiego. W szesnastu wirusach, które wykazywały > 20-krotną zmianę wrażliwości, mutacje wystąpiły w pozycjach 10, 54, 63 plus 82 i (lub) 84. Ponadto, wirusy te zawierały średnio 3 mutacje w pozycjach aminokwasów 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Poza mutacjami opisanymi powyżej, mutacje V32I i I47A obserwowano w wyizolowanych po nawrocie wiremii wirusach ze zmniejszoną wrażliwością na lopinawir, pochodzących od pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i otrzymujących aktualnie produkt Kaletra. Natomiast mutacje I47A i L76V stwierdzono w izolatach o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir, uzyskanych po nawrocie wiremii od pacjentów leczonych produktem Kaletra.

Wnioski dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub schematów mutacji mogą ulec zmianie wraz z pojawieniem się dodatkowych danych. Zaleca się, aby podczas analizy wyników testów oporności zawsze korzystać z aktualnych systemów interpretacji.

Działanie przeciwwirusowe produktu Kaletra u pacjentów leczonych bez powodzenia inhibitorem proteazy

Znaczenie kliniczne zmniejszonej wrażliwości *in vitro* na lopinawir badano oceniając wirusologiczną odpowiedź na leczenie produktem Kaletra, z uwzględnieniem wyjściowego genotypu i fenotypu wirusa, u 56 pacjentów uprzednio leczonych bez powodzenia wieloma inhibitorami proteazy. Wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw 56 początkowym izolatom wirusa była od 0,6 do 96-krotnie większa niż wartość IC₅₀ przeciw HIV typu dzikiego. Po 48 tygodniach leczenia produktem Kaletra, efawirenzem i nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, poziom RNA HIV w osoczu ≤ 400 kopii/ml stwierdzono u 93% (25/27), 73% (11/15) i 25% (2/8) pacjentów z początkową wrażliwością na lopinawir zmniejszoną odpowiednio < 10 razy, 10 do 40 razy oraz > 40 razy. Ponadto, odpowiedź wirusologiczną stwierdzono u 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) pacjentów z 0 - 5, 6 - 7 oraz 8 - 10 z powyższych mutacji proteazy HIV, związanych ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir. Ponieważ pacjenci ci nie otrzymywali uprzednio ani produktu Kaletra, ani efawirenu, odpowiedź można częściowo przypisać przeciwwirusowemu działaniu efawirenu, szczególnie u pacjentów zakażonych wirusem o dużej oporności na lopinawir. Badanie to nie zawierało ramienia kontrolnego z pacjentami, którzy nie otrzymywali produktu Kaletra.

Oporność krzyżowa

Aktywność innych inhibitorów proteazy przeciw wyizolowanym wirusom, w których rozwinęła się narastająca oporność na lopinawir po zastosowaniu leczenia produktem Kaletra u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy: Występowanie oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy analizowano w uzyskanych po nawrocie wirerii 18 izolatach, które wykazywały ewolucję oporności na lopinawir podczas 3 badań fazy II i jednego badania fazy III produktu Kaletra u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy. Wartość IC₅₀ lopinawiru dla tych 18 izolatów na początku badania i po nawrocie wirerii zwiększyła się odpowiednio 6,9-krotnie i 63-krotnie (mediana), w porównaniu do wirusa typu dzikiego. Na ogół wirusy wyizolowane po nawrocie wirerii albo zachowały oporność (jeśli wykazywały na początku oporność krzyżową), albo rozwinęły istotną oporność krzyżową na indynawir, sakwinawir i atazanawir. Stwierdzono nieznaczne zmniejszenie aktywności amprenawiru, a wartości IC₅₀ dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wirerii zwiększyły się odpowiednio 3,7-krotnie i 8-krotnie (mediana). Wyizolowane wirusy zachowały wrażliwość na typranawir, a wartości IC₅₀ dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wirerii zwiększyły się odpowiednio 1,9-krotnie i 1,8-krotnie (mediana) w porównaniu do wirusa typu dzikiego. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aptivus zawiera dodatkowe informacje na temat stosowania typranawiru w leczeniu zakażenia HIV-1 opornego na lopinawir, w tym informacje o genotypowych cechach prognozujących odpowiedź na leczenie.

Wyniki badań klinicznych

Wpływ produktu Kaletra (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) na markery biologiczne (poziom RNA HIV w osoczu oraz liczbę komórek T CD4+) badano w kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Kaletra trwających od 48 do 360 tygodni.

Stosowanie u dorosłych

Pacjenci uprzednio nieleczeni przeciwretrowirusowo

Badanie M98-863 było randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z udziałem 653 pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio leków przeciwretrowirusowych, oceniającym skuteczność produktu Kaletra (400/100 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do nelfinawiru (750 mg trzy razy na dobę), podawanych razem ze stawudyną i lamiwudyną. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 259 komórek/mm³ (zakres: 2 do 949 komórek/mm³), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu wynosił 4,9 log₁₀ kopii/ml (zakres 2,6 do 6,8 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 1.

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinawir (N=327)
RNA HIV < 400 kopii/ml*	75%	63%
RNA HIV < 50 kopii/ml*†	67%	52%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	207	195

* analiza skuteczności leczenia uwzględniająca wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania; u pacjentów, u których nie wykonano oznaczeń, leczenie uznano za nieskuteczne pod względem wirusologicznym

† p<0,001

U 113 pacjentów leczonych nelfinawirem i 74 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem od 24. tygodnia do 96. tygodnia leczenia łącznie, stwierdzono poziom RNA HIV powyżej 400 kopii/ml. Z tej grupy, wirusy wyizolowane od 96 pacjentów leczonych nelfinawirem i od 51 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem, można było poddać amplifikacji w celu wykonania badań

oporności. Oporność na nelfinawir, zdefiniowaną jako stwierdzenie w proteazie mutacji D30N lub L90M, zaobserwowano u 41 z 96 (43%) pacjentów. Oporności na lopinawir, zdefiniowanej jako obecność wszelkich pierwotnych lub czynnych miejsc mutacji w proteazie (patrz powyżej), nie zaobserwowano u żadnego z 51 (0%) pacjentów. Brak oporności na lopinawir potwierdzono analizą fenotypową.

Badanie M05-730 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, w którym u 664 pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, porównywano leczenie produktem Kaletra, podawanym w dawce 800/200 mg raz na dobę w skojarzeniu z tenofowirem DF (fumarany dizoproksylu tenofowiru) i emtrycytabiną, z leczeniem produktem Kaletra, podawanym w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z tenofowirem DF i emtrycytabiną. Zważywszy na interakcję farmakokinetyczną między produktem Kaletra a tenofowirem (patrz punkt 4.5), dokładne odniesienie wyników tego badania do sytuacji, gdy z produktem Kaletra stosuje się inne leczenie podstawowe może nie być możliwe. Pacjentów losowo, w stosunku 1:1, przydzielono do grupy otrzymującej produkt Kaletra w dawce 800/200 mg raz na dobę (n=333) lub do grupy otrzymującej produkt Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę (n=331). W obrębie każdej grupy dokonano dodatkowego podziału w stosunku 1:1 (tabletki lub kapsułki miękkie). Pacjentom podawano produkt w postaci tabletek lub w postaci kapsułek miękkich przez 8 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali produkt w postaci tabletek raz na dobę lub dwa razy na dobę przez pozostały okres badania. Pacjentom podawano emtrycytabinę w dawce 200 mg raz na dobę i tenofowir DF w dawce 300 mg raz na dobę (równoważne 245 mg dizoproksylu tenofowiru). Protokół określał, że podawanie raz na dobę jest porównywalne do podawania dwa razy na dobę, jeśli dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie (raz na dobę minus dwa razy na dobę) nie była mniejsza niż -12% w 48. tygodniu. Średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił 39 lat (zakres: 19 do 71 lat), 75% było rasy kaukaskiej, mężczyźni stanowili 78%. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 216 komórek/mm³ (zakres: 20 do 775 komórek/mm³), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu 5,0 log₁₀ kopii/ml (zakres: 1,7 do 7,0 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 2.

Odpowiedź wirusologiczna u uczestniczących w badaniu pacjentów w 48. i 96. tygodniu						
	48. tydzień			96. tydzień		
	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]
NC = niepowodzenie	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]
Obserwowane dane	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]
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	186	198		238	254	

Do końca 96. tygodnia, wyniki genotypowej analizy oporności uzyskano u 25 pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę i 26 pacjentów otrzymujących produkt dwa razy na dobę, wykazujących niepełną odpowiedź wirusologiczną. W grupie otrzymującej produkt raz na dobę u żadnego z pacjentów nie wykryto oporności na lopinawir, a w grupie otrzymującej produkt dwa razy na dobę, u jednego pacjenta z istotną początkową opornością na inhibitory proteazy wykryto dodatkową oporność na lopinawir w czasie udziału w badaniu.

Utrzymującą się odpowiedź wirusologiczną na produkt Kaletra (w skojarzeniu z nukleozydowymi lub nukleotydomi inhibitorami odwrotnej transkryptazy) stwierdzono również w małym badaniu

klinicznym fazy II (M97-720) w czasie leczenia trwającego 360 tygodni. W badaniu tym leczono produktem Kaletra początkowo stu pacjentów (w tym 51 pacjentów otrzymywało 400/100 mg dwa razy na dobę, zaś 49 pacjentów otrzymywało albo 200/100 mg dwa razy na dobę, albo 400/200 mg dwa razy na dobę). Pomiędzy 48. a 72. tygodniem badania wszyscy pacjenci przeszli do fazy otwartej, otrzymując produkt Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę. Trzydziestu dziewięciu pacjentów (39%) przerwało udział w badaniu, w tym 16 (16%) z powodu działań niepożądanych, z których jedno wiązało się ze zgonem pacjenta. Badanie ukończyło 61 pacjentów (35 z nich otrzymywało zalecaną dawkę 400/100 mg dwa razy na dobę przez cały okres badania).

Tabela 3.

Wyniki w 360. tygodniu: badanie M97-720	
	Kaletra (N=100)
RNA HIV < 400 kopii/ml	61%
RNA HIV < 50 kopii/ml	59%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	501

W ciągu 360 tygodni leczenia genotypową analizę wyizolowanych wirusów przeprowadzono z powodzeniem u 19 z 28 pacjentów z potwierdzonym poziomem RNA HIV powyżej 400 kopii/ml i nie wykryto pierwotnych ani czynnych miejsc mutacji w proteazie (aminokwasy w pozycjach 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ani fenotypowej oporności na inhibitor proteazy.

Pacjenci uprzednio leczeni przeciwretrowirusowo

Badanie M06-802 było randomizowanym otwartym badaniem porównującym bezpieczeństwo, tolerowanie i działanie przeciwretrowirusowe lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek stosowanych raz na dobę i dwa razy na dobę u 599 osób z wykrywalną wiremią otrzymujących aktualnie leczenie przeciwwirusowe. Pacjenci nie byli wcześniej leczeni lopinawirem z rytonawirem. Losowo, w stosunku 1:1, przydzielono ich do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem 800/200 mg raz na dobę (n=300) lub lopinawir z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę (n=299). Pacjentom podawano co najmniej dwa nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, wybrane przez badacza. Zakwalifikowana do badania populacja była leczona uprzednio inhibitorami proteazy w umiarkowanym stopniu. Ponad połowa pacjentów nie była nigdy wcześniej leczona inhibitorami proteazy, a u około 80% pacjentów występował szczep wirusa z mniej niż 3 mutacjami opornymi na inhibitory proteazy. Średni wiek włączonych do badania pacjentów wynosił 41 lat (zakres: 21 do 73 lat); 51% było rasy kaukaskiej, mężczyźni stanowili 66%. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 254 komórek/mm³ (zakres: 4 do 952 komórek/mm³), a średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,3 log₁₀ kopii/ml (zakres: 1,7 do 6,6 log₁₀ kopii/ml). U około 85% pacjentów wiremnia wynosiła < 100 000 kopii/ml.

Tabela 4.

Odpowiedź wirusologiczna w 48. tygodniu u pacjentów uczestniczących w badaniu 802			
	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]
NC = niepowodzenie	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Obserwowane dane	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	135	122	

W ciągu 48 tygodni genotypową analizę oporności uzyskano u 75 pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę i u 75 pacjentów otrzymujących produkt dwa razy na dobę, wykazujących niepełną odpowiedź wirusologiczną. W grupie otrzymującej produkt raz na dobę u 6/75 (8%) pacjentów wykryto nowe pierwotne miejsca mutacji związanej ze stosowaniem inhibitora proteazy (kodony 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), podobnie jak u 12/77 (16%) pacjentów z grupy otrzymującej produkt dwa razy na dobę.

Stosowanie u dzieci

Badanie M98-940 było otwartym badaniem produktu Kaletra w postaci płynu, przeprowadzonym u 100 dzieci, które nie otrzymywały (44%) lub otrzymywały (56%) uprzednio leki przeciwretrowirusowe. Żaden z pacjentów nie był uprzednio leczony nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej dawkę 230 mg lopinawiru i 57,5 mg rytonawiru na m² pc. lub do grupy otrzymującej dawkę 300 mg lopinawiru i 75 mg rytonawiru na m² pc. Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni, otrzymywali również nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni, otrzymywali newirapinę oraz jeden lub dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Po trzech tygodniach leczenia u każdego pacjenta oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku oraz profil farmakokinetyczny w obu schematach leczenia. Następnie u wszystkich pacjentów kontynuowano leczenie podając dawkę 300/75 mg/m² pc. Średni wiek pacjentów wynosił 5 lat (zakres: 6 miesięcy do 12 lat) w tym czternastu pacjentów było w wieku poniżej 2 lat, a 6 pacjentów w wieku 1 roku lub poniżej. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 838 komórek/mm³, a średni początkowy poziom w osoczu RNA HIV-1 4,7 log₁₀ kopii/ml.

Tabela 5.

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-940		
	Bez uprzedniego leczenia przeciwretrowirusowego (N=44)	Po uprzednim leczeniu przeciwretrowirusowym (N=56)
RNA HIV < 400 kopii/ml	84%	75%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 jest prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym otwartym badaniem, które oceniało profil farmakokinetyczny, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek 100 mg/25 mg dwa razy na dobę w porównaniu do

stosowania raz na dobę. Dawkę ustalano w zależności od masy ciała i stosowano jako składnik złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART) u zakażonych HIV-1 dzieci, u których osiągnięto supresję wirusologiczną (n=173). W badaniu mogły uczestniczyć dzieci, jeśli były w wieku poniżej 18 lat, ich masa ciała wynosiła ≥ 15 kg, otrzymywały leczenie cART, którego składnikiem był lopinawir z rytonawirem, u których miano kwasu rybonukleinowego (RNA) HIV-1 wynosiło < 50 kopii/ml przez co najmniej 24 tygodnie i były w stanie połykać tabletki. W 48. tygodniu, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki dwa razy na dobę (n=87) u dzieci i młodzieży, którym podawano lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek 100 mg/25 mg, było zgodne z wynikami oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w badaniach klinicznych prowadzonych uprzednio u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem dwa razy na dobę. Odsetek pacjentów z potwierdzonym nawrotem wirerii > 50 kopii/ml w ciągu 48. tygodni dalszej obserwacji był większy u dzieci i młodzieży otrzymujących lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek raz na dobę (12%) niż u pacjentów otrzymujących dawkę dwa razy na dobę (8%, $p=0,19$), głównie ze względu na niższą adherencję w grupie otrzymującej leczenie raz na dobę. Dane dotyczące skuteczności leczenia przemawiające na korzyść schematu stosowania dwa razy na dobę zostały potwierdzone przez różnice w parametrach farmakokinetycznych istotnie wskazujące na przewagę korzyści schematu stosowania dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne lopinawiru podawanego jednocześnie z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników oraz pacjentów zakażonych HIV. Między obiema grupami nie zaobserwowano istotnych różnic. Lopinawir jest prawie całkowicie metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A. Rytonawir hamuje metabolizm lopinawiru, zwiększając jego stężenie w osoczu. W różnych badaniach, w wyniku podawania produktu Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę, u pacjentów zakażonych HIV, średnie stężenie lopinawiru w osoczu w stanie stacjonarnym było 15 do 20-krotnie większe niż stężenie rytonawiru. Stężenia rytonawiru w osoczu stanowiły mniej niż 7% stężeń uzyskanych po podawaniu rytonawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę. *In vitro* wartość IC_{50} lopinawiru jest około 10-krotnie mniejsza niż rytonawiru. Zatem przeciwwirusowe działanie produktu Kaletra jest wynikiem działania lopinawiru.

Wchłanianie

Po podaniu wielokrotnym produktu Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, bez ograniczeń w przyjmowaniu pokarmów, w stanie stacjonarnym średnie maksymalne stężenie (C_{max}) lopinawiru w osoczu $\pm SD$ wyniosło $12,3 \pm 5,4$ $\mu g/ml$ i występowało około 4 godziny po podaniu. W stanie stacjonarnym średnie stężenie minimalne (C_{trough}) przed podaniem dawki porannej wynosiło $8,1 \pm 5,7$ $\mu g/ml$. Wartość AUC lopinawiru w trwającej 12 godzin przerwie między dawkami wynosiła średnio $113,2 \pm 60,5$ $\mu g \cdot h/ml$. U człowieka nie ustalono bezwzględnej dostępności biologicznej lopinawiru stosowanego w jednym preparacie z rytonawirem.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Podanie pojedynczej dawki 400/100 mg produktu Kaletra tabletki z posiłkiem (duża zawartość tłuszczu, 872 kcal, z czego 56% z tłuszczu) w porównaniu z podaniem na czczo wiązało się z nieistotnymi zmianami C_{max} i AUC_{inf} . Z tego względu produkt Kaletra tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Podczas przyjmowania z różnorodnymi posiłkami produkt Kaletra tabletki wykazywał mniejszą zmienność właściwości farmakokinetycznych niż produkt Kaletra kapsułki miękkie.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym lopinawir wiąże się z białkami surowicy w około 98-99%. Lopinawir wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną α -1 (AAG), jak i z albuminą, ale jego powinowactwo do AAG jest większe. W stanie stacjonarnym wiązanie lopinawiru z białkami nie zmienia się w całym zakresie stężeń oznaczanych po podaniu produktu Kaletra w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę i jest podobne u zdrowych ochotników oraz osób zakażonych HIV.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że lopinawir jest metabolizowany przede wszystkim w wyniku reakcji oksydacji. Lopinawir jest głównie metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu P450, prawie wyłącznie z udziałem izoenzymu CYP3A. Rytonawir jest bardzo silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A, przez co hamuje metabolizm lopinawiru, w wyniku czego zwiększa się stężenie lopinawiru w osoczu. Badanie prowadzone u ludzi z użyciem lopinawiru znakowanego ^{14}C wykazało, że po jednorazowym podaniu produktu Kaletra w dawce 400/100 mg, 89% radioaktywności w osoczu pochodziło z macierzystej substancji czynnej. U człowieka zidentyfikowano co najmniej 13 metabolitów lopinawiru będących produktami oksydacji. Główne metabolity lopinawiru to para epimerów, o działaniu przeciwwirusowym – 4-okso- i 4-hydroksymetabolit, ale pochodzą z nich śladowe ilości całkowitej radioaktywności oznaczonej w osoczu. Wykazano, że rytonawir indukuje enzymy metabolizujące, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu i prawdopodobnie również indukcję metabolizmu lopinawiru. W przypadku wielokrotnego podawania leku stężenie lopinawiru, oznaczane przed podaniem kolejnej dawki, zmniejsza się z czasem i stabilizuje się po około 10-14 dniach.

Eliminacja

Po jednorazowym podaniu ^{14}C lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg, w moczu i kale wykrywa się odpowiednio $10,4 \pm 2,3\%$ i $82,6 \pm 2,5\%$ podanej dawki ^{14}C lopinawiru. W niezmienionej postaci wydala się z moczem i kałem odpowiednio około 2,2% i 19,8% podanej dawki. Po podaniu wielokrotnym mniej niż 3% podanej dawki lopinawiru wydalane jest w niezmienionej postaci z moczem. Efektywny okres półtrwania (między wystąpieniem stężenia maksymalnego i minimalnego) lopinawiru w czasie trwającej 12 godzin przerwy w dawkowaniu wynosi średnio 5-6 godzin, a pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) lopinawiru wynosi 6 do 7 l/h.

Podawanie raz na dobę

Farmakokinetykę produktu Kaletra podawanego raz na dobę oceniano u pacjentów zakażonych HIV, uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo. Produkt Kaletra w dawce 800/200 mg podawano w skojarzeniu z emtrycytabiną w dawce 200 mg i tenofowirem DF w dawce 300 mg, stosowanych jako część schematu dawkowania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu Kaletra w dawce 800/200 mg raz na dobę przez 2 tygodnie (n=16), bez ograniczeń w spożywaniu posiłków, maksymalne stężenie lopinawiru w osoczu (C_{\max}) wynosiło $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (średnia \pm SD), około 6 godzin po podaniu. W stanie stacjonarnym przed podaniem dawki rano, średnie stężenie minimalne wynosiło $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$. Wartość AUC lopinawiru w okresie 24 godzinnej przerwy między podaniem dawek wynosiła średnio $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

W porównaniu ze schematem dawkowania dwa razy na dobę, podawanie raz na dobę wiąże się ze zmniejszeniem wartości $C_{\min}/C_{\text{trough}}$ o około 50%.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat są ograniczone. U 53 dzieci badano właściwości farmakokinetyczne produktu Kaletra tabletki 100/25 mg stosowanego dwa razy na dobę w dawce zależnej od masy ciała bez newirapiny. W stanie stacjonarnym średnie wartości \pm odchylenie standardowe AUC, C_{\max} i C_{12} lopinawiru wynosiły odpowiednio $112,5 \pm 37,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $12,4 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ i $5,71 \pm 2,99 \mu\text{g/ml}$. Gdy stosowano produkt dwa razy na dobę w dawce ustalonej na podstawie masy ciała bez newirapiny stężenie lopinawiru w osoczu było podobne do stężenia oznaczonego u dorosłych pacjentów leczonych dawką 400/100 mg dwa razy na dobę bez newirapiny.

Płeć, rasa i wiek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu Kaletra u starszych pacjentów. U dorosłych pacjentów nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią. Nie stwierdzono także różnic farmakokinetycznych zależnych od rasy.

Ciąża i okres po porodzie

W otwartym badaniu farmakokinetycznym, 12 kobiet zakażonych HIV, będących poniżej 20. tygodnia ciąży, otrzymywało skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Początkowo, do 30. tygodnia ciąży, przyjmowały lopinawir z rytonawirem 400 mg/100 mg (dwie tabletki 200/50 mg) dwa razy na dobę. W 30. tygodniu ciąży dawkę zwiększono do 500/125 mg (dwie tabletki 200/50 mg plus jedna tabletki 100/25 mg) dwa razy na dobę i stosowano ją do 2 tygodni po porodzie. Stężenia lopinawiru w osoczu oznaczano w czterech trwających 12 godzin okresach podczas II trymestru (tygodnie ciąży 20-24), w III trymestrze przed zwiększeniem dawki (30. tydzień ciąży), w III trymestrze po zwiększeniu dawki (32. tydzień ciąży) i w 8. tygodniu po porodzie. Zwiększenie dawki nie spowodowało istotnego zwiększenia stężenia lopinawiru w osoczu.

W innym otwartym badaniu farmakokinetycznym, 19 kobiet w ciąży zakażonych HIV otrzymywało lopinawir z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę jako część skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego podczas ciąży, stosowanego również przed zajściem w ciążę. Przed podaniem dawki oraz w odstępach czasu przez okres 12 godzin, w II i III trymestrze, bezpośrednio po porodzie oraz przez 4-6 tygodni po porodzie (u kobiet, które kontynuowały leczenie po porodzie) pobrano serie próbek krwi w celu analizy farmakokinetycznej stężeń całkowitego i niezwiązanego lopinawiru w osoczu.

Dane farmakokinetyczne uzyskane u zakażonych HIV-1 kobiet w ciąży otrzymujących tabletki lopinawiru z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę przedstawiono w tabeli 6 (patrz punkt 4.2).

Tabela 6.

Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych lopinawiru w stanie stacjonarym u zakażonych HIV kobiet w ciąży			
Parametr farmakokinetyczny	II trymestr n = 17*	III trymestr n = 23	Po porodzie n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{przed podaniem dawki} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 dla C _{max} ** n = 16 dla C _{przed podaniem dawki} CV = współczynnik zmienności (ang. <i>coefficient of variation</i>)			

Niewydolność nerek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu Kaletra u pacjentów z niewydolnością nerek. Ponieważ w przypadku lopinawiru klirens nerkowy jest nieistotny, nie oczekuje się zmniejszenia klirensu całkowitego u pacjentów z niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby

Parametry farmakokinetyczne lopinawiru w stanie stacjonarym u pacjentów zakażonych HIV z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby porównano z analogicznymi parametrami u pacjentów zakażonych HIV z prawidłową czynnością wątroby w ramach badania, w którym podawano wielokrotnie lopinawir z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie całkowitego stężenia lopinawiru o około 30%, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności u gryzoni i psów po podaniu dawek wielokrotnych, umożliwiły określenie narządów docelowych leku. Są nimi: wątroba, nerki, gruczoł tarczowy, śledziona i krwinki czerwone we krwi obwodowej. Na zmiany w wątrobie wskazywał obrzęk komórek z ogniskowym zwyrodnieniem. O ile stopień narażenia powodującego te zmiany był porównywalny do narażenia występującego klinicznie u człowieka lub mniejszy, to dawki podawane zwierzętom były ponad

sześciokrotnie większe od zalecanej dawki klinicznej. Tylko u myszy narażenie na dawki co najmniej dwa razy większe od stosowanych u ludzi powodowało niewielkie zwyrodnienie kanalików nerkowych. Nie stwierdzono zmian w nerkach u szczurów i psów. U szczurów zmniejszenie stężenia tyroksyny w surowicy powodowało zwiększenie uwalniania TSH, a w rezultacie przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego. Zmiany te ustępowały po zaprzestaniu podawania substancji czynnej i nie występowały u myszy i psów. Anizocytozę i poikilocytozę z ujemnym odczynem Coombsa obserwowano u szczurów, ale nie u myszy, ani u psów. Powiększenie śledziony z histiocytozą obserwowano u szczurów, ale nie u innych gatunków. Stężenie cholesterolu w surowicy było zwiększone u gryzoni, ale nie u psów, a stężenie triglicerydów było zwiększone tylko u myszy.

W badaniach *in vitro* największe badane stężenia lopinawiru z rytonawirem powodowały 30% blokowanie sklonowanych ludzkich kanałów potasowych wyizolowanych z mięśnia sercowego (HERG). W tych stężeniach uzyskiwano narażenie na lopinawir odpowiadające siedmiokrotnej wartości całkowitego stężenia lopinawiru i piętnastokrotnej wartości maksymalnego stężenia w osoczu wolnego lopinawiru u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki leczniczej. Z kolei, lopinawir z rytonawirem w podobnym stężeniu nie powodował spowolnienia repolaryzacji włókien Purkiniego w sercu psa. Lopinawir z rytonawirem w mniejszym stężeniu nie powodował istotnej blokady prądu jonów potasowych (HERG). Badania dystrybucji leku w tkankach wykonane u szczurów nie wskazały istotnej retencji substancji czynnej w mięśniu sercowym. Po 72 godzinach wartość AUC w mięśniu sercowym wynosiła około 50% wartości AUC mierzonej w osoczu. Uzasadnione jest zatem przypuszczenie, że stężenie lopinawiru w mięśniu sercowym nie będzie istotnie większe od stężenia w osoczu.

U psów w badaniu elektrokardiograficznym obserwowano wyraźny załamek U, związany z wydłużeniem odstępu PR i bradykardią. Uznano, że efekt ten spowodowany jest zaburzeniami elektrolitowymi.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji przedklinicznych nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć potencjalnego działania tego produktu leczniczego na serce u ludzi (patrz również punkty 4.4 i 4.8).

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla samic powodowało działania toksyczne na zarodek i płód (utrata ciąży, zmniejszona zdolność do życia płodów, zmniejszona masa ciała płodów, zwiększona częstość występowania zmian kośćca) oraz, po urodzeniu, działanie toksyczne na rozwój (zmniejszenie przeżywalności młodych). Ogólnoustrojowe narażenie na lopinawir z rytonawirem podawanych w dawkach toksycznych dla matki i rozwijającego się zarodka i płodu, było mniejsze niż zamierzone narażenie podczas stosowania dawek leczniczych u ludzi.

Długotrwałe badania rakotwórczości lopinawiru z rytonawirem przeprowadzone na myszach wykazały niegenotoksyczną, mitogenną indukcję guzów wątroby co, jak się powszechnie uważa, ma niewielki związek z zagrożeniami u człowieka.

W badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach nie wykazano działania nowotworowego. Lopinawir z rytonawirem nie działał mutagennie ani nie uszkadzał chromosomów w badaniach z użyciem szeregu testów *in vitro* i *in vivo* takich, jak: test bakteryjnej odwrotnej mutacji Amesa, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojądrowy w komórkach myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka zawiera:

kopowidon

laurynian sorbitanu

krzemionka koloidalna bezwodna

stearylofumaran sodu

Otoczka:

alkohol poliwinylowy
dwutlenek tytanu
talk
makrogol 3350 (glikol polietylenowy 3350)
czerwony tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zamykane propylenową zakrętką.
Butelka zawiera 60 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/172/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 marca 2001 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 marca 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>