

BILAG I
PRODUKTRESUMÈ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 1 ml Kaletra oral opløsning indeholder 80 mg lopinavir formuleret sammen med 20 mg ritonavir, der virker som en farmakokinetisk forstærker.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 1 ml indeholder 356,3 mg ethanol (42,4 % v/v), 168,6 mg majssirup med højt fructoseindhold, 152,7 mg propylenglycol (15,3% w/v) (se pkt. 4.3), 10,2 mg polyoxyleret 40 hydrogeneret ricinusolie og 4,1 mg kaliumacesulfam (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Opløsningen er lys gul til orange.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kaletra er indiceret til behandling af humant immundefektvirus (hiv-1)-smittede voksne, unge og børn i alderen fra 14 dage og ældre i kombination med andre antiretrovirale stoffer.

Valget af Kaletra til behandling af hiv-1-patienter, der allerede er blevet behandlet med proteasehæmmere, skal baseres på test af individuel viral resistens og patientens anamnese (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Kaletra bør ordineres af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektioner.

Dosering

Voksne og unge

Den anbefalede dosis af Kaletra er 5 ml oral opløsning (400/100 mg) to gange dagligt i forbindelse med et måltid.

Pædiatrisk population i alderen fra 14 dage og ældre

Formuleringen oral opløsning anbefales som den mest præcise dosering af børn baseret på legemsoverflade eller kropsvægt. Hvis det findes nødvendigt at anvende tabletter til børn, som vejer mindre end 40 kg eller har et legemsoverfladeareal mellem 0,5 og 1,4 m², og som er i stand til at synke tabletter, kan Kaletra 100 mg/25 mg tabletter bruges. Voksensdosis af Kaletra-tabletter (400/100 mg to gange dagligt) kan bruges til børn, som vejer 40 kg eller mere eller har et legemsoverfladeareal (BSA)* større end 1,4 m². Kaletra-tabletter indgives oralt, skal synkes hele og ikke tygges, brækkes eller knuses. Se produktesuméet for Kaletra 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter.

Der bør tages hensyn til den totale mængde ethanol og propylenglycol fra alle lægemidler, inklusive Kaletra oral opløsning som gives til spædbarnet, for at undgå toksicitet fra disse hjælpestoffer (se pkt 4.4).

Doseringsanbefalinger for pædiatriske patienter i alderen 14 dage til 6 måneder

Pædiatrisk doseringsvejledning		
2 uger til 6 måneder		
Baseret på vægt (mg/kg)	Baseret på BSA (mg/m²)*	Frekvens
16/4 mg/kg (svarende til 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m ² (svarende til 3,75 ml/m ²)	To gange dagligt med et måltid

*Legemsoverfladeareal (BSA) kan udregnes ved hjælp af følgende ligning
 $BSA (m^2) = \sqrt{(Højde (cm) \times Vægt (kg)) / 3600}$

Administration af Kaletra i kombination med efavirenz eller nevirapin til patienter under 6 måneder anbefales ikke.

Doseringsanbefalinger for pædiatriske patienter ældre end 6 måneder til 18 år

Uden samtidig efavirenz eller nevirapin

Nedenstående tabeller indeholder doseringsvejledninger for Kaletra oral opløsning baseret på legemsvægt og legemsoverfladeareal (BSA).

Pædiatrisk doseringvejledning baseret på legemsvægt*		
> 6 måneder til 18 år		
Legemsvægt (kg)	Dosis oral opløsning to gange dagligt (dosis i mg/kg)	Volumen af oral opløsning to gange dagligt taget med mad (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir pr. ml)**
7 til < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml
7 til 10 kg > 10 til < 15 kg		1,75 ml
≥ 15 til 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml
15 til 20 kg		2,75 ml
> 20 til 25 kg		3,50 ml
> 25 til 30 kg		4,00 ml
> 30 til 35 kg > 35 til 40 kg		4,75 ml
≥ 40 kg	Se dosisvejledningen for voksne	

* dosisanbefalinger baseret på vægt er baseret på begrænset dokumentation.

** Volumet (ml) af oral opløsning repræsenterer den gennemsnitlige dosis for hvert vægt interval.

Pædiatrisk doseringsvejledning for dosen 230/57,5 mg/m ² > 6 måneder til < 18 år	
Legemsoverflade* (m ²)	Dosis 2 gange dagligt oral opløsning (dosis i 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)

* Legemsoverfladeareal (BSA) kan udregnes ved hjælp af følgende ligning

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Højde (cm) \times Vægt (kg) / 3600)}$$

Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapin

Doseringen på 230/57,5 mg/m² kan være utilstrækkelig hos nogle børn ved samtidig administration med nevirapin eller efavirenz. En forøgelse af Kaletra-dosis til 300/75 mg/m² er nødvendig til disse patienter. Den anbefalede dosis på 533/133 mg eller 6,5 ml må ikke overskrides.

Børn under 14 dage og for tidligt fødte

Kaletra oral opløsning må ikke administreres til nyfødte før en postmenstruel alder (første dag af moderens sidste menstruationscyklus før fødslen plus tiden efter fødslen) på 42 uger, og en alder på mindst 14 dage er opnået efter fødsel (Se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Hos hiv-inficerede patienter med mild til moderat svækket leverfunktion, er der set en stigning på omkring 30 % i lopinavir eksponering, men dette forventes ikke at have nogen klinisk relevans (se pkt. 5.2). Der er ingen tilgængelige data for patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Kaletra må ikke gives til disse patienter. (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Da lopinavir og ritonavirs renale clearance er forsvindende lille, forventes der ikke øgede plasmakoncentrationer hos patienter med nyreinsufficiens. Da lopinavir og ritonavir er stærkt proteinbundne, er det usandsynligt, at de vil kunne fjernes i signifikante mængder ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Administration

Kaletra indgives oralt og bør altid tages sammen med mad (se punkt 5.2). Dosen bør administreres med en kalibreret 2 ml eller 5 ml oral doseringssprøjte, som bedst svarer til den ordinerede dosis.

4.3 Kontraindikationer

Allergi over for de aktive indholdsstoffer og over for eller ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsat leverfunktion.

Kaletra indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P-450-isoformen CYP3A. Kaletra må ikke tages sammen med lægemidler, hvis clearance er stærkt afhængige af CYP3A og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilfælde. Disse lægemidler indbefatter:

Lægemiddelklasse	Lægemidler i klassen	Rationale
Lægemidler, hvor samtidig administration giver øgede koncentrationer		
Adrenerg alfa ₁ -antagonist	Alfuzosin	Forhøjede plasmakoncentrationer af alfuzosin, som kan medføre alvorlig hypotension. Samtidig administration af alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Midler mod angina pectoris	Ranolazin	Forhøjede plasmakoncentrationer af ranolazin som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, dronedaron	Forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron og dronedaron. Derved øges risikoen for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.5).
Antibiotika	Fusidinsyre	Forhøjede plasmakoncentrationer af fusidinsyre. Samtidig administration med fusidinsyre er kontraindiceret ved dermatologiske infektioner (se pkt. 4.5).
Midler mod cancer	Neratinib	Øgede plasmakoncentrationer af neratinib, som kan øge risikoen for alvorlige og livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
	Venetoclax	Øgede plasmakoncentrationer af venetoclax. Øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under dosistitreringsfasen (se pkt. 4.5).
Midler mod urinsyreigt	Colchicin	Forhøjede plasmakoncentrationer af colchicin. Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Forhøjede plasmakoncentrationer af astemizol og terfenadin. Derved øges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse lægemidler (se pkt. 4.5).
Antipsykotika	Lurasidon	Forhøjede plasmakoncentrationer af lurasidon som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
	Pimozid	Forhøjede plasmakoncentrationer af pimozid. Derved øges risikoen for alvorlige hæmatologiske afvigelser eller andre alvorlige bivirkninger af dette lægemiddel (se pkt. 4.5).

	Quetiapin	Forhøjede plasmakoncentrationer af quetiapin, som kan føre til koma. Administration sammen med quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Sekalealkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Forhøjede plasmakoncentrationer af sekale-derivater, hvilket kan medføre akut ergotamintoksicitet, inklusive vasospasmer og iskæmi (se pkt. 4.5).
Gastrointestinal motilitetsmiddel	Cisaprid	Forhøjede plasmakoncentrationer af cisaprid. Derved øges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af dette lægemiddel (se pkt. 4.5).
Direkte virkende antivirale midler, mod hepatitis C-virus	Elbasvir/grazoprevir	Øget risiko for alanintransaminase (ALT) forhøjelser (se pkt. 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir	Forhøjede plasmakoncentrationer af paritaprevir; derved øges risikoen for alanintransaminase (ALT) forhøjelser (se pkt. 4.5).
Lipidmodificerende stoffer		
HMG-CoA-reduktase-hæmmere	Lovastatin, simvastatin	Forhøjede plasmakoncentrationer af lovastatin og simvastatin. Derved øges risikoen for myopati, inklusive rbdomyolyse (se pkt. 4.5).
Mikrosomal triglycerid transfer protein (MTTP) hæmmer	Lomitapid	Forhøjede plasmakoncentrationer af lomitapid (se pkt. 4.5).
Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere	Avanafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5).
	Sildenafil	Kun kontraindiceret ved brug til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH). Forhøjede plasmakoncentrationer af sildenafil. Derved øges risikoen for sildenafil-associerede bivirkninger (som omfatter hypotension og synkope). Se pkt. 4.4 og pkt. 4.5 vedrørende samtidig administration af sildenafil til patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sedativer/hypnotika	Oral midazolam, triazolam	Forhøjede plasmakoncentrationer af oral midazolam samt triazolam. Derved øges risikoen for langvarig sedation og respirationsdepression forårsaget af disse lægemidler. For forsigtighedsregler ved administration af parenteral midazolam, se pkt. 4.5.
Nedsat koncentration af lopinavir/ritonavir		
Naturlægemidler	Perikon	Naturlægemidler, som indeholder perikon (<i>Hypericum perforatum</i>). Risiko for nedsat plasmakoncentration og klinisk effekt af lopinavir og ritonavir (se pkt. 4.5).

Kaletra oral opløsning er kontraindiceret til børn under 14 dage gamle, gravide kvinder, patienter med lever- eller nyresvigt og patienter behandlet med disulfiram eller metronidazol på grund af den potentielle risiko for toxicitet fra hjælpestoffet propylenglycol (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med særlige tilstande

Nedsat leverfunktion

Kaletras sikkerhed og virkning er ikke fastsat hos patienter med alvorlig underliggende leversygdom. Kaletra er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som har fået antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for at få alvorlige bivirkninger og potentielt dødelige leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse behandlingsregimer gennemgås grundigt.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion inklusive kronisk hepatitis har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter bør det derfor overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

Forhøjede aminotransferaser med eller uden forhøjede bilirubinniveauer er rapporteret hos hiv-1-mono-inficerede og hos personer behandlet profylaktisk efter eksponering allerede 7 dage efter opstart af behandling med lopinavir/ritonavir sammen med andre antiretrovirale midler. I nogle tilfælde var leverdysfunktionen alvorlig.

Der skal udføres passende laboratorietest inden start på behandling med lopinavir/ritonavir, og leverfunktionen bør monitoreres tæt under behandlingen.

Nedsat nyrefunktion

Da renal clearance af lopinavir og ritonavir er forsvindende lille, forventes det ikke, at patienter med nedsat nyrefunktion vil have forhøjede plasmakoncentrationer. Lopinavir og ritonavir er stærkt proteinbundne, derfor er det usandsynligt, at de vil blive fjernet i signifikante mængder under hæmodialyse eller peritoneal dialyse.

Hæmofili

Der har været flere meddelelser om øget blødningstendens med spontane hudblødninger og ledblødninger hos patienter med hæmofæli type A og B under behandling med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I mere end halvdelen af de meddelte tilfælde fortsattes behandlingen med proteasehæmmere, eller behandlingen blev genoptaget, hvis behandlingen var seponeret. En årsagssammenhæng er blevet foreslået, selvom virkemekanismen ikke er blevet afdækket. Patienter med hæmofili bør gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

Pankreatitis

Tilfælde af pankreatitis er blevet rapporteret hos patienter i behandling med Kaletra, deriblandt patienter, der udviklede hypertriglyceridæmi. I størstedelen af disse tilfælde havde patienterne en forhistorie med pankreatitis og/eller var i samtidig behandling med andre lægemidler forbundet med pankreatitis. Udpræget triglyceridstigning er en risikofaktor for udvikling af pankreatitis. Patienter med fremskredet hiv-infektion kan have forøget risiko for en stigning i triglycerider og pankreatitis.

Pankreatitis bør overvejes, hvis kliniske symptomer (kvalme, opkast, smerter i underlivet) eller unormale laboratorieværdier (såsom øget serumlipase eller amylaseværdier), der tyder på pankreatitis, forekommer. Patienter, der har disse tegn eller symptomer, bør vurderes, og Kaletra behandling bør seponeres, hvis diagnosen pankreatitis stilles (se pkt. 4.8).

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jiroveci pneumoniae*. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Det er også rapporteret, at autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) kan forekomme i tilfælde af immunrekonstitution. Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Forlængelse af PR-interval

Hos nogle raske voksne individer har lopinavir/ritonavir vist sig at forårsage beskedent asymptomatisk forlængelse af PR-intervallet. Hos patienter, der får lopinavir/ritonavir, er der rapporteret om sjældne tilfælde af 2. eller 3. grads atroventrikulær blok hos patienter med underliggende strukturel hjertesygdom og eksisterende overledningsforstyrrelser eller hos patienter, der får lægemidler, der er kendt for at forlænge PR-intervallet (sådan som verapamil eller atazanavir). Kaletra bør bruges med forsigtighed til sådanne patienter (se pkt. 5.1).

Vægt og metaboliske parameter

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Interaktioner med lægemidler

Kaletra indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P450-isoformen CYP3A. Kaletra forårsager sandsynligvis en stigning i plasmakoncentrationen af lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af CYP3A. Disse stigninger i plasmakoncentrationer af lægemidler, der anvendes samtidig med Kaletra, kan øge eller forlænge deres terapeutiske virkninger og bivirkninger (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5).

Potente CYP3A4-hæmmere, som f.eks. proteasehæmmere, kan øge bedaquilin-eksponeringen, hvilket potentielt kan øge risikoen for bedaquilin-relaterede bivirkninger. Kombination af bedaquilin med lopinavir/ritonavir bør derfor undgås. Samtidig administration af bedaquilin med lopinavir/ritonavir kan dog foretages med forsigtighed, hvis fordelene opvejer risikoen. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.5 og produktresuméet for bedaquilin).

Samtidig administration af delamanid og en potent CYP3A-hæmmer (som lopinavir/ritonavir) kan øge eksponeringen for delamanidmetabolitten, hvilket er sat i forbindelse med QTc-forlængelse. Hvis samtidig administration af delamanid og lopinavir/ritonavir anses for nødvendig, anbefales derfor meget hyppig EKG-monitorering under hele behandlingen med delamanid (se pkt. 4.5 og produktresuméet for delamanid).

Der er rapporteret om livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter behandlet colchicin og potente CYP3A-hæmmere som ritonavir. Samtidig administration af colchicin er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.5).

Kombination af Kaletra med:

- tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- riociguat anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- vorapaxar anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- fusidinsyre til osteo-artikulære infektioner anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- salmeterol anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- rivaroxaban anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Kombination af Kaletra med atorvastatin anbefales ikke. Hvis anvendelse af atorvastatin findes strengt nødvendig, bør den lavest mulig dosis gives med omhyggelig overvågning af sikkerheden. Forsigtighed skal ligeledes udvises og nedsatte doser af Kaletra bør overvejes, hvis Kaletra anvendes sammen med rosuvastatin. Hvis behandling med en HMG-CoA reductasehæmmer er indikeret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

PDE5-hæmmere

Der bør udvises særlig forsigtighed, når sildenafil eller tadalafil ordineres til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, som får Kaletra. Samtidig administration af Kaletra og disse lægemidler forventes at øge deres koncentrationer væsentligt, og det kan resultere i associerede bivirkninger såsom hypotension, synkope, synsændringer og forlænget erektion (se pkt. 4.5). Samtidig brug af avanafil eller vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af sildenafil ordineret til behandling af pulmonal arteriel hypertension og Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Særlig forsigtighed skal udvises ved ordinerings af Kaletra og lægemidler med kendt forlængende virkning på QT-intervaller såsom: chlorpheniramin, quinidin, erythromycin, clarithromycin. Kaletra kan øge koncentrationerne af lægemidler, der anvendes samtidig, og dette kan resultere i en stigning i disses relaterede kardiale bivirkninger. Kardiale hændelser med Kaletra er blevet rapporteret i prækliniske studier. Derfor kan potentielle kardiale effekter af Kaletra ikke udelukkes (se pkt. 4.8 og pkt. 5.3).

Samtidig administration af Kaletra og af rifampicin kan ikke anbefales. Rifampicin i kombination med Kaletra forårsager stor reduktion i lopinavir-koncentrationer, hvilket kan resultere i et signifikant fald i lopinavirs terapeutiske effekt. Man kan opnå tilstrækkelig eksponering til lopinavir/ritonavir, når man anvender en højere dosis af Kaletra, men dette er forbundet med en højere risiko for lever- og gastrointestinal-toksicitet. Samtidig administration bør derfor undgås medmindre, det er absolut nødvendigt (se pkt. 4.5).

Samtidig indtagelse af Kaletra og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, såsom budesonid og triamcinolon, anbefales ikke, med mindre de mulige fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske virkninger af kortikosteroider, inklusive Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt 4.5).

Andre

Patienter der tager den orale opløsning, særligt dem med nyresvigt eller med nedsat evne til at metabolisere propylenglycol (f.eks. patienter af asiatisk oprindelse) bør overvåges for utilsigtede hændelser potentielt relateret til propylenglycol toksisitet (f.eks. krampeanfald, stupor, takykardi, hyperosmolaritet, laktacidose, renal toksisitet, hæmolyse). (Se pkt. 4.3).

Kaletra helbreder ikke hiv-infektion eller AIDS. Personer, der tager Kaletra, kan stadig udvikle infektioner eller sygdomme relateret til hiv-infektion eller AIDS.

Udover propylenglycol, som beskrevet ovenfor, indeholder Kaletra oral opløsning også alkohol (42 % v/v), der er potentielt skadeligt for patienter, der lider af leversygdomme, alkoholisme, epilepsi, hjerneskader eller sygdomme og ligeledes for gravide og børn. Det kan ændre eller øge effekten af andre lægemidler. Kaletra oral opløsning indeholder op til 0,8 g fruktose per dosis, når det indtages ifølge anbefalingerne. Dette kan være uhensigtsmæssigt ved arvelig fruktose intolerans. Kaletra oral opløsning indeholder op til 0,3 g glycerol per dosis. Kun ved utilsigtet høje doser kan det forårsage hovedpine og gastrointestinale gener. Derudover kan indholdet af polyoxol 40 hydrogeneret amerikansk olie og kalium i Kaletra oral opløsning forårsage gastrointestinale gener ved utilsigtet høje doser. Patienter på kost med lavt kalium skal være opmærksomme.

Særlig risiko for toksicitet i relation til den mængde af ethanol og propylenglycol, som Kaletra oral opløsning indeholder

Sundhedspersonalet skal være opmærksomme på, at Kaletra oral opløsning er meget koncentreret og indeholder 42,4% ethanol (v/v) og 15,3% propylenglycol (w/v). 1 ml Kaletra oral opløsning indeholder 356,3 mg ethanol og 152,7 mg propylenglycol.

Der skal udvises særlig opmærksomhed ved nøjagtig beregning af Kaletra-dosis, overførsel af medicinbestillinger, dispenseringsinformation og doseringsinstruktioner for at minimere risikoen for fejlmedicinering og overdosering. Dette er særligt vigtigt for spædbørn og små børn.

Der bør tages hensyn til den totale mængde ethanol og propylenglycol fra alle lægemidler, som gives til spædbarnet, for at undgå toksicitet fra disse hjælpestoffer. Spædbørn bør overvåges omhyggeligt for toksicitet relateret til Kaletra oral opløsning inklusive: hyperosmolalitet med eller uden laktacidose, nyretoksicitet, centralnervesystems- (CNS-) depression (inklusive stupor, koma og åpnø), krampeanfald, hypotoni, kardielle arytmier og ekg-forandringer samt hæmolyse. Der er postmarketing rapporteret om livstruende tilfælde af kardiotoxicitet (inklusive komplet atrioventrikulært (AV) blok, bradykardi og kardiomyopati), laktacidose, akut nyresvigt, CNS-depression og respirationskomplikationer med døden til følge, hovedsageligt hos præmature nyfødte, som fik Kaletra oral opløsning (se pkt. 4.3 og 4.9).

Baseret på resultater i et pædiatrisk studie (observerede exponeringer var omkring 35% AUC₁₂ og 75% lavere C_{min} end hos voksne) er det muligt, at unge børn i alderen 14 dage til 3 måneder, kan have suboptimal exponering, med en potentiel risiko for utilstrækkelig virologisk suppression og dannelse af resistens (se pkt. 5.2).

Brug af polyurethan ernæringssonder anbefales ikke på grund af mulig uforlignelighed, da Kaletra oral opløsning indeholder alkohol.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 1 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kaletra indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P450 isoform CYP3A *in vitro*. Samtidig indtagelse af Kaletra og lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af det andet lægemiddel og dermed forøge eller forlænge dets effekt og bivirkninger. Kaletra hæmmer ikke CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 i klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.3).

Det er vist *in vivo*, at Kaletra inducerer sin egen metabolisme samt øger biotransformationen af visse lægemidler, som metaboliseres ved hjælp af cytochrom P450 enzymer (inklusive CYP2C9 og CYP2C19) og ved glucuronidering. Det kan forårsage et fald i plasmakoncentrationer og dermed et potentielt fald i effekt af de lægemidler, der tages sammen med Kaletra.

Lægemidler, der er kontraindiceret på grund af specifik forventning om betydelige interaktioner og potentiale for alvorlige bivirkninger, er opremset i pkt. 4.3.

Kendte og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale lægemidler er opført i tabellen nedenfor. Formålet med denne liste er ikke at være fyldestgørende eller altomfattende. De individuelle produktresuméer bør konsulteres.

Interaktionstabel

Interaktioner mellem Kaletra og lægemidler indgivet samtidig er opført i tabellen nedenfor (øgning er indikeret som “↑”, fald som “↓”, ingen ændring som “↔”), en gang dagligt som “en gang dagligt”, to gange dagligt som “to gange dagligt” og tre gange dagligt som “tre gange dagligt”).

Medmindre andet er anført, er studierne, som er nærmere beskrevet nedenfor, udført med den anbefalede dosis af lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg to gange dagligt).

Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område	Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Kaletra
Antiretrovirale Stoffer		
<i>Nukleosid/Nukleotid revers transkriptasehæmmere (NRTIs)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Abacavir, zidovudin	Abacavir, zidovudin: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af øget glucuronidering af lopinavir/ritonavir.	Den kliniske betydning af reducerede abacavir- og zidovudinkoncentrationer er ukendt.
Tenofovirdisoproxilfumarat (DF), 300 mg en gang dagligt (ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig. Højere tenofovir-koncentrationer kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, herunder nyrelidelser.
<i>Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg en gang dagligt	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Kaletra-tablet-dosis bør øges til 500/125 mg to gange dagligt ved samtidig administration med efavirenz.
Efavirenz, 600 mg en gang dagligt (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg to gange dagligt)	Lopinavir: ↔ (I forhold til 400/100 mg to gange dagligt administreret alene)	
Nevirapin, 200 mg to gange dagligt	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Kaletra-tablet-dosis bør øges til 500/125 mg to gange dagligt ved samtidig administration med nevirapin.
Etravirin	Etravirin : AUC: ↓ 35%	Dosisjustering er ikke nødvendig.

(Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg to gange dagligt)	C_{\min} : ↓ 45% C_{\max} : ↓ 30% Lopinavir : AUC: ↔ C_{\min} : ↓ 20% C_{\max} : ↔	
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg to gange dagligt)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C_{\min} : ↑ 74% C_{\max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C_{\min} : ↓ 11% C_{\max} : ↔ (hæmning af CYP3A-enzymet)	Samtidig administration af Kaletra og rilpivirin øger rilpivirin-plasmakonzentrationen, men dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Hiv-CCR5-antagonister</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C_{\max} : ↑ 97% På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Maraviroc-dosis bør nedsættes til 150 mg to gange dagligt ved samtidig administration af Kaletra 400/100 mg to gange dagligt.
<i>Integrase-hæmmer</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{\max} : ↔ C_{12} : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Samtidig administration med andre hiv-proteasehæmmere (PIs)</i> <i>I henhold til gældende behandlingsvejledninger anbefales samtidig behandling med proteasehæmmere generelt ikke.</i>		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg to gange dagligt) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt) eller Fosamprenavir (1400 mg to gange dagligt) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg to gange dagligt)	Fosamprenavir: Amprenavir-konzentrationerne nedsættes betydeligt.	Samtidig administration af øgede fosamprenavir-doser (1400 mg to gange dagligt med Kaletra (533/133 mg to gange dagligt) til proteasehæmmer-erfarne patienter resulterede i en højere forekomst af gastrointestinale bivirkninger og stigninger i triglycerider med kombinationsregimenet uden stigning i den virologiske effekt ved sammenligning med standarddoser af fosamprenavir/ritonavir. Samtidig administration af disse lægemidler anbefales ikke.
Indinavir, 600 mg to gange dagligt	Indinavir: AUC: ↔ C_{\min} : ↑ 3,5-fold C_{\max} : ↓ (I forhold til 800 mg tre gange dagligt alene)	Passende doser for denne kombination, med hensyn til effekt og sikkerhed, er ikke fastlagt.

	Lopinavir: ↔ (I forhold til historisk sammenligning)	
Saquinavir 1000 mg to gange dagligt	Saquinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg to gange dagligt)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Samtidig administration af disse lægemidler anbefales ikke.
<i>Syrepumpehæmmere</i>		
Omeprazol (40 mg en gang dagligt)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkeldosis)	Ranitidin: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Alfa₁-antagonist:</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning, forventes koncentrationen af alfuzosin at stige.	Samtidig administration af Kaletra og alfuzosin er kontra-indiceret (se pkt. 4.3) idet alfuzosin-relateret toksicitet, inklusive hypotension, kan være forøget.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Forøget risiko for bivirkninger (respirationsdepression, sedation) på grund af højere plasmakoncentrationer, som skyldes lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Omhyggelig overvågning af bivirkninger (især respirationsdepression men også sedation) anbefales, når fentanyl gives sammen med Kaletra.
<i>Midler mod angina pectoris</i>		
Ranolazin	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af ranolazin at stige.	Samtidig administration af Kaletra og ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Antiarytmika</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Koncentrationerne kan være forøget, da lopinavir/ritonavir hæmmer CYP3A4.	Samtidig administration af Kaletra og amiodaron eller dronedaron er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da der kan være forhøjet risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger.
Digoxin	Digoxin: Plasmakoncentrationerne kan være øget på grund af P-glycoprotein-hæmning af lopinavir/ritonavir. Det øgede digoxin-niveau kan mindskes med tiden, efterhånden som Pgp-induktion udvikles.	Ved samtidig administration af Kaletra og digoxin tilrådes forsigtighed og overvågning af terapeutiske digoxin-lægemiddelkoncentrationer anbefales, hvis de er tilgængelige. Der bør udvises særlig forsigtighed ved ordination af Kaletra til patienter, som tager digoxin, da den akutte hæmmende effekt af ritonavir på Pgp forventes at få digoxin-niveauet til at stige betydeligt. Indledning af digoxin-behandling til patienter, som allerede tager Kaletra, vil sandsynligvis resultere i lavere

		stigninger digoxin-koncentrationer end forventet.
Bepriidil, systemisk lidocain og quinidin	Bepriidil, systemisk lidocain, quinidin: Koncentrationerne kan være forhøjede ved samtidig administration med lopinavir/ritonavir.	Forsigtighed tilrådes, og overvågning af den terapeutiske lægemiddelkoncentration anbefales, når den er tilgængelig.
<i>Antibiotika</i>		
Clarithromycin	Clarithromycin: Der forventes moderate stigninger i clarithromycin-AUC på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Til patienter med nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min) bør nedsættelse af clarithromycin-dosis overvejes (se pkt. 4.4). Der bør udvises forsigtighed ved administration af clarithromycin med Kaletra til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.
<i>Cytostatika og kinasehæmmere</i>		
Abemaciclib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af abemaciclib og Kaletra bør undgås. Se abemaciclibs produktresumé vedrørende anbefalinger for dosjustering, hvis samtidig administration vurderes ikke at kunne undgås. Monitorer for bivirkninger relateret til abemaciclib.
Apalutamid	Apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-inducer og dette kan føre til nedsat eksponering for lopinavir/ritonavir. Serumkoncentrationen af apalutamid kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning.	Nedsat eksponering for Kaletra kan potentielt give et fald i virologisk respons. Derudover kan samtidig administration af apalutamid og Kaletra føre til alvorlige bivirkninger inklusive krampeanfald på grund af højere niveauer af apalutamid. Kaletra bør ikke anvendes samtidig med apalutamid..
Afatinib (Ritonavir 200 mg to gange dagligt)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Størrelsen af stigningen afhænger af tidspunktet for administration af ritonavir. På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af BCRP (Brystcancer-resistensprotein/ABCG2) og P-gp	Der skal udvises forsigtighed ved administration af afatinib med Kaletra. Se produktresuméet for afatinib vedrørende anbefalinger for dosjustering. Der skal monitoreres for afatinibrelaterede bivirkninger.
Ceritinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Der skal udvises forsigtighed ved administration af ceritinib med Kaletra. Se produktresuméet for ceritinib vedrørende anbefalinger for dosjustering. Der skal monitoreres for ceritinibrelaterede bivirkninger.
De fleste tyrosinkinasehæmmere	De fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, også vincristin, vinblastin:	Omhyggelig overvågning for cytotostatikarelaterede bivirkninger.

sådan som dasatinib og nilotinib, vincristin, vinblastin	Risiko for flere bivirkninger på grund af højere serumkoncentrationer på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	
Encorafenib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af encorafenib og Kaletra kan øge encorafenib-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for alvorlige bivirkninger såsom forlænget QT-interval. Samtidig administration af encorafenib og Kaletra bør undgås. Hvis fordelene vurderes at opveje risikoen, og Kaletra skal anvendes, skal patienten sikkerhedsovervåges omhyggeligt.
Fostamatinib	Stigning i eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406.	Samtidig administration af fostamatinib og Kaletra kan øge eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406 og medføre dosisrelaterede bivirkninger såsom levertoksicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresuméet for fostamatinib for anbefalinger vedrørende dosisreduktion i tilfælde af sådanne hændelser.
Ibrutinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af ibrutinib og Kaletra kan øge ibrutinib-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for tumorlysesyndrom. Samtidig administration af ibrutinib og Kaletra bør undgås. Reducer ibrutinib-dosis til 140 mg, og monitorer patienten tæt for toksicitet, hvis Kaletra skal anvendes, og fordelene vurderes at opveje risikoen.
Neratinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig brug af neratinib med Kaletra er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og livstruende reaktioner inklusive levertoksicitet (se pkt. 4.3).

Venetoclax	På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under optitreringsfasen (se pkt. 4.3 og produktresuméet for venetoclax). For patienter, der har afsluttet titreringsfasen og som er på en stabil dagligt dosis venetoclax, skal have venetoclax-dosis reduceret med mindst 75%, når det anvendes sammen med stærke CYP3A-hæmmere (se produktresuméet for venetoclax for doseringsanvisninger). Patienterne bør overvåges tæt for tegn på venetoclax-toksicitet.
<i>Antikoagulantia</i>		
Warfarin	Warfarin: Koncentrationerne kan påvirkes ved samtidig administration med lopinavir/ritonavir på grund af CYP2C9-induktion.	Det anbefales, at INR (internationalt normaliseringsforhold) overvåges.
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg to gange dagligt)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Samtidig administration af rivaroxaban og Kaletra kan øge rivaroxaban-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for blødning. Rivaroxaban anbefales ikke til patienter i behandling med Kaletra (se pkt. 4.4)
Dabigatran etexilat, Edoxaban	Dabigatran etexilat, Edoxaban: Serumkoncentrationerne kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-gp.	Klinisk overvågning og /eller reduktion af dosis af direkte orale antikoagulantia (DOAK) bør overvejes, når en DOAK, som transporteres af P-gp, men ikke metaboliseres af CYP3A4, inklusive dabigatran etexilat og edoxaban, administreres samtidig med Kaletra.
Vorapaxar	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af vorapaxar og Kaletra anbefales ikke (se pkt. 4.4 og se produktresuméet for vorapaxar).
<i>Antikonvulsive midler</i>		
Phenytoin	Phenytoin: Steady-state-koncentrationerne faldt moderat på grund af CYP2C9- og CYP2C19-induktion af lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Koncentrationerne faldt på grund af CYP3A-induktion af phenytoin.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af phenytoin med Kaletra. Phenytoin-niveauerne bør overvåges ved samtidig administration med Kaletra. Ved samtidig administration med phenytoin, må en øgning af Kaletra-dosis overvejes. Justering af dosis er ikke evalueret i klinisk praksis.

Carbamazepin og phenobarbital	<p>Carbamazepin: Serumkoncentrationerne kan været øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.</p> <p>Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af CYP3A-induktion af carbamazepin og phenobarbital.</p>	<p>Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af carbamazepin eller phenobarbital med Kaletra.</p> <p>Carbamazepin- og phenobarbital-niveauerne bør overvåges ved samtidig administration med Kaletra.</p> <p>Ved samtidig administration med carbamazepin eller phenobarbital, må en øgning af Kaletra-dosis overvejes. Justering af dosis er ikke evalueret i klinisk praksis.</p>
Lamotrigin og valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>På grund af induktion af lamotriginlukuronering.</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Patienterne bør monitoreres tæt for nedsat VPA-effekt, når Kaletra og valproinsyre eller valproat gives samtidig.</p> <p><u>Hos patienter, som starter eller stopper Kaletra, imens de tager vedligeholdelsesdosis af lamotrigin:</u> Det kan være nødvendigt at øge lamotrigin-dosis, hvis Kaletra initieres, eller nedsætte dosis, hvis Kaletra seponeres. Der bør derfor udføres plasma-monitorering af lamotrigin, særligt før og i løbet af de første 2 uger efter initiering eller seponering af Kaletra for at se, om justering af lamotrigin-dosis er nødvendig.</p> <p><u>Hos patienter, som tager Kaletra og initierer lamotrigin:</u> Dosisjustering af den anbefalede lamotrigin-dosistitretning bør ikke være nødvendig.</p>
<i>Antidepressiva og anxiolytika</i>		
Trazodon enkelt dosis (Ritonavir, 200 mg to gange dagligt)	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-gange</p> <p>Bivirkninger som kvalme, svimmelhed, hypotension og synkope er set efter samtidig administration af trazodon og ritonavir.</p>	<p>Det vides ikke, om kombinationen af Kaletra forårsager lignende stigning i trazodon-eksponering.</p> <p>Kombinationen bør anvendes med forsigtighed, og en lavere trazodon-dosis bør overvejes.</p>
<i>Antimykotika</i>		
Ketoconazol og itraconazol	<p>Ketoconazol, itraconazole: Serum-koncentrationerne kan stige på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.</p>	<p>Høje doser af ketoconazol og itraconazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.</p>
Voriconazol	<p>Voriconazol: Koncentrationerne kan være nedsat.</p>	<p>Samtidig administration af voriconazol og lav-dosis ritonavir (100 mg to gange dagligt), som findes i Kaletra, bør undgås, medmindre en vurdering af fordele/ulemper for patienten retfærdiggør anvendelsen af voriconazol.</p>

<i>Midler mod arthrititis urica:</i>		
Colchicin enkelt dosis (Ritonavir 200 mg to gange dagligt)	Colchicin: AUC: ↑ 3-gange C _{max} : ↑ 1,8-gange På grund af ritonavirs hæmning af P-gp og/eller CYP3A4.	Samtidig administration af Kaletra og colchicin er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre-og/eller leverfunktion på grund af risikoen for øgede colchicin-relaterede alvorlige og livstruende reaktioner som neuromuskulær toksicitet (inklusive rabdomyolyse) (se pkt.4.3 og 4.4). Hvis behandling med Kaletra er nødvendig, anbefales det, at colchicin-dosis nedsættes eller behandling med colchicin afbrydes hos patienter med normal nyre- eller leverfunktion. Se produktresuméet for colchicin.
<i>Antihistaminer</i>		
Astemizol Terfenadin	På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A kan serumkoncentrationen stige	Samtidig administration af Kaletra, astemizol og terfenadin er kontraindiceret, da risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse lægemidler kan øges (se pkt. 4.3).
<i>Antiinfektiva:</i>		
Fusidinsyre	Fusidinsyre: Koncentrationerne kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Kaletra og fusidinsyre er kontraindiceret ved dermatologiske infektioner på grund af den forøgede risiko for bivirkninger, især rabdomyolyse (se pkt. 4.3). Hvis samtidig administration er uundgåelig ved osteo-artikulære infektioner, anbefales tæt klinisk overvågning for muskulære bivirkninger kraftigt (se pkt. 4.4).
<i>Antibiotika med virkning på mykobakterier</i>		
Bedaquilin (enkelt-dosis) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt fler-dosis)	Bedaquilin: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ En mere udtalt effekt på bedaquilin plasma-eksponering kan observeres under langvarig samtidig administration med lopinavir/ritonavir. CYP3A4-hæmning skyldes sandsynligvis lopinavir/ritonavir.	Kombination af bedaquilin og Kaletra bør undgås på grund af risikoen for bedaquilinrelaterede bivirkninger. Hvis fordelene opvejer risikoen, skal samtidig administration af bedaquilin og Kaletra foretages med forsigtighed. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.4 og produktresuméet for bedaquilin).
Delamanid (100 mg 2 gange dagligt) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt)	Delamanid: AUC: ↑22% DM-6705 (delamanids aktive metabolit): AUC: ↑30% En mere udtalt virkning på DM-6705 eksponering kan ses ved	Hvis samtidig administration af delamanid og Kaletra er nødvendigt, anbefales meget hyppig EKG-monitorering i hele behandlingsperioden med delamanid, da DM-6705 er forbundet med risiko for forlænget QTc (se pkt. 4.4 og produktresuméet for delamanid).

	langvarig samtidig administration med lopinavir/ritonavir.	
Rifabutin, 150 mg en gang dagligt	Rifabutin (moderstof og den aktive 25-O-desacetyl metabolit): AUC: ↑5,7-gange C _{max} : ↑3,5-gange	Ved administration sammen med Kaletra er den anbefalede rifabutin-dosis 150 mg 3 gange om ugen på fastsatte dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Øget monitorering for rifabutin-associerede bivirkninger inklusive neutropeni og uveitis tilrådes på grund af forventet øget eksponering for rifabutin. Der anbefales yderligere dosisreduktion af rifabutin til 150 mg to gange ugentlig på fastsatte dage til patienter, som ikke tåler dosis på 150 mg 3 gange om ugen. Det skal erindres, at en dosis på 150 mg to gange om ugen, måske ikke giver en optimal eksponering for rifabutin, hvilket kan medføre risiko for rifamycin-resistens og behandlingssvigt. Justering af Kaletra-dosis er ikke nødvendig.
Rifampicin	Lopinavir: Store fald i lopinavir-koncentrationerne kan observeres på grund af CYP3A-induktion af rifampicin.	Samtidig administration af Kaletra med rifampicin anbefales ikke, da faldet i lopinavir-koncentrationen igen kan nedsætte den terapeutiske effekt af lopinavir betydeligt. En dosisjustering af Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to gange dagligt har gjort det muligt at kompensere for rifampicins CYP 3A4-inducerende effekt. Sådan en dosisjustering kan imidlertid være forbundet med ALT/AST-stigninger og med øgning i gastrointestinale lidelser. Denne samtidige administration bør derfor undgås, medmindre den vurderes at være strengt nødvendig. Hvis den samtidige administration vurderes at være uundgåelig, kan en øget dosis af Kaletra på 400 mg/400 mg to gange dagligt administreres med rifampicin under nøje sikkerheds-og terapeutisk-lægemiddelovervågning. Kaletra-dosis bør først titreres opad, når behandling med rifampicin er indledt (se pkt. 4.4).
<i>Antipsykotika</i>		
Lurasidon	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lurasidon at stige.	Samtidig administration med lurasidon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Pimozid	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning af pimozid	Samtidig administration af Kaletra og pimozid er kontraindiceret, idet

	forventes koncentrationen at stige.	risikoen for alvorlige hæmatologiske afvigelser eller andre bivirkninger fra dette lægemiddel øges (se pkt 4.3)
Quetiapin	På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A forventes koncentrationen af quetiapin at stige.	Samtidig administration af Kaletra og quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.3), idet quetiapin-relateret toksicitet kan øges.
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Peroral midazolam: AUC: ↑ 13-gange Parenteral midazolam: AUC: ↑ 4-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kaletra må ikke administreres sammen med peroral midazolam (se pkt. 4.3), mens der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Kaletra og parenteral midazolam. Hvis Kaletra administreres sammen med parenteral midazolam, bør det ske på en intensiv plejeenhed (ICU) eller lignende, der sikrer nøje klinisk overvågning og passende medicinsk håndtering, i tilfælde af respirationsdepression og/eller langvarig sedation. Dosisjustering af midazolam bør især overvejes, hvis der administreres mere end en enkelt dosis af midazolam.
<i>Beta₂-agonist (langtidsvirkende)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Øget koncentration forventes på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kombinationen kan medføre forøget risiko for kardiovaskulære bivirkninger associeret med salmeterol, inklusive QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi. Derfor anbefales samtidig administration af Kaletra og salmeterol ikke (se pkt. 4.4).
<i>Calcium-antagonister</i>		
Felodipin, nifedipin og nicardipin	Felodipin, nifedipin, nicardipin: Koncentrationerne kan være øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Klinisk overvågning af terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres samtidig med Kaletra.
<i>Kortikosteroider</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af CYP3A-induktion af dexamethason.	Klinisk overvågning af terapeutisk effekt anbefales, når disse lægemidler administreres samtidig med Kaletra.
Inhalations-, injektions- eller intranasal fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Fluticasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 gange dagligt: Plasmakoncentrationer ↑ Kortisolniveauer ↓ 86%	Der kan forventes større effekt, når fluticasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroid-virkninger, inklusive Cushings syndrom og adrenal suppression, er rapporteret hos patienter, der fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt administreret fluticasonpropionat; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres

		<p>via P450 3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Som konsekvens heraf anbefales samtidig administration af Kaletra og disse glukokortikoider ikke, medmindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske virkninger af kortikosteroid (se pkt. 4.4)</p> <p>En dosisreduktion af glukokortikoid bør overvejes med nøje overvågning af lokale og systemiske virkninger eller et skift til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Desuden kan gradvis dosisreduktion over en længere periode være nødvendig i tilfælde af tilbagetrækning af glukokortikoid.</p>
<i>Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg to gange dagligt)	Avanafil AUC: ↑ 13-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Anvendelse af avanafil med Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	<u>Behandling af pulmonal arteriel hypertension:</u> Samtidig administration af Kaletra og sildenafil er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig administration af Kaletra og tadalafil anbefales ikke.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-gange På grund af Kaletras hæmning af CYP3A.	<u>Erektile dysfunktion:</u> Der må udvises særlig forsigtighed, når sildenafil eller tadalafil ordineres til patienter, som får Kaletra med øget overvågning af bivirkninger inklusive hypotension, synkope, synsændringer og forlænget erektion (se pkt. 4.4). Sildenafil-dosis bør i intet tilfælde overstige 25 mg i 48 timer, ved samtidig administration med Kaletra og tadalafil-dosis må ikke overstige 10 mg hver 72. time.

Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑49-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Anvendelse af vardenafil med Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Sekalealkaloider</i>		
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Kaletra og sekalealkaloider er kontraindiceret, da det kan føre til akut sekalealkaloider-toksicitet inklusive vasospasmer og iskæmi (se pkt. 4.3).
<i>Gastrointestinal motilitetsmiddel</i>		
Cisaprid	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Kaletra og cisaprid er kontraindiceret, da risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af dette lægemiddel kan øges (se pkt. 4.3).
<i>Direkte virkende antivirale midler, mod hepatitis C-virus</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg en gang dagligt)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-gange C _{max} : ↑ 1,87-gange C ₂₄ : ↑ 3,58-gange Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-gange C _{max} : ↑ 6,31-gange C ₂₄ : ↑ 20,70-gange (Kombination af mekanismer inklusive hæmning af CYP3A) Lopinavir: ↔	Samtidig administration af elbasvir/grazoprevir med Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B.	Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir og Kaletra anbefales ikke på grund af øget risiko for ALT-stigninger forbundet med øget eksponering for glecaprevir.

<p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg en gang dagligt + 400 mg 2 gange dagligt)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-gange C_{max}: ↑ 2,04-gange C_{trough}: ↑ 2,36-gange</p> <p>(hæmning af CYP3A/effluks transportører)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Samtidig administration er kontraindiceret.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gang dagligt blev administreret med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir. Effekten af direkte virkende antivirale midler og lopinavir var sammenlignelig med det, som blev observeret ved administration af lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg en gang dagligt)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-gange C_{max}: ↑ 4,76-gange C_{trough}: ↑ 12,33-gange</p> <p>(hæmning af CYP3A/effluks transportører)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</p>	<p>Serumkoncentrationen af sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B1/3. Det er dog kun øgningen i voxilaprevir eksponering som vurderes at være klinisk relevant.</p>	<p>Samtidig administration af Kaletra og sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir anbefales ikke.</p>
<i>HCV-proteasehæmmere</i>		
<p>Simeprevir 200 mg dagligt (ritonavir 100 mg 2 gange dagligt)</p>	<p>Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 gange C_{max}: ↑ 4,7 gange C_{min}: ↑ 14,4 gange</p>	<p>Samtidig administration af Kaletra og simeprevir anbefales ikke</p>
<i>Naturlægemidler</i>		
<p>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af induktion af CYP3A af naturlægemidlet perikon.</p>	<p>Naturlægemidler, som indeholder perikon, må ikke kombineres med lopinavir og ritonavir. Påbegyndt behandling med perikon bør stoppes, og hvis det er mulig bør de virale niveauer kontrolleres. Lopinavir-ritonavir-niveauerne kan stige ved stop af behandling med perikon. Det kan være nødvendigt med justering af Kaletra-dosis. Den inducerende effekt kan vare ved i mindst 2 uger efter ophør med behandling med perikon (se pkt. 4.3). Derfor kan behandling med Kaletra kan startes sikkert 2 uger efter ophør med at behandle med perikon.</p>

<i>Immunsuppressiva</i>		
Ciclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Koncentrationerne kan være øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Hyppigere overvågning af terapeutiske koncentrationer anbefales, indtil disse produkters plasmaniveauer er stabiliseret.
<i>Lipidsænkende midler</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Markant forøgede plasma-koncentrationer på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Da øgede koncentrationer af HMG-CoA-reduktase-hæmmere kan forårsage myopati, inklusive rhabdomyolyse, er kombinationen af disse stoffer med Kaletra kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Lipidmodificerende stoffer</i>		
Lomitapid	CYP3A4-hæmmere øger lomitapids eksponering - for stærke hæmmere øges eksponeringen cirka 27 gange. På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lomitapid at stige.	Samtidig brug af Kaletra med lomitapid er kontraindiceret (se produktresuméet for lomitapid) (se pkt.4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-gange C _{max} : ↑ 4,7-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kombinationen af Kaletra med atorvastatin anbefales ikke. Hvis anvendelse af atorvastatin vurderes at være strengt nødvendig, bør den lavest mulige dosis atorvastatin administreres med omhyggelig overvågning af sikkerheden (se pkt. 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg en gang dagligt	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-gange C _{max} : ↑ 5-gange Da rosuvastatin metaboliseres dårligt af CYP3A4, er der set en stigning i dets plasmakoncentrationer. Mekanismen bag denne interaktion kan skyldes hæmning af transportproteiner.	Der bør udvises forsigtighed og nedsat dosis bør overvejes, når Kaletra administreres sammen med rosuvastatin (se pkt. 4.4).
Fluvastatin eller pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Der forventes ingen klinisk relevant interaktion. Pravastatin metaboliseres ikke af CYP450. Fluvastatin metaboliseres delvist af CYP2C9.	Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktase-hæmmer er indiceret, anbefales fluvastatin eller pravastatin.
<i>Opioider</i>		
Buprenorfin, 16 mg en gang dagligt	Buprenorfin: ↔	Dosis justering er ikke nødvendig.
Methadon	Methadon: ↓	Overvågning af plasma-koncentrationerne af methadon anbefales.

<i>Orale kontræptiva</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol: ↓	I tilfælde af samtidig administration af Kaletra med kontræptiva, som indeholder ethinylestradiol (uanset kontræptiva-formuleringen, f.eks. peroral eller plaster), skal der anvendes supplerende svangerskabsforebyggende metoder.
<i>Midler til rygeophør</i>		
Bupropion	Bupropion og dets aktive metabolit, hydroxybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50% Denne virkning kan skyldes induktion af bupropion-metabolisme.	Hvis samtidig administration af Kaletra med bupropion vurderes at være uundgåelig, bør dette, på trods af den observerede induktion, gøres under nøje klinisk overvågning af bupropions effekt uden at overskride den anbefalede dosis.
<i>Thyroideahormoner</i>		
Levothyroxin	Der er rapporteret postmarketing tilfælde, som indikerer en mulig interaktion mellem levothyroxin og produkter, der indeholder ritonavir.	Thyroidea-stimulerende hormon (TSH) skal som minimum monitoreres hos patienter i behandling med levothyroxin den første måned efter start og/eller afslutning på lopinavir/ritonavir-behandling.
<i>Vasodilaterende midler:</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Lopinavir/ritonavirs plasmakoncentrationer kan falde på grund af bosentans induktion af CYP3A4. Bosentan: AUC: ↑ 5-gange C _{max} : ↑ 6-gange Initialt, bosentan C _{min} : ↑ omkring 48-gange. På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Kaletra og bosentan. Når Kaletra administreres samtidig med bosentan, bør effekten af hiv-behandlingen overvåges, og patienterne bør følges tæt og overvåges for bosentan-toksicitet, især i de første uger af den samtidige behandling.
Riociguat	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Samtidig administration af riociguat og Kaletra anbefales ikke (se pkt. 4.4 og se produktresuméet for riociguat).
<i>Andre lægemidler</i>		
På grundlag af kendte metaboliske profiler forventes der ikke klinisk signifikante interaktioner mellem Kaletra og dapson, trimethoprim/sulfamethoxazol, azithromycin eller fluconazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Når det besluttet at bruge antiretrovirale stoffer til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og dermed formindske risikoen for vertikal transmission af hiv til nyfødte, bør der som en generel regel tages hensyn til data fra dyrestudier og klinisk erfaring fra gravide kvinder med henblik på at karakterisere sikkerheden for fosteret.

Lopinavir/ritonavir er undersøgt i over 3000 gravide kvinder, hvoraf over 1000 i det første trimester.

Gennem postmarketing overvågning i det Antiretrovirale Graviditetsregister, etableret i januar 1989, er der ikke rapporteret om forøget risiko for fødselsdefekter ved eksponering for Kaletra blandt mere end 1000 kvinder, som blev eksponeret i første trimester. Prævalensen af fødselsdefekter efter eksponering for lopinavir i et vilkårligt trimester er sammenlignelig med den prævalens, som ses i den almindelige befolkning. Der blev ikke set noget mønster i fødselsdefekter, som kan tyde på en fælles ætiologi. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På grundlag af de nævnte data er der sandsynligvis ingen risiko for misdannelser hos mennesker. Hvis det er klinisk nødvendigt, kan lopinavir bruges til gravide.

Amning

Udskillelse af lopinavir i mælk er vist i rottestudier. Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i human mælk. For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at kvinder, som lever med hiv, undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke, at Kaletra har effekt på fertiliteten. Der er ingen tilgængelige humane data vedrørende lopinavirs effekt på fertilitet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført studier af påvirkning af evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Patienterne bør informeres om, at der er rapporteret om kvalme ved behandling med Kaletra (se pkt 4.8).

Kaletra oral opløsning indeholder omkring 42 % v/v alkohol.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af Kaletra er blevet undersøgt hos over 2600 patienter i kliniske afprøvninger fase II/IV. Over 700 fik en dosis på 800/200 mg (6 kapsler eller 4 tabletter) en gang dagligt. I nogle studier blev Kaletra anvendt i kombination med efavirenz og nevirapin sammen med nukleosid revers transkriptase hæmmere (NRTIs).

De almindeligste bivirkninger relateret til Kaletra-behandling i de kliniske studier var diarré, kvalme, opkastning, hypertriglyceridæmi og hyperkolesterolemie. Diarré, kvalme og opkastning kan forekomme i begyndelsen af behandlingen, mens hypertriglyceridæmi og hyperkolesterolemie kan forekomme senere. Bivirkninger under behandlingen medførte, at 7% af personerne i fase II-IV-studierne afsluttede studiet for tidligt.

Det er vigtigt at bemærke, at tilfælde af pankreatitis er blevet rapporteret hos patienter, der fik Kaletra, deriblandt patienter der udviklede hypertriglyceridæmi. Derudover er der i sjældne tilfælde blevet rapporteret forlænget PR-interval under Kaletra behandling (se pkt. 4.4).

b. Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring postmarketing fra voksne og pædiatriske patienter:

Nedenstående hændelser er blevet identificeret som bivirkninger. Hyppighedskategorien inkluderer alle rapporterede tilfælde af moderat til svær grad uanset den individuelle kausalitetsvurdering. Bivirkningerne er opført efter organsystemet. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger i kliniske studier og postmarketing for voksne		
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektioner
	Almindelig	Nedre luftvejsinfektioner, hudinfektioner inklusive cellulit, follikulit og furunkler
Blod og lymfesystem	Almindelig	Anæmi, leukopeni, neutropeni, lymfadenopati
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed inklusive urticaria og angioødem
	Ikke almindelig	Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom
Det endokrine system	Ikke almindelig	Hypogonadisme
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Blodglucoseforstyrrelser inklusive diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, vægttab, nedsat appetit
	Ikke almindelig	Vægtstigning, øget appetit
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Angst
	Ikke almindelig	Abnorme drømme, nedsat libido,
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine (inklusive migræne), neuropati (inklusive perifer neuropati), svimmelhed, søvnløshed
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack, kramper, dysgeusi, agusi, tremor
Øjne	Ikke almindelig	Svækket syn
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Tinnitus, vertigo
Hjerte	Ikke almindelig	Aterosklerose såsom myokardieinfarkt ¹ , atrioventrikulært blok, trikuspidalklapinsufficiens
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
	Ikke almindelig	Dyb venetrombose

Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarre, kvalme
	Almindelig	Pankreatit ¹ , opkastning, gastroøsofageal reflukssygdom, gastroenterit og colitis, mavesmerter (øvre og nedre), abdominal distension, dyspepsi, hæmorider, flatulens
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Gastrointestinal blødning inklusive gastrointestinal ulcus, duodenit, gastrit og rektalblødning, stomatit og mundsår, fækal inkontinens, obstipation, mundtørhed
	Almindelig	Hepatit herunder stigning i AST, ALT og GGT
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Gulsot, hepatisk steatose, hepatomegali, kolangit, hyperbilirubinæmi
	Almindelig	Udslæt inklusive makulopapuløst udslæt, dermatit/udslæt inklusive eksem og seboreisk dermatit, nattesved, pruritus
	Ikke almindelig	Alopeeci, kapillarit, vaskulit
Knogler, led, muskler og bindevæv	Sjælden	Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme
	Almindelig	Myalgi, muskuloskeletale smerter inklusive artralgi og rygmerter, muskellidelser så som svaghed og spasmer
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, osteonekrose
	Ikke kendt	Nedsat kreatinin-clearance, nefrit, hæmaturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Nephrolithiasis
	Almindelig	Erekttil dysfunktion, menstruationsforstyrrelser -amenoré, menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed inklusive asteni

¹ Se pkt 4.4 : pankreatitis og lipider

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret om Cushings syndrom hos patienter, som fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt fluticasonpropionat; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid (se punkt 4.4 og 4.5).

Der er rapporteret om øget kreatinphosphokinase (CPK), myalgi, myositis og sjældne tilfælde af rabdomyolyse med proteasehæmmere, særligt i kombination med nukleosid revers transkriptase hæmmere.

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt ved indledningen af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Der er også rapporteret autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis). Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med almindeligt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden af dette er ukendt (se punkt 4.4).

d. Pædiatriske patienter

Sikkerhedsprofilen hos børn på 14 dage og ældre, svarer til den, der ses hos voksne (se tabellen i punkt b).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med en akut overdosis af Kaletra i mennesker.

Der er rapporteret om overdosering med Kaletra oral opløsning (herunder letale tilfælde). Følgende hændelser er rapporteret i forbindelse med utilsigtet overdosering af præmature spædbørn: komplet atrioventrikulært blok, kardiomyopati, laktatacidose og akut nyresvigt.

De kliniske bivirkninger observeret i hunde inkluderer spytafsondring, emesis, og diarré/unormal afføring. Tegn på toksicitet i mus, rotter eller hunde inkluderede nedsat aktivitet, ataksia, emaciatio, dehydrering og tremor.

Der er ingen specifik modgift mod en overdosis af Kaletra. Behandling af overdosering med Kaletra bør bestå i generelle forholdsregler såsom overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand. Hvis påkrævet kan eliminering af ikke-absorberede aktivt stof opnås ved emesis eller maveskylning. Ligeledes kan administration af aktivt kul anvendes for at lette fjernelsen af ikke-absorberet aktivt stof. Da Kaletra er stærkt proteinbundet, vil dialyse ikke i væsentligt omfang kunne bidrage til udskillelse af stoffet.

Dialyse kan dog fjerne både ethanol og propylenglycol i tilfælde af overdosis af Kaletra oral opløsning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer, ATC-kode: J05AR10

Virkemåde

Lopinavir giver Kaletra dets antivirale effekt. Lopinavir hæmmer hiv-1- og hiv-2-proteasen. Hæmning af hiv-protease forhindrer spaltningen af *gag-pol* polyprotein, hvilket resulterer i dannelsen af umodne, ikke-infektøse virus.

Indvirkning på elektrokardiogram

QTcF-intervallet blev evalueret i et randomiseret, placebo og aktiv (moxifloxacin 400 mg en gang dagligt) kontrolleret overkrydsningsstudie hos 39 raske voksne, med 10 målinger over 12 timer på dag 3. De maksimale gennemsnitlige (95% øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF fra placebo var henholdsvis 3,6 (6,3) og 13,1(15,8) for 400/100 mg to gange dagligt og supraterapeutisk 800/200 mg to gange dagligt LPV/r. Den inducerede QRS-interval-forlængelse fra 6 ms til 9,5 ms med høj-dosis lopinavir/ritonavir (henholdsvis 800/200 mg to gange dagligt) medvirker til QT-forlængelse. Ved steady state resulterede de to regimer i eksponering på dag 3, som var tilnærmelsesvis 1,5 og 3-gange højere end dem, som blev set med den anbefalede LPV/r dosis en gang dagligt eller to gange dagligt. Ingen individer oplevede en stigning i QTcF på ≥ 60 msek fra baseline eller et QTcF-interval, som oversteg den potentielt kliniske relevante grænse på 500 msek.

På dag 3 blev også set beskeden forlængelse af PR-intervallet hos individer, som fik lopinavir/ritonavir i det samme studie. De gennemsnitlige ændringer i PR-interval fra baseline strækker sig fra 11,6 ms til 24,4 ms i et interval på 12 timer efter dosen. Det maksimale PR-interval var 286 msek og der blev ikke observeret nogen anden eller tredje grads hjerte-blokade (se pkt. 4.4).

Antiviral aktivitet in vitro

Lopinavirs antivirale effekt mod laboratorie og kliniske hiv-stammer *in vitro* er undersøgt i henholdsvis akut inficerede lymfoblast cellelinjer og perifere blod lymfocytter. Den gennemsnitlige IC_{50} for lopinavir mod 5 forskellige hiv-1-laboriestammer var 19 nM i fravær af humant serum. Den gennemsnitlige IC_{50} for lopinavir mod hiv-1_{IIIB} i MT4 celler var 17 nM og 102 nM ved henholdsvis fravær eller tilstedeværelse af 50 % humant serum. Den gennemsnitlige IC_{50} for lopinavir mod flere kliniske hiv-1-isolater var 6.5 nM i fravær af humant serum.

Resistens

Bedømmelse af In-vitro resistens

Hiv-1-isolater med nedsat følsomhed overfor lopinavir er blevet udvalgt *in vitro*. Hiv-1 blev inkuberet *in vitro* med lopinavir alene og med lopinavir plus ritonavir i koncentrationer, der svarer til de forskellige plasmakoncentrationer, der ses under behandling med Kaletra. Genotypiske og fænotypiske analyser af udvalgte virus fra disse inkubationer indikerer at tilstedeværelsen af ritonavir, i de anvendte koncentrationer, ikke påvirker selektionen af lopinavir-resistente virus målbart. Alt i alt, antyder *in vitro* karakteriseringen af den fænotypiske krydsresistens mellem lopinavir og andre proteasehæmmere at nedsat følsomhed overfor lopinavir er tæt korreleret til en nedsat følsomhed overfor ritonavir og indinavir, mens der ikke er tæt korrelation med nedsat følsomhed overfor amprenavir, saquinavir og nelfinavir.

Analyse af resistens hos ARV-naive patienter

I kliniske studier, hvor der kun er analyseret et begrænset antal isolater, er resistens overfor lopinavir kun observeret hos naive patienter, som havde væsentlig proteasehæmmerresistens ved baseline. Se yderligere detaljer i beskrivelsen af de kliniske studier

Analyse af resistens hos PI-erfarne patienter

Bedømmelse af resistens mod lopinavir hos patienter, hvor tidligere behandling med proteasehæmmere var mislykkedes, var karakteriseret ved analyse af isolater fra længderetningen fra 19 proteasehæmmer-erfarne forsøgspersoner i 2 fase II- og et fase III-studie, som enten oplevede ufuldstændig virologisk undertrykkelse eller viral rebound efter initial respons på Kaletra, og som udviste trinvis voksende in-vitro-resistens mellem baseline og rebound (defineret som tilsynkomst af nye mutationer eller 2-gange ændring i fænotype-følsomhed for lopinavir). Forøgelse af resistens var mest almindelig i forsøgspersoner, hvis baseline-isolater havde adskillige proteasehæmmer-associerede mutationer, men < 40 -gange formindsket følsomhed for lopinavir ved baseline. Mutation V82A, I54V og M46I forekom med største hyppighed. Mutation L33F, I50V og V32I kombineret med I47V/A blev også observeret. De 19 isolater demonstrerede en 4.3-gange stigning i IC_{50} sammenlignet med baseline-isolater (fra 6.2- til 43-gange, sammenlignet med vild-type virus).

Genotypiske korrelationer for nedsat fænotypisk følsomhed overfor lopinavir i virus udvalgt ved brug af andre proteasehæmmere. Lopinavirs antivirale effekt *in vitro* blev undersøgt mod 112 kliniske isolater udtaget fra patienter, hvor behandling med en eller flere proteasehæmmere havde været uden effekt. I denne gruppe var følgende mutationer i hiv-protease forbundet med nedsat følsomhed overfor lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Middeltallet for EC₅₀ for lopinavir mod isolater med 0-3, 4-5, 6-7 og 8-10 mutationer i de aminosyre codons, der er beskrevet ovenfor, var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 gange højere end EC₅₀ mod vildtype hiv. De 16 virus, der udviste > 20 gange forskel i følsomhed havde alle mutationer ved codon 10, 54, 63 og 82 og/eller 84. Desuden havde de et middeltal på 3 mutationer i aminosyre codon 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillæg til mutationerne beskrevet ovenfor, er mutation V32I og I47A blevet observeret i rebound-isolater med nedsat lopinavir-følsomhed hos proteasehæmmer-erfarne-patienter, som fik Kaletra-behandling, og mutation I47A og L76V er blevet observeret i rebound-isolater med nedsat lopinavir-følsomhed hos proteasehæmmer-erfarne-patienter, som fik Kaletra-behandling

Konklusioner vedrørende betydningen af særlige mutationer eller mutationsmønstre, kan blive ændret ved fremkomst af yderligere data, og det anbefales altid at rådføre sig med gældende fortolkningssystemer til analyse af resistenstestresultater.

Antiviral aktivitet af Kaletra hos patienter, hvor behandling med proteasehæmmere ikke virker

Den kliniske relevans af nedsat følsomhed for lopinavir *in vitro* er blevet undersøgt ved at bestemme det virologiske respons for Kaletra terapi, med hensyn til basal viral genotype og fænotype ved *baseline*, hos 56 patienter, der tidligere var blevet behandlet med proteasehæmmere uden effekt. EC₅₀ af lopinavir mod de 56 virale isolater ved *baseline* var fra 0,6 til 96 gange højere end EC₅₀ mod vildtype-hiv. Efter 48 ugers behandling med Kaletra, efavirenz og nukleosid revers transkriptasehæmmere, blev plasma hiv-RNA ≤ 400 kopier/ml observeret hos 93 % (25/27), 73% (11/15), og 25 % (2/8) af patienterne med en følsomhed ved *baseline*, der var henholdsvis < 10 gange, 10-40 gange, og > 40 gange nedsat overfor lopinavir. Desuden blev et virologisk respons observeret hos 91 % (21/23), 71 % (15/21), og 33 % (2/6) patienter med henholdsvis 0-5, 6-7 og 8-10 mutationer af de mutationer i hiv-protease, der er nævnt ovenfor, som relaterer til nedsat følsomhed til lopinavir *in vitro*. Da disse patienter ikke tidligere har været udsat for hverken Kaletra eller efavirenz, kan en del af dette respons skyldes efavirenz' antivirale aktivitet, især hos patienter der er inficeret med virus med udtalt lopinavir-resistens. Studiet havde ingen kontrolgruppe af patienter, der ikke fik Kaletra.

Krydsresistens

Aktivitet af andre proteasehæmmere for isolater, som udviklede voksende resistens mod lopinavir efter behandling med Kaletra hos proteasehæmmer-erfarne-patienter: Tilstedeværelse af krydsresistens mod andre proteasehæmmere blev analyseret i 18 rebound-isolater, som havde vist udvikling af resistens mod lopinavir under 3 fase II- og et fase III- studier med Kaletra i proteasehæmmer-erfarne-patienter. Den gennemsnitlige sammenlægning af IC₅₀ for lopinavir for disse 18 isolater ved *baseline* og rebound var henholdsvis 6.9- og 63-gange sammenlignet med vildtype-virus. I almindelighed enten beholdt (hvis krydsresistente ved *baseline*) eller udviklede isolater, der var rebound, signifikant krydsresistens mod indinavir, saquinavir eller atazanavir. Der blev set beskedent fald i amprenavir-aktivitet med en gennemsnitlig stigning af IC₅₀ fra 3.7 – til 8-gange i henholdsvis *baseline*- og rebound-isolater. Isolaterne bibeholdt følsomhed for tipranavir med en gennemsnitlig stigning af IC₅₀ i henholdsvis *baseline*- og rebound-isolater på 1.9- og 1.8 gange, sammenlignet med vild-type virus. Se produktresuméet for Aptivus for yderligere information om anvendelsen af tipranavir, inklusive genotype forudsigelse af respons, i behandling af lopinavir-resistent hiv-1-infektion.

Kliniske resultater

Kaletras virkning (i kombination med andre antiretrovirale stoffer) på biologiske markører (plasma-hiv-RNA-niveauer og CD4+ T-celletælling) er blevet vurderet i kontrollerede studier med Kaletra af 48 til 360 ugers varighed.

Voksne

Antiretroviral-naive patienter

Studie M98-863 var en randomiseret, dobbeltblind afprøvning af Kaletra (400/100 mg to gange dagligt) hos 653 antiretroviral-naive patienter sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre gange dagligt) og alle patienter fik samtidig stavudin og lamivudin. Gennemsnitlig baseline CD4+ T-celletal var 259 celler/mm³ (interval: 2 til 949 celler/mm³) og gennemsnitlig baseline plasma hiv-1-RNA var 4,9 log₁₀ kopier/ml (interval: 2,6 til 6,8 log₁₀ kopier/ml).

Tabel 1

Resultater ved uge 48: Studie M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
hiv-RNA < 400 kopier/ml*	75%	63%
hiv-RNA < 50 kopier/ml*†	67%	52%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	207	195

* ”intent-to-treat”analyse, hvor patienter med manglende værdier anses for at have virologisk svigt p<0,001

113 nelfinavir-behandlede patienter og 74 lopinavir/ritonavir-behandlede patienter havde under behandling hiv-RNA over 400 kopier/ml fra uge 24 til og med uge 96. Af disse kunne isolater fra 96 nelfinavir-behandlede forsøgspersoner og 51 lopinavir/ritonavir-behandlede forsøgspersoner undersøges ved amplifisering. Resistens mod nelfinavir, defineret som tilstedeværelse af D30N eller L90M-mutation i protease, blev observeret hos 41/96 (43%) patienter. Resistens overfor lopinavir, defineret som tilstedeværelse af enhver primær eller mutation idet aktive site i protease (se ovenfor), blev observeret hos 0/51 (0%) patienter. Mangel på resistens mod lopinavir blev bekræftet med fænotype-analyse.

Et længerevarende virologisk respons er ligeledes observeret i et mindre fase II studie (M97-720) efter 360 ugers behandling med Kaletra (i kombination med nukleosid/nukleotid revers transkriptasehæmmere). 100 patienter blev oprindeligt behandlet med Kaletra i studiet (inklusive 51 patienter, der fik 400/100 mg to gange dagligt, og 49 patienter på enten 200/100 mg to gange dagligt eller 400/200 to gange dagligt). Alle patienter på dosen 400/100 mg to gange dagligt skiftede til et åbent studie af Kaletra mellem uge 48 og uge 72. 39 (39%) afbrød studiet, inklusive 16 (16%) som afbrød på grund af bivirkninger, en af dem var associeret med et dødsfald. 61 patienter fuldførte studiet (35 patienter fik den anbefalede dosis på 400/100 mg to gange dagligt gennem hele studiet).

Tabel 2

Resultater ved uge 360: Studie M97-720	
	Kaletra (N=100)
hiv-RNA < 400 kopier/ml	61%
hiv-RNA < 50 kopier/ml	59%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	501

Gennem 360 ugers behandling blev der udført en succesfuld genotype-analyse af virale isolater hos 19 ud af 28 patienter med bekræftet hiv-RNA over 400 kopier/ml og ingen primære eller aktive site-mutationer i protease (aminosyrer i positionerne 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eller proteasehæmmer-fænotyperesistens blev vist.

Antiretroviral-erfarne patienter

M97-765 er en randomiseret, dobbeltblind afprøvning af Kaletra i to dosisniveauer (400/100 mg og 400/200 mg, begge to gange dagligt) og nevirapin (200 mg to gange dagligt) og to nukleosid revers transkriptasehæmmere i 70 patienter, der tidligere er blevet behandlet med enkelt proteasehæmmere, men ikke med non-nukleosid revers transkriptasehæmmere. Median CD4-celletal ved *baseline* var 349 celler/mm³ (interval 72 til 807 celler/mm³) og median plasma-hiv-1-RNA ved *baseline* var 4,0 log₁₀ kopier/ml (interval 2,9 til 5,8 log₁₀ kopier/ml).

Tabel 3

Resultater ved uge 24: Studie M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
hiv-RNA < 400 kopier/ml (ITT)*	75%
hiv-RNA < 50 kopier/ml (ITT)*	58%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	174

* intent-to-treat-analyse, hvor patienter med manglende værdier anses for at have virologisk svigt

M98-957 er et randomiseret åbent studie af Kaletra i to dosisniveauer (400/100 mg og 533/133 mg, begge to gange dagligt) og efavirenz (600 mg en gang dagligt) og nukleosid revers transkriptasehæmmere i 57 patienter, der tidligere er blevet behandlet med flere proteasehæmmere, men ikke med non-nukleosid revers transkriptasehæmmere. Mellem uge 24 og 48 blev patienter som var randomiseret til dosen 400/100 mg ændret til en dosis på 533/133 mg. Median CD4-celletal ved *baseline* var 220 celler/mm³ (interval 13 til 1030 celler/mm³).

Tabel 4

Resultater ved uge 48: Studie M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
hiv-RNA < 400 kopier/ml*	65%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	94

* ”intent-to-treat”analyse, hvor patienter med manglende værdier anses for at have virologisk svigt

Pædiatrisk anvendelse

M98-940 var et åbent studie af en flydende formulering af Kaletra med 100 pædiatriske patienter, der enten var antiretroviralt behandlingsnaive (44 %) eller med forudgående behandling med antiretrovirale midler (56 %). Ingen af patienterne var tidligere blevet behandlet med non-nukleosid revers transkriptasehæmmere. Patienterne blev randomiseret til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Behandlingsnaive patienter fik også nukleosid revers transkriptasehæmmere. Patienter med forudgående behandling fik nevirapin plus op til to nukleosid revers transkriptasehæmmere. Sikkerhed, effekt, og farmakokinetiske profiler af de to forskellige doser blev bestemt i hver patient efter 3 ugers behandling. Derefter fortsatte alle patienter med 300/75 mg per m². Patienterne havde en gennemsnitsalder på 5 år (interval 6 måneder til 12 år) og færre end 14 % var under 2 år og 6 patienter var et år eller derunder. Gennemsnitlig baseline CD4+ T-celletal var 838 celler/mm³ og gennemsnitlig *baseline* plasma-hiv-1-RNA var 4,7 log₁₀ kopier/ml.

Tabel 5

Resultater ved uge 48: Studie M98-940*		
	Antiretroviral naive (N=44)	Antiretroviral erfarne (N=56)
hiv-RNA < 400 kopier/ml	84%	75%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	404	284

*”Intent-to-treat” analyse hvor patienter med manglende værdier anses for at have virologisk svigt

Studie P1030 var et åbent dosis-bestemmelsestudie, hvor den farmakokinetiske profil, tolerabilitet, sikkerhed og virkning af Kaletra oral opløsning blev evalueret ved en dosis på 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir pr. m² to gange dagligt plus 2 nukleosid reverstranskriptasehæmmere i nyfødte ≥ 14 dage til < 6 måneder smittet med hiv-1. Ved start var den interkvartile spændvidde hiv-1 RNA 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ kopier/ml og median CD4+T-cell procenten var 41 (16-59).

Tabel 6

Resultater ved uge 24: Studie P1030		
	Alder: ≥ 14 dage og < 6 uger (N=10)	Alder: ≥ 6 uger og < 6 måneder (N=21)
hiv RNA < 400 kopier/ml*	70%	48%
Median ændring fra baseline i CD4+ T-celle tal (celler/mm ³)	- 1% (95% CI: -10, 18) (n=6)	+ 4% (95% CI: -1, 9) (n=19)

*Andel af forsøgspersoner som havde hiv-1 < 400 kopier/ml og fortsatte på studie-behandling

Studie P1060 var et randomiseret, kontrolleret studie af nevirapin sammenlignet med lopinavir/ritovanir basis-behandling hos forsøgspersoner på 2 til 36 måneder inficeret med hiv-1, som havde (kohorte I) og ikke havde (kohorte II) været udsat for nevirapin under graviditeten for at forebygge mor-til-barn overførsel. Lopinavir/ritonavir blev administreret 2 gange dagligt med 16/4 mg/kg til forsøgspersoner på 2 måneder til < 6 måneder, 12/3 mg/kg til forsøgspersoner på ≥ 6 måneder og < 15 kg, 10/2,5 mg/kg til forsøgspersoner på ≥ 6 måneder og ≥ 15 kg til < 40 kg eller 400/100 mg til forsøgspersoner på ≥ 40 kg. Behandlingsplanen for nevirapin var 160-200 mg/m² en gang dagligt i 14 dage, derefter 160-200 mg/m² hver 12. time. Begge behandlingsarme inkluderede zidovudin 180 mg/m² hver 12. time og lamivudin 4 mg/kg hver 12. time. Den mediane opfølgning var 48 uger i kohorte I og 72 uger i kohorte II. Ved start var den mediane alder 0,7 år, median CD4 T-celletal var 1147 celler/mm³, median CD4% T-celle var 19% og median hiv-1 RNA var > 750.000 kopier/ml. Blandt 13 forsøgspersoner med virologisk svigt i lopinavir/ritonavir-gruppen, men med tilgængelige resistensdata, blev der ikke fundet nogen resistens overfor lopinavir/ritonavir.

Tabel 7

Resultater ved uge 24: Studie P1060				
	Kohorte I		Kohorte II	
	lopinavir/ritonavir (N=82)	nevirapin (N=82)	lopinavir/ritonavir (N=140)	nevirapin (N=147)
Virologisk svigt*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

*Defineret som bekræftet plasma hiv-1 RNA niveau > 400 kopier/ml ved 24 uger eller viralt rebound > 4000 kopier/ml efter uge 24. Samlet hyppighed af behandlingsvigt som sammenfatter behandlingsforskelle på tværs af aldersgrupper, og vægtet efter præcisionen af estimatet indenfor hver aldersgruppe.

P=0,015 (kohorte I); P< 0,001 (kohorte II).

CHER-studiet var et randomiseret, åbent studie, der sammenlignede 3 behandlingsstrategier (udskudt behandling, tidlig behandling i 40 uger eller tidlig behandling i 96 uger) hos børn, der har fået hiv-1-infektion perinatalt. Behandlingsregimet var zidovudin plus lamivudin plus 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir pr. m² to gange dagligt indtil en alder på 6 måneder, derefter 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir pr. m² to gange dagligt. Der var ingen rapporterede tilfælde af behandlingsvigt forbundet med behandlingsbegrænsende toksicitet.

Tabel 8

Hazard Ratio for død eller svigt af første-linje behandling i forhold til ART udskudt behandling: CHER-studie		
	40 uger arm (N=13)	96 uger arm (N=13)
Hazard ratio for død eller behandlingssvigt*	0,319	0,332

* Behandlingssvigt er defineret som klinisk, immunologisk sygdomsprogression, virologisk svigt eller regime begrænsende ART-toksicitet.
P=0,0005 (40 ugers arm); p<0,0008 (96 ugers arm).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af lopinavir administreret sammen med ritonavir er blevet vurderet i raske, voksne frivillige og i hiv-smittede patienter. Der var ingen betydelige forskelle mellem de to grupper. Lopinavir er grundlæggende fuldstændigt metaboliseret af CYP3A. Ritonavir hæmmer metabolismen af lopinavir og øger derved plasmaniveauet af lopinavir. I forskellige afprøvninger af hiv-smittede patienter ses det, at Kaletra 400/100 mg to gange dagligt forårsager gennemsnitlige steady-state lopinavir plasmakoncentrationer, der er 15 til 20 gange højere end ritonavir. Plasmaniveauerne af ritonavir er mindre end 7 % af hvad, der opnås efter en ritonavir dosis på 600 mg to gange dagligt. Antiviral EC₅₀ af lopinavir *in vitro* er cirka 10 gange lavere sammenlignet med ritonavir. Deraf udledes at Kaletras antivirale effekt skyldes lopinavir.

Absorption

Flergangs-dosering med 400/100 mg Kaletra to gange dagligt i 2 uger og uden begrænsning af fødeindtagelse forårsager en gennemsnitlig \pm SD lopinavir maksimal plasmakoncentration (C_{max}) på $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$, der fremkommer cirka 4 timer efter administration. Den gennemsnitlige laveste steady-state koncentration før morgen dosis var $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. Lopinavir AUC over et 12 timers doseringsinterval var i gennemsnit $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Den absolutte biotilgængelighed af lopinavir formuleret med ritonavir er ikke blevet bestemt.

Fødeindtagelse og virkning på oral absorption

Kaletra bløde kapsler og Kaletra oral opløsning er bioækvivalente under ikke-fastende betingelser (mad med moderat fedtindhold). Indtag af en enkelt 400/100 mg dosis af Kaletra bløde kapsler og et måltid med moderat fedtindhold (500 - 682 kcal, 22,7-25,1 % fra fedt) var forbundet med en gennemsnitlig stigning på 48 % og 23 % for henholdsvis lopinavir AUC og C_{max} i forhold til fastende betingelser. For Kaletra oral opløsning er de tilsvarende stigninger i AUC og C_{max} henholdsvis 80 og 54 %. Administration af Kaletra og et måltid med højt fedtindhold (872 kcal, 55,8 % fra fedt) øgede lopinavir AUC og C_{max} med henholdsvis 96 og 43 % for bløde kapsler og henholdsvis 130 og 56 % for den orale opløsning. For at øge biotilgængeligheden og mindske udsving anbefales det at indtage Kaletra sammen med føde.

Fordeling

Ved steady-state er lopinavir cirka 98-99 % bundet til serumproteiner. Lopinavir bindes både til alfa-1-syre glucoprotein (AAG) og albumin, men har større affinitet overfor AAG. Ved steady-state forbliver lopinavir proteinbinding konstant, ved en række observerede koncentrationer, efter 400/100 mg Kaletra to gange dagligt, og den er sammenlignelig mellem raske frivillige og hiv-positive patienter.

Biotransformation

In vitro studier med humant hepatiske mikrosomer indikerer at lopinavir fortrinsvis metaboliseres oxidativt. Lopinavir er i høj grad metaboliseret af det hepatiske cytokrom-P450 system, næsten udelukkende af isoenzym CYP3A. Ritonavir er en potent CYP3A-hæmmer, hvilket hæmmer metabolismen af lopinavir og derved øger plasma niveauer af lopinavir. En afprøvning i mennesker med ¹⁴C-lopinavir har vist at 89 % af plasmaradioaktiviteten efter en enkelt 400/100 mg Kaletra dosis skyldes den aktive modersubstans. Der er identificeret mindst 13 lopinavir metabolitter i mennesket. 4-

oxo- og 4-hydroxymetabolit epimere par er de primære metabolitter med antiviral effekt, men de udgør kun en lille del af den samlede plasmaradioaktivitet. Det er vist, at ritonavir inducerer metaboliske enzymer, som forårsager induktion af dens egen metabolisme, og sandsynligvis induktion af lopinavir metabolisme. Lopinavir koncentrationer før dosering falder med tiden under flergangsdosering indtil et stabilt punkt nås efter cirka 10 dage til 2 ugers behandling.

Elimination

Efter en dosis 400/100 mg ¹⁴C-lopinavir/ritonavir kan cirka 10,4 ± 2,3 % og 82,6 ± 2,5 % af den indgivne dosis genfindes henholdsvis i urin og fæces. Uændret lopinavir udgjorde cirka 2,2 % og 19,8 % af den indgivne dosis i henholdsvis urin og fæces. Efter flergangsdosering bliver mindre end 3 % af lopinavir dosis udskilt uændret i urinen. Lopinavirs effektive halveringstid (fra maksimum til minimum) over et doseringsinterval på 12 timer er i gennemsnit 5-6 timer, og lopinavirs tilsyneladende orale clearance (CL/F) er 6 til 7 l/h.

Særlige befolkningsgrupper

Pædiatriske patienter

Data fra kliniske studier med børn under 2 år inklusive Kaletras farmakokinetik for 300/75 mg/m² to gange dagligt omfatter i alt 31 pædiatriske patienter i alderen fra 14 dage til 6 måneder. Kaletras farmakokinetik for 300/75 mg/m² to gange dagligt med nevirapin og 230/57,5 mg/m² to gange dagligt alene er blevet undersøgt hos 53 pædiatriske patienter i alderen fra 6 måneder til 12 år. Gennemsnit (SD) fremgår af nedenstående tabel. Behandling med 230/57,5 mg/m² to gange dagligt uden nevirapin og 300/75 mg/m² to gange dagligt med nevirapin gav lopinavir plasmakoncentrationer, der var sammenlignelige med de plasmakoncentrationer, der blev påvist i voksne efter indtagelse af 400/100 mg to gange dagligt uden nevirapin.

C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	AUC₁₂ (µg·time/ml)
Alder ≥ 14 dage til < 6 uger kohorte (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Alder ≥ 6 uger til < 6 måneder kohorte (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Alder ≥ 6 måneder til < 12 år kohorte (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
Voksne^c		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

- Kaletra oral opløsning 230/57,5 mg/m² to gange dagligt uden nevirapin
- Kaletra oral opløsning 300/75 mg/m² to gange dagligt med nevirapin
- Kaletra filmovertrukne tabletter 400/100 mg to gange dagligt ved steady-state

Køn, race og alder

Farmakokinetiske parametre af Kaletra er ikke blevet undersøgt hos ældre mennesker. Der er ikke fundet nogle farmakokinetiske forskelle relateret til køn i voksne patienter. Der er ikke identificeret farmakokinetiske forskelle relateret til race.

Nyreinsufficiens

Farmakokinetiske parametre af Kaletra er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens, men da renal clearance af lopinavir er ubetydelig, forventes ingen nedgang af kroppens samlede clearance hos patienter med nyreinsufficiens.

Leverinsufficiens

Steady state farmakokinetiske parametre for lopinavir hos hiv-inficerede patienter med mild til moderet svækket leverfunktion blev sammelnegnet med de hiv-inficerede patienter med normal leverfunktion i et multidosis studie med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt. En begrænset stigning i total lopinavir koncentrationer på omkring 30 %, som ikke forventes at have klinisk relevans, blev observeret.(se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsstudier med gentagen administration i gnavere og hunde har påvist de vigtigste målorganer som værende lever, nyre, thyreoidea, milten og cirkulerende røde blodceller. Leverforandringer indikerede cellulær svulmen med fokal degeneration. Mens den eksponering, der gav disse forandringer var sammenlignelige med eller under den kliniske eksponering i mennesker, var doseringen i dyr over 6 gange den anbefalede kliniske dosering. Let renal tubular degenerering blev udelukkende observeret i mus, der blev eksponeret til mindst to gange den anbefalede humane eksponering, nyrene var upåvirkede i rotter og hunde. Nedsat serum thyroxin forårsagede en stigning i frigivelse af TSH med efterfølgende follikulær celle hypertrofi i skjoldbruskkirtlerne hos rotter. Disse forandringer var reversible efter ophør med indtagelse af medikamentet og blev ikke observeret hos mus og hunde. Coombs-negative anisocytose og poikilocytose var observeret hos rotter, men ikke i mus eller hunde. Forstørret milt med histiocytose blev set hos rotter men ikke i de andre dyrearter. Serum kolesterol var forhøjet i gnavere, men ikke i hunde, mens triglycerider udelukkende var forhøjet i mus.

I *In vitro* studier blev klonede humane kardiale kalium kanaler (HERG) inhiberet 30 % af de højeste testede koncentrationer af lopinavir/ritonavir, svarende til en lopinavir eksponering på 7 gange det totale og 15 gange det frie peak plasma niveau, som opnås i mennesker ved de maksimalt anbefalede doser. Der blev derimod ved lignende koncentrationer ikke demonstreret nogen repolariserings forsinkelse på kanin hjerte Purkinje fibre. Lavere koncentrationer af lopinavir/ritonavir gav ikke nogen signifikant kalium (HERG) strøm blokade. Vævsdistributions studier udført på rotter viste ikke nogen signifikant kardialtension af den aktive substans; 72-timers AUC i hjertet var ca. 50 % af den målte plasma AUC. Man kan derfor med rimelighed forvente, lopinavir niveauet i hjertet ikke vil være signifikant højere end plasmaniveauet.

Tydelige U-bølger på elektrokardiogrammet er blevet observeret i hunde i forbindelse med forlænget PR-interval og bradycardia. Disse effekter antages at skyldes elektrolytforstyrrelse.

Den kliniske relevans af disse prekliniske data er ukendt, men det kan ikke udelukkes at dette lægemiddel har potentielle kardiale virkninger (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Embryoføtotoksicitet (spontan abort, nedsat føtal levedygtighed, nedsat føtal kropsvægt, øget frekvens af skeletforandringer) og postnatal udviklingstoksicitet (nedsat overlevelse af afkom) var observeret i rotter ved maternelt toksiske doser. Den systematiske eksponering til lopinavir/ritonavir ved de maternelt og udviklingsmæssigt toksiske doser er lavere end den anbefalede terapeutiske eksponering hos mennesker.

Langtids karcinogenicitetsstudier af lopinavir/ritonavir i mus viste en ikke genotoksisk, mitogen induktion af levertumorer, som generelt menes at have lille relevans for mennesker.

Karcinogenicitetsstudier i rotter viste ingen fund af tumorer. Lopinavir/ritonavir var ikke mutagent eller klastogent i flere *in vitro* og *in vivo* tests, inklusive Ames bakterielle tilbagemutationsmåling, muselymfomtest, musemikronukleustest og måling af kromosomændringer i humane lymfocytter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Oral opløsning indeholder:
ethanol (42,4 % v/v),
majssirup (højt fructoseindhold),
propylenglycol (15,3% w/v),
renset vand,
glycerol,
povidon,

magnasweet-110 aroma (blanding af monoammonium glycyrrhizinat og glycerol),
Vaniljearoma (indeholdende parahydroxybenzoesyre, parahydroxybenzaldehyd, vanillinsyre, vanillin, heliotropin, ethylvanillin),
polyoxylet (40) hydrogeneret ricinusolie,
sukkervataroma (indeholdende ethylmalthol, ethylvanillin, acetoin, dihydrocoumarin, propylenglycol),
kaliumacesulfam,
saccharinnatrium,
natriumchlorid,
pebermynteolie,
natriumcitrat,
citronsyre,
levomentol.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Opbevaring efter åbning: Hvis Kaletra opbevares udenfor køleskab, bør det ikke opbevares over 25°C og smid al ubrugt indhold ud efter 42 dage (6 uger). Det anbefales at skrive dato på pakningen, når den tages ud af køleskabet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kaletra oral opløsning leveres i gulbrune flerdosis polyetylenphthalat (PET) flasker på 60 ml.

Der er to pakningsstørrelser tilgængelige for Kaletra oral opløsning:

- 120 ml (2 flasker x 60 ml) med 2 x 2 ml sprøjter med 0,1 ml inddeling til voluminer op til 2 ml. En alternativ pakningsstørrelse er tilgængelig til større voluminer.
- 300 ml (5 flasker x 60 ml) med 5 x 5 ml sprøjter med 0,1 ml inddeling til voluminer større end 2 ml. En alternativ pakningsstørrelse er tilgængelig til mindre voluminer.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 20. marts 2001

Dato for seneste fornyelse: 20. marts 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Nærmere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på webstedet for Det Europæiske Lægemiddelagentur <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg lopinavir formuleret sammen med 50 mg ritonavir, der virker som en farmakokinetisk forstærker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

Røde med præget "AL" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kaletra er indiceret til behandling af humant immundefektvirus (hiv)-1-smittede voksne, unge og børn over 2 år i kombination med andre antiretrovirale stoffer.

Valget af Kaletra til behandling af hiv-1-patienter, der allerede er blevet behandlet med proteasehæmmere, skal baseres på test af individuel viral resistens og patientens anamnese (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Kaletra bør ordineres af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektioner.

Kaletra tabletter skal synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Dosering

Voksne og unge

Den anbefalede standarddosering af Kaletra-tabletter er 400/100 mg (to 200/50 mg tabletter) to gange dagligt med eller uden føde. Til voksne patienter kan Kaletra-tabletter i tilfælde, hvor dosering en gang dagligt vurderes at være nødvendigt i behandlingen af patienten, administreres en gang dagligt som 800/200 mg (fire 200/50 mg tabletter) med eller uden føde. Dosering en gang dagligt bør forbeholdes de voksne patienter, som kun har meget få proteasehæmmer(PI)-associerede mutationer (f.eks. færre end 3 PI-mutationer i tråd med resultaterne fra et klinisk studie, se pkt. 5.1 for den fulde beskrivelse af patientpopulationen) og tage hensyn til risikoen for mindre holdbarhed af den virologiske suppression (se pkt. 5.1) og en højere risiko for diarre (se pkt. 4.8) sammenlignet med den anbefalede standarddosering to gange dagligt. Der findes en oral opløsning for patienter, der har svært ved at sluge tabletter. Se produktresuméet for Kaletra oral opløsning for doseringsvejledning.

Pædiatrisk population (2 år og ældre)

Dosis til voksne af Kaletra tabletter (400/100 mg to gange dagligt) kan anvendes til børn på 40 kg eller derover eller med en legemsoverflade (BSA)* større end 1,4 m². Til børn som vejer mindre end 40 kg eller med en legemsoverflade (BSA) på mellem 0,5 og 1,4 m², og som er i stand til at synke tabletter, se produktresuméet for Kaletra 100 mg/25 mg tabletter. Til børn, som ikke er i stand til at synke tabletter, se venligst produktresuméet for Kaletra oral opløsning. Baseret på de data, der er

tilgængelige på nuværende tidspunkt, bør Kaletra ikke administreres en gang dagligt til pædiatriske patienter (se pkt. 5.1).

* Legemsoverflade (BSA) kan udregnes ved hjælp af følgende ligning:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Højde (cm) \times Vægt (kg) / 3600)}$$

Børn under 2 år

Sikkerhed og effekt af Kaletra hos børn under 2 år er endnu ikke fastlagt. Nuværende forhåndenværende data er beskrevet i punkt 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapin

Følgende tabel indeholder doseringsvejledning for Kaletra tabletter baseret på BSA, når det anvendes til børn i kombination med efavirenz eller nevirapin

Pædiatrisk doseringsvejledning med samtidig efavirenz eller nevirapin	
Legemsoverflade (m ²)	Anbefalet lopinavir/ritonavir dosis (mg) 2 gange dagligt. Den tilstrækkelige dosis kan opnås med de to tilgængelige styrker af Kaletra tabletter: 100/25 mg og 200/50 mg.*
≥ 0,5 til < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 til < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 til < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Kaletra-tabletter må ikke tygges, deles eller knuses.

Nedsat leverfunktion

Hos hiv-inficerede patienter med mild til moderat svækket leverfunktion, er der set en stigning på omkring 30 % i lopinavir eksponering, men dette forventes ikke at have nogen klinisk relevans (se pkt. 5.2). Der er ingen tilgængelige data for patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Kaletra må ikke gives til disse patienter (se pkt 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Da lopinavir og ritonavirs renale clearance er forsvindende lille, forventes der ikke øgede plasmakoncentrationer hos patienter med nyreinsufficiens. Da lopinavir og ritonavir er stærkt proteinbundne, er det usandsynligt, at de vil kunne fjernes i signifikante mængder ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Graviditet og efter fødsel

- Det er ikke nødvendigt at dosisjustere lopinavir/ritonavir under graviditet eller efter fødslen.
- Det anbefales ikke at dosere lopinavir/ritonavir en gang dagligt til gravide, fordi der mangler farmakologisk og klinisk dokumentation herfor.

Indgivelsesmåde

Kaletra-tabletter indgives oralt og skal synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses. Kaletra-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Patienter med allergi over for lopinavir, ritonavir eller ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Stærkt nedsat leverfunktion.

Kaletra indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P-450-isoformen CYP3A. Kaletra må ikke tages sammen med lægemidler, hvis clearance er stærkt afhængige af CYP3A og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilfælde. Disse lægemidler indbefatter:

Lægemiddelklasse	Lægemidler i klassen	Rationale
Lægemidler hvor samtidig administration giver øgede koncentrationer		
Adrenerg alfa ₁ -antagonist	Alfuzosin	Forhøjede plasmakoncentrationer af alfuzosin, som kan medføre alvorlig hypotension. Samtidig administration af alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Midler mod angina pectoris	Ranolazin	Forhøjede plasmakoncentrationer af ranolazin som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, dronedaron	Forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron og dronedaron. Derved øges risikoen for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.5).
Antibiotika	Fusidinsyre	Forhøjede plasmakoncentrationer af fusidinsyre. Samtidig administration med fusidinsyre er kontraindiceret ved dermatologiske infektioner. (se pkt. 4.5).
Midler mod cancer	Neratinib	Øgede plasmakoncentrationer af neratinib, som kan øge risikoen for alvorlige og livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
	Venetoclax	Øgede plasmakoncentrationer af venetoclax. Øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under dosistitreringsfasen (se pkt. 4.5).
Midler mod urinsyreigt	Colchicin	Forhøjede plasmakoncentrationer af colchicin. Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Forhøjede plasmakoncentrationer af astemizol og terfenadin. Derved øges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse lægemidler (se pkt. 4.5).
Antipsykotika	Lurasidon	Forhøjede plasmakoncentrationer af lurasidon som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).

	Pimozid	Forhøjede plasmakoncentrationer af pimozid. Derved øges risikoen for alvorlige hæmatologiske afvigelser eller andre alvorlige bivirkninger af dette lægemiddel (se pkt. 4.5).
	Quetiapin	Forhøjede plasmakoncentrationer af quetiapin, som kan føre til koma. Administration sammen med quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Sekalealkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Forhøjede plasmakoncentrationer af sekale-derivater, hvilket kan medføre akut ergotamintoksicitet, inklusive vasospasmer og iskæmi (se pkt. 4.5).
Gastrointestinal motilitetsmiddel	Cisaprid	Forhøjede plasmakoncentrationer af cisaprid. Derved øges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af dette lægemiddel (se pkt. 4.5).
Direkte virkende antivirale midler, mod hepatitis C-virus	Elbasvir/grazoprevir	Øget risiko for alanintransaminase (ALT) forhøjelser (se pkt. 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir	Forhøjede plasmakoncentrationer af paritaprevir; derved øges risikoen for alanintransaminase (ALT) forhøjelser (se pkt. 4.5).
Lipidmodificerende stoffer		
HMG-CoA-reduktase-hæmmere	Lovastatin, simvastatin	Forhøjede plasmakoncentrationer af lovastatin og simvastatin. Derved øges risikoen for myopati, inklusive rabdomyolyse (se pkt. 4.5).
Mikrosomal triglycerid transfer protein (MTTP) hæmmer	Lomitapid	Forhøjede plasmakoncentrationer af lomitapid (se pkt. 4.5).
Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere	Avanafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5).
	Sildenafil,	Kun kontraindiceret ved brug til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH). Forhøjede plasmakoncentrationer af sildenafil. Dermed øges risikoen for sildenafil-associerede bivirkninger (som omfatter hypotension og synkope). Se pkt. 4.4 og pkt. 4.5 vedrørende samtidig administration af sildenafil til patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sedativer/hypnotika	Oral midazolam, triazolam	Forhøjede plasmakoncentrationer af oral midazolam samt triazolam. Derved øges risikoen for langvarig sedation og respirationsdepression forårsaget af disse lægemidler. For forsigtighedsregler ved administration af parenteral midazolam, se pkt. 4.5.

Nedsat koncentration af lopinavir/ritonavir

Naturlægemidler	Perikon	Naturlægemidler, som indeholder perikon (<i>Hypericum perforatum</i>). Risiko for nedsat plasmakoncentration og klinisk effekt af lopinavir og ritonavir (se pkt. 4.5).
-----------------	---------	---

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med særlige tilstande

Nedsat leverfunktion

Kaletras sikkerhed og virkning er ikke fastsat hos patienter med alvorlig underliggende leversygdom. Kaletra er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som har fået antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for at få alvorlige bivirkninger og potentielt dødelige leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse behandlingsregimer gennemgås grundigt.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion inklusive kronisk hepatitis har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter bør det derfor overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

Forhøjede aminotransferaser med eller uden forhøjede bilirubinniveauer er rapporteret hos hiv-1-mono-inficerede og hos personer behandlet profylaktisk efter eksponering allerede 7 dage efter opstart af behandling med lopinavir/ritonavir sammen med andre antiretrovirale midler. I nogle tilfælde var leverdysfunktionen alvorlig.

Der skal udføres passende laboratorietest inden start på behandling med lopinavir/ritonavir, og leverfunktionen bør monitoreres tæt under behandlingen.

Nedsat nyrefunktion

Da renal clearance af lopinavir og ritonavir er forsvindende lille, forventes det ikke, at patienter med nedsat nyrefunktion vil have forhøjede plasmakoncentrationer. Lopinavir og ritonavir er stærkt proteinbundne, derfor er det usandsynligt, at de vil blive fjernet i signifikante mængder under hæmodialyse eller peritoneal dialyse.

Hæmofili

Der har været flere meddelelser om øget blødningstendens med spontane hudblødninger og ledblødninger hos patienter med hæmofæli type A og B under behandling med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I mere end halvdelen af de meddelte tilfælde fortsattes behandlingen med proteasehæmmere, eller behandlingen blev genoptaget, hvis behandlingen var seponeret. En årsagssammenhæng er blevet foreslået, selvom virkemekanismen ikke er blevet afdækket. Patienter med hæmofili bør gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

Pankreatitis

Tilfælde af pankreatitis er blevet rapporteret hos patienter i behandling med Kaletra, deriblandt patienter, der udviklede hypertriglyceridæmi. I størstedelen af disse tilfælde havde patienterne en forhistorie med pankreatitis og/eller var i samtidig behandling med andre lægemidler forbundet med pankreatitis. Udpræget triglyceridstigning er en risikofaktor for udvikling af pankreatitis. Patienter med fremskredet hiv-infektion kan have forøget risiko for en stigning i triglycerider og pankreatitis.

Pankreatitis bør overvejes, hvis kliniske symptomer (kvalme, opkast, smerter i underlivet) eller unormale laboratorieværdier (såsom øget serumlipase eller amylaseværdier), der tyder på pankreatitis,

forekommer. Patienter, der har disse tegn eller symptomer, bør vurderes, og Kaletra behandling bør seponeres, hvis diagnosen pankreatitis stilles (se pkt. 4.8).

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jiroveci pneumoni*. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Det er også rapporteret, at autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) kan forekomme i tilfælde af immunrekonstitution. Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Forlængelse af PR- interval

Hos nogle raske voksne individer har lopinavir/ritonavir vist sig at forårsage beskeden asymptomatisk forlængelse af PR-intervallet. Hos patienter, der får lopinavir/ritonavir, er der rapporteret om sjældne tilfælde af 2. eller 3. grads atroventrikulær blok hos patienter med underliggende strukturel hjertesygdom og eksisterende overledningsforstyrrelser eller hos patienter, der får lægemidler, der er kendt for at forlænge PR-intervallet (sådan som verapamil eller atazanavir). Kaletra bør bruges med forsigtighed til sådanne patienter (se pkt. 5.1).

Vægt og metaboliske parameter

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Interaktioner med lægemidler

Kaletra indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P450-isoformen CYP3A. Kaletra forårsager sandsynligvis en stigning i plasmakoncentrationen af lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af CYP3A. Disse stigninger i plasmakoncentrationer af lægemidler, der anvendes samtidig med Kaletra, kan øge eller forlænge deres terapeutiske virkninger og bivirkninger (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5).

Potente CYP3A4-hæmmere, som f.eks. proteasehæmmere, kan øge bedaquilin-eksponeringen, hvilket potentielt kan øge risikoen for bedaquilin-relaterede bivirkninger. Kombination af bedaquilin med lopinavir/ritonavir bør derfor undgås. Samtidig administration af bedaquilin med lopinavir/ritonavir kan dog foretages med forsigtighed, hvis fordelen opvejer risikoen. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.5 og produktresuméet for bedaquilin).

Samtidig administration af delamanid og en potent CYP3A-hæmmer (som lopinavir/ritonavir) kan øge eksponeringen for delamanidmetabolitten, hvilket er sat i forbindelse med QTc-forlængelse. Hvis samtidig administration af delamanid og lopinavir/ritonavir anses for nødvendig, anbefales derfor

meget hyppig EKG-monitorering under hele behandlingen med delamanid (se pkt. 4.5 og produktresuméet for delamanid).

Der er rapporteret om livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter behandlet colchicin og potente CYP3A-hæmmere som ritonavir. Samtidig administration af colchicin er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.5).

Kombination af Kaletra med:

- tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- riociguat anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- vorapaxar anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- fusidinsyre til osteo-artikulære infektioner anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- salmeterol anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- rivaroxaban anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Kombination af Kaletra med atorvastatin anbefales ikke. Hvis anvendelse af atorvastatin findes strengt nødvendig, bør den lavest mulig dosis gives med omhyggelig overvågning af sikkerheden. Forsigtighed skal ligeledes udvises og nedsatte, doser af Kaletra bør overvejes, hvis Kaletra anvendes sammen med rosuvastatin. Hvis behandling med en HMG-CoA reductasehæmmer er indikeret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

PDE5-hæmmere

Der bør udvises særlig forsigtighed, når sildenafil eller tadalafil ordineres til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, som får Kaletra. Samtidig administration af Kaletra og disse lægemidler forventes at øge deres koncentrationer væsentligt, og det kan resultere i associerede bivirkninger såsom hypotension, synkope, synsændringer og forlænget erektion (se pkt. 4.5). Samtidig brug af avanafil eller vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af sildenafil ordineret til behandling af pulmonal arteriel hypertension og Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Særlig forsigtighed skal udvises ved ordinerings af Kaletra og lægemidler med kendt forlængende virkning på QT-intervaller såsom: chlorpheniramin, quinidin, erthromycin, clarithromycin. Kaletra kan øge koncentrationerne af lægemidler, der anvendes samtidig, og dette kan resultere i en stigning i disses relaterede kardiale bivirkninger. Kardiale hændelser med Kaletra er blevet rapporteret i prækliniske studier. Derfor kan potentielle kardiale effekter af Kaletra ikke udelukkes (se pkt. 4.8 og pkt. 5.3).

Samtidig administration af Kaletra og af rifampicin kan ikke anbefales. Rifampicin i kombination med Kaletra forårsager stor reduktion i lopinavir-koncentrationer, hvilket kan resultere i et signifikant fald i lopinavirs terapeutiske effekt. Man kan opnå tilstrækkelig eksponering til lopinavir/ritonavir, når man anvender en højere dosis af Kaletra, men dette er forbundet med en højere risiko for lever- og gastrointestinal-toksicitet. Samtidig administration bør derfor undgås medmindre, det er absolut nødvendigt (se pkt.4.5).

Samtidig brug af Kaletra og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, såsom budesonid og triamcinolon, anbefales ikke, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

Andre

Kaletra helbreder ikke hiv-infektion eller AIDS. Personer, der tager Kaletra, kan stadig udvikle infektioner eller sygdomme relateret til hiv-infektion eller AIDS.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kaletra indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P450 isoform CYP3A *in vitro*. Samtidig indtagelse af Kaletra og lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af det andet lægemiddel og dermed forøge eller forlænge dets effekt og bivirkninger. Kaletra hæmmer ikke CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 i klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.3).

Det er vist *in vivo*, at Kaletra inducerer sin egen metabolisme samt øger biotransformationen af visse lægemidler, som metaboliseres ved hjælp af cytochrom P450 enzymer (inklusive CYP2C9 og CYP2C19) og ved glucuronidering. Det kan forårsage et fald i plasmakoncentrationer og dermed et potentielt fald i effekt af de lægemidler, der tages sammen med Kaletra.

Lægemidler, der er kontraindiceret på grund af specifik forventning om betydelige interaktioner og potentiale for alvorlige bivirkninger, er opremset i pkt. 4.3 .

Alle interaktionsstudier er, med mindre der er anført noget andet, udført med Kaletra kapsler, som giver en cirka 20 % mindre eksponering af lopinavir end 200/50 mg tabletterne.

Kendte og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale lægemidler er opført i tabellen nedenfor. Formålet med denne liste er ikke at være fyldestgørende eller altomfattende. De individuelle produktresuméer bør konsulteres.

Interaktionstabel

Interaktioner mellem Kaletra og lægemidler indgivet samtidig er opført i tabellen nedenfor (øgning er indikeret som “↑”, fald som “↓”, ingen ændring som “↔”, en gang dagligt som “en gang dagligt”, to gange dagligt som “to gange dagligt” og tre gange dagligt som ”tre gange dagligt”).

Medmindre andet er anført, er studierne, som er nærmere beskrevet nedenfor, udført med den anbefalede dosis af lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg to gange dagligt).

Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område	Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Kaletra
<i>Antiretrovirale Stoffer</i>		
<i>Nukleosid/Nukleotid revers transkriptasehæmmere (NRTIs)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Abacavir, zidovudin	Abacavir, zidovudin: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af øget glucuronidering af lopinavir/ritonavir.	Den kliniske betydning af reducerede abacavir- og zidovudin-koncentrationer er ukendt.
Tenofovirdisoproxilfumarat (DF), 300 mg en gang dagligt (ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig. Højere tenofovir-koncentrationer kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, herunder nyrelidelser.

<i>Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg en gang dagligt	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Kaletra-tablet-dosis bør øges til 500/125 mg to gange dagligt ved samtidig administration med efavirenz. Kaletra må ikke indgives en gang dagligt i kombination med efavirenz.
Efavirenz, 600 mg en gang dagligt (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg to gange dagligt)	Lopinavir: ↔ (I forhold til 400/100 mg to gange dagligt administreret alene)	
Nevirapin, 200 mg to gange dagligt	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Kaletra-tablet-dosis bør øges til 500/125 mg to gange dagligt ved samtidig administration med nevirapin. Kaletra må ikke indgives en gang dagligt i kombination med nevirapin.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg to gange dagligt)	Etravirin : AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir : AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg to gange dagligt)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (hæmning af CYP3A-enzymet)	Samtidig administration af Kaletra og rilpivirin øger rilpivirin-plasma-koncentrationen, men dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Hiv-CCR5-antagonister</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Maraviroc-dosis bør nedsættes til 150 mg to gange dagligt ved samtidig administration af Kaletra 400/100 mg to gange dagligt.
<i>Integrase-hæmmer</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

<i>Samtidig administration med andre hiv-proteasehæmmere (PIs)</i> <i>I henhold til gældende behandlingsvejledninger anbefales samtidig behandling med to proteasehæmmere generelt ikke.</i>		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg to gange dagligt) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt) eller Fosamprenavir (1400 mg to gange dagligt) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg to gange dagligt)	Fosamprenavir: Amprenavir-koncentrationerne nedsættes betydeligt.	Samtidig administration af øgede fosamprenavir-doser (1400 mg to gange dagligt med Kaletra (533/133 mg to gange dagligt) til proteasehæmmer-erfarne patienter resulterede i en højere forekomst af gastrointestinale bivirkninger og stigninger i triglycerider med kombinationsregimet uden stigning i den virologiske effekt ved sammenligning med standarddoser af fosamprenavir/ritonavir. Samtidig administration af disse lægemidler anbefales ikke. Kaletra må ikke indgives en gang dagligt i kombination med amprenavir.
Indinavir, 600 mg to gange dagligt	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3.5-fold C _{max} : ↓ (I forhold til 800 mg tre gange dagligt alene) Lopinavir: ↔ (I forhold til historisk sammenligning)	Passende doser for denne kombination, med hensyn til effekt og sikkerhed, er ikke fastlagt.
Saquinavir 1000 mg to gange dagligt	Saquinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg to gange dagligt)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Samtidig administration af disse lægemidler anbefales ikke.
<i>Syrepumpehæmmere</i>		
Omeprazol (40 mg en gang dagligt)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkeltdosis)	Ranitidin: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Alfa₁-antagonist:</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning, forventes koncentrationen af alfuzosin at stige.	Samtidig administration af Kaletra og alfuzosin er kontra- indiceret (se pkt. 4.3) idet alfuzosin-relateret toksicitet, inklusive hypotension, kan være forøget.

<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Forøget risiko for bivirkninger (respirationsdepression, sedation) på grund af højere plasmakoncentrationer, som skyldes lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Omhyggelig overvågning af bivirkninger (især respirationsdepression men også sedation) anbefales, når fentanyl gives sammen med Kaletra.
<i>Midler mod angina pectoris</i>		
Ranolazin	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af ranolazin at stige.	Samtidig administration af Kaletra og ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Antiarytmika</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Koncentrationerne kan være forøget, da lopinavir/ritonavir hæmmer CYP3A4.	Samtidig administration af Kaletra og amiodaron eller dronedaron er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da der kan være forhøjet risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger.
Digoxin	Digoxin: Plasmakoncentrationerne kan være øget på grund af P-glycoprotein-hæmning af lopinavir/ritonavir. Det øgede digoxin-niveau kan mindskes med tiden, efterhånden som Pgp-induktion udvikles.	Ved samtidig administration af Kaletra og digoxin tilrådes forsigtighed og overvågning af terapeutiske digoxin-lægemiddelkoncentrationer anbefales, hvis de er tilgængelige. Der bør udvises særlig forsigtighed ved ordination af Kaletra til patienter, som tager digoxin, da den akutte hæmmende effekt af ritonavir på Pgp forventes at få digoxin-niveauet til at stige betydeligt. Indledning af digoxin-behandling til patienter, som allerede tager Kaletra, vil sandsynligvis resultere i lavere stigninger digoxin-koncentrationer end forventet.
Bepridil, systemisk lidocain og quinidin	Bepridil, systemisk lidocain, quinidin: Koncentrationerne kan være forhøjede ved samtidig administration med lopinavir/ritonavir.	Forsigtighed tilrådes, og overvågning af den terapeutiske lægemiddelkoncentration anbefales, når den er tilgængelig.
<i>Antibiotika</i>		
Clarithromycin	Clarithromycin: Der forventes moderate stigninger i clarithromycin-AUC på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Til patienter med nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min) bør nedsættelse af clarithromycin-dosis overvejes (se pkt. 4.4). Der bør udvises forsigtighed ved administration af clarithromycin med Kaletra til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

<i>Cytostatika og kinasehæmmere</i>		
Abemaciclib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af abemaciclib og Kaletra bør undgås. Se abemaciclibs produktresumé vedrørende anbefalinger for dosjustering, hvis samtidig administration vurderes ikke at kunne undgås. Monitorer for bivirkninger relateret til abemaciclib.
Apalutamid	Apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-inducer og dette kan føre til nedsat eksponering for lopinavir/ritonavir. Serumkoncentrationen af apalutamid kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning.	Nedsat eksponering for Kaletra kan potentielt give et fald i virologisk respons. Derudover kan samtidig administration af apalutamid og Kaletra føre til alvorlige bivirkninger inklusive krampeanfald på grund af højere niveauer af apalutamid. Kaletra bør ikke anvendes samtidig med apalutamid.
Afatinib (Ritonavir 200 mg to gange dagligt)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Størrelsen af stigningen afhænger af tidspunktet for administration af ritonavir. På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af BCRP (Brystcancer-resistensprotein/ABCG2) og P-gp	Der skal udvises forsigtighed ved administration af afatinib med Kaletra. Se produktresuméet for afatinib vedrørende anbefalinger for dosisjustering. Der skal monitoreres for afatinibrelaterede bivirkninger.
Ceritinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Der skal udvises forsigtighed ved administration af ceritinib med Kaletra. Se produktresuméet for ceritinib vedrørende anbefalinger for dosisjustering. Der skal monitoreres for ceritinibrelaterede bivirkninger.
De fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, vincristin, vinblastin	De fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, også vincristin, vinblastin: Risiko for flere bivirkninger på grund af højere serumkoncentrationer på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Omhyggelig overvågning for cytostatikarelaterede bivirkninger.
Encorafenib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af encorafenib og Kaletra kan øge encorafenib-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for alvorlige bivirkninger såsom forlænget QT-interval. Samtidig administration af encorafenib og Kaletra bør undgås. Hvis fordelingen vurderes at opveje risikoen, og

		Kaletra skal anvendes, skal patienten sikkerhedsovervåges omhyggeligt.
Fostamatinib	Stigning i eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406.	Samtidig administration af fostamatinib og Kaletra kan øge eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406 og medføre dosisrelaterede bivirkninger såsom levertoksicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresuméet for fostamatinib for anbefalinger vedrørende dosisreduktion i tilfælde af sådanne hændelser.
Ibrutinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af ibrutinib og Kaletra kan øge ibrutinib-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for tumorlysesyndrom. Samtidig administration af ibrutinib og Kaletra bør undgås. Reducer ibrutinib-dosis til 140 mg, og monitorer patienten tæt for toksicitet, hvis Kaletra skal anvendes, og fordelene vurderes at opveje risikoen.
Neratinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig brug af neratinib med Kaletra er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og livstruende reaktioner inklusive levertoksisitet (se pkt. 4.3).
Venetoclax	På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under optitreringsfasen (se pkt. 4.3 og produktresuméet for venetoclax). For patienter, der har afsluttet titreringsfasen og som er på en stabil dagligt dosis venetoclax, skal have venetoclax-dosis reduceret med mindst 75%, når det anvendes sammen med stærke CYP3A-hæmmere (se produktresuméet for venetoclax for doseringsanvisninger). Patienterne bør overvåges tæt for tegn på venetoclax-toksicitet.

<i>Antikoagulantia</i>		
Warfarin	Warfarin: Koncentrationerne kan påvirkes ved samtidig administration med lopinavir/ritonavir på grund af CYP2C9-induktion.	Det anbefales, at INR (internationalt normaliseringsforhold) overvåges.
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg to gange dagligt)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Samtidig administration af rivaroxaban og Kaletra kan øge rivaroxaban-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for blødning. Rivaroxaban anbefales ikke til patienter i behandling med Kaletra (se pkt. 4.4)
Dabigatran etexilat, Edoxaban	Dabigatran etexilat, Edoxaban: Serumkoncentrationerne kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-gp.	Klinisk overvågning og /eller reduktion af dosis af direkte orale antikoagulantia (DOAK) bør overvejes, når en DOAK, som transporteres af P-gp, men ikke metaboliseres af CYP3A4, inklusive dabigatran etexilat og edoxaban, administreres samtidig med Kaletra.
Vorapaxar	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af vorapaxar og Kaletra anbefales ikke (se pkt. 4.4 og se produktresuméet for vorapaxar).
<i>Antikonvulsive midler</i>		
Phenytoin	Phenytoin: Steady-state-koncentrationerne faldt moderat på grund af CYP2C9- og CYP2C19-induktion af lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Koncentrationerne faldt på grund af CYP3A-induktion af phenytoin.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af phenytoin med Kaletra. Phenytoin-niveauerne bør overvåges ved samtidig administration med Kaletra. Ved samtidig administration med phenytoin, må en øgning af Kaletra-dosis overvejes. Justering af dosis er ikke evalueret i klinisk praksis. Kaletra må ikke indgives en gang dagligt i kombination med phenytoin.
Carbamazepin og phenobarbital	Carbamazepin: Serumkoncentrationerne kan været øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A. Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af CYP3A-induktion af carbamazepin og phenobarbital.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af carbamazepin eller phenobarbital med Kaletra. Carbamazepin- og phenobarbital-niveauerne bør overvåges ved samtidig administration med Kaletra. Ved samtidig administration med carbamazepin eller phenobarbital, må en øgning af Kaletra-dosis overvejes. Justering af dosis er ikke evalueret i klinisk praksis.

		Kaletra må ikke indgives en gang dagligt i kombination med carbamazepin og phenobarbital.
Lamotrigin og valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>På grund af induktion af lamotriginglukuronering.</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Patienterne bør monitoreres tæt for nedsat VPA-effekt, når Kaletra og valproinsyre eller valproat gives samtidig.</p> <p><u>Hos patienter, som starter eller stopper Kaletra, imens de tager vedligeholdelsesdosis af lamotrigin:</u> Det kan være nødvendigt at øge lamotrigin-dosis, hvis Kaletra initieres, eller nedsætte dosis, hvis Kaletra seponeres. Der bør derfor udføres plasma-monitorering af lamotrigin, særligt før og i løbet af de første 2 uger efter initiering eller seponering af Kaletra for at se, om justering af lamotrigin-dosis er nødvendig.</p> <p><u>Hos patienter, som tager Kaletra og initierer lamotrigin:</u> Dosisjustering af den anbefalede lamotrigin-dosis titretning bør ikke være nødvendig.</p>
<i>Antidepressiva og anxiolytika</i>		
Trazodon enkeltdosis (Ritonavir, 200 mg to gange dagligt)	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-gange</p> <p>Bivirkninger som kvalme, svimmelhed, hypotension og synkope er set efter samtidig administration af trazodon og ritonavir.</p>	<p>Det vides ikke, om kombinationen af Kaletra forårsager lignende stigning i trazodon-eksponering. Kombinationen bør anvendes med forsigtighed, og en lavere trazodon-dosis bør overvejes.</p>
<i>Antimykotika</i>		
Ketoconazol og itraconazol	Ketoconazol, itraconazole: Serum-koncentrationerne kan stige på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Høje doser af ketoconazol og itraconazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.

Voriconazol	Voriconazol: Koncentrationerne kan være nedsat.	Samtidig administration af voriconazol og lav-dosis ritonavir (100 mg to gange dagligt), som findes i Kaletra, bør undgås, medmindre en vurdering af fordele/ulemper for patienten retfærdiggør anvendelsen af voriconazol.
<i>Midler mod arthritis urica:</i>		
Colchicin enkelt dosis (Ritonavir 200 mg to gange dagligt)	Colchicin: AUC: ↑ 3-gange C _{max} : ↑ 1,8-gange På grund af ritonavirs hæmning af P-gp og/eller CYP3A4.	Samtidig administration af Kaletra og colchicin er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre-og/eller leverfunktion på grund af risikoen for øgede colchicin-relaterede alvorlige og livstruende reaktioner som neuromuskulær toksicitet (inklusive rhabdomyolyse) (se pkt. 4.3 og 4.4). Hvis behandling med Kaletra er nødvendig, anbefales det, at colchicin-dosis nedsættes eller behandling med colchicin afbrydes hos patienter med normal nyre- eller leverfunktion. Se produktresuméet for colchicin.
<i>Antihistaminer</i>		
Astemizol Terfenadin	På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A kan serumkoncentrationen stige	Samtidig administration af Kaletra, astemizol og terfenadin er kontraindiceret, da risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse lægemidler kan øges (se pkt. 4.3).
<i>Antiinfektiva:</i>		
Fusidinsyre	Fusidinsyre: Koncentrationerne kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Kaletra og fusidinsyre er kontraindiceret ved dermatologiske infektioner på grund af den forøgede risiko for bivirkninger, især rhabdomyolyse (se pkt. 4.3). Hvis samtidig administration er uundgåelig ved osteo-artikulære infektioner, anbefales tæt klinisk overvågning for muskulære bivirkninger kraftigt (se pkt. 4.4).

<i>Antibiotika med virkning på mykobakterier</i>		
<p>Bedaquilin (enkelt-dosis)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt fler-dosis)</p>	<p>Bedaquilin: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>En mere udtalt effekt på bedaquilin plasma-eksponering kan observeres under langvarig samtidig administration med lopinavir/ritonavir.</p> <p>CYP3A4-hæmning skyldes sandsynligvis lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Kombination af bedaquilin og Kaletra bør undgås på grund af risikoen for bedaquilinrelaterede bivirkninger. Hvis fordelene opvejer risikoen, skal samtidig administration af bedaquilin og Kaletra foretages med forsigtighed. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.4 og produktresuméet for bedaquilin).</p>
<p>Delamanid (100 mg 2 gange dagligt)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑22%</p> <p>DM-6705 (delamanids aktive metabolit): AUC: ↑30%</p> <p>En mere udtalt virkning på DM-6705 eksponering kan ses ved langvarig samtidig administration med lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Hvis samtidig administration af delamanid og Kaletra er nødvendigt, anbefales meget hyppig EKG-monitorering i hele behandlingsperioden med delamanid, da DM-6705 er forbundet med risiko for forlænget QTc (se pkt. 4.4 og produktresuméet for delamanid).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg en gang dagligt</p>	<p>Rifabutin (moderstof og den aktive 25-O-desacetyl metabolit): AUC: ↑5,7-gange C_{max}: ↑3,5-gange</p>	<p>Ved administration sammen med Kaletra er den anbefalede rifabutin-dosis 150 mg 3 gange om ugen på fastsatte dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Øget monitorering for rifabutin-associerede bivirkninger inklusive neutropeni og uveitis tilrådes på grund af forventet øget eksponering for rifabutin. Der anbefales yderligere dosisreduktion af rifabutin til 150 mg to gange ugentlig på fastsatte dage til patienter, som ikke tåler dosis på 150 mg 3 gange om ugen. Det skal erindres, at en dosis på 150 mg to gange om ugen, måske ikke giver en optimal eksponering for rifabutin, hvilket kan medføre risiko for rifamycin-resistens og behandlingssvigt. Justering af Kaletra-dosis er ikke nødvendig.</p>

Rifampicin	Lopinavir: Store fald i lopinavir-koncentrationerne kan observeres på grund af CYP3A-induktion af rifampicin.	Samtidig administration af Kaletra med rifampicin anbefales ikke, da faldet i lopinavir-koncentrationen igen kan nedsætte den terapeutiske effekt af lopinavir betydeligt. En dosisjustering af Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to gange dagligt har gjort det muligt at kompensere for rifampicins CYP 3A4-inducerende effekt. Sådant en dosisjustering kan imidlertid være forbundet med ALT/AST-stigninger og med øgning i gastrointestinale lidelser. Denne samtidige administration bør derfor undgås, medmindre den vurderes at være strengt nødvendig. Hvis den samtidige administration vurderes at være uundgåelig, kan en øget dosis af Kaletra på 400 mg/400 mg to gange dagligt administreres med rifampicin under nøje sikkerheds- og terapeutisk-lægemedellovervågning. Kaletra-dosis bør først titreres opad, når behandling med rifampicin er indledt (se pkt. 4.4).
<i>Antipsykotika</i>		
Lurasidon	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lurasidon at stige.	Samtidig administration med lurasidon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Pimozid	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning af pimozid forventes koncentrationen at stige.	Samtidig administration af Kaletra og pimozid er kontraindiceret, idet risikoen for alvorlige hæmatologiske afvigelser eller andre bivirkninger fra dette lægemiddel øges (se pkt 4.3)
Quetiapin	På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A forventes koncentrationen af quetiapin at stige.	Samtidig administration af Kaletra og quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.3), idet quetiapin-relateret toksicitet kan øges.

<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Peroral midazolam: AUC: ↑ 13-gange Parenteral midazolam: AUC: ↑ 4-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kaletra må ikke administreres sammen med peroral midazolam (se pkt. 4.3), mens der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Kaletra og parenteral midazolam. Hvis Kaletra administreres sammen med parenteral midazolam, bør det ske på en intensiv plejeenhed (ICU) eller lignende, der sikrer nøje klinisk overvågning og passende medicinsk håndtering, i tilfælde af respirationsdepression og/eller langvarig sedation. Dosisjustering af midazolam bør især overvejes, hvis der administreres mere end en enkeldosis af midazolam.
<i>Beta₂-agonist (langtidsvirkende)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Øget koncentration forventes på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kombinationen kan medføre forøget risiko for kardiovaskulære bivirkninger associeret med salmeterol, inklusive QT- forlængelse, palpitationer og sinustakykardi. Derfor anbefales samtidig administration af Kaletra og salmeterol ikke (se pkt. 4.4).
<i>Calcium-antagonister</i>		
Felodipin, nifedipin og nicardipin	Felodipin, nifedipin, nicardipin: Koncentrationerne kan være øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Klinisk overvågning af terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres samtidig med Kaletra.
<i>Kortikosteroider</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af CYP3A- induktion af dexamethason.	Klinisk overvågning af terapeutisk effekt anbefales, når disse lægemidler administreres samtidig med Kaletra.

<p>Inhalations-, injektions- eller intranasal fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon</p>	<p>Fluticasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 gange dagligt: Plasmakoncentrationer ↑ Kortisolniveauer ↓ 86%</p>	<p>Der kan forventes større effekt, når fluticasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroid-virkninger, inklusive Cushings syndrom og adrenal suppression, er rapporteret hos patienter, der fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt administreret fluticasonpropionat; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Som konsekvens heraf anbefales samtidig administration af Kaletra og disse glukokortikoider ikke, medmindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske virkninger af kortikosteroid (se pkt. 4.4) En dosisreduktion af glukokortikoid bør overvejes med nøje overvågning af lokale og systemiske virkninger eller et skift til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Desuden kan gradvis dosisreduktion over en længere periode være nødvendig i tilfælde af tilbagetrækning af glukokortikoid.</p>
<p><i>Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg to gange dagligt)</p>	<p>Avanafil AUC: ↑ 13-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.</p>	<p>Anvendelse af avanafil med Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>
<p>Tadalafil</p>	<p>Tadalafil: AUC: ↑ 2-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.</p>	<p><u>Behandling af pulmonal arteriel hypertension</u>: Samtidig administration af Kaletra og sildenafil er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig administration</p>

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-gange På grund af Kaletras hæmning af CYP3A.	af Kaletra og tadalafil anbefales ikke. <u>Erektile dysfunktion:</u> Der må udvises særlig forsigtighed, når sildenafil eller tadalafil ordineres til patienter, som får Kaletra med øget overvågning af bivirkninger inklusive hypotension, synkope, synsændringer og forlænget erektion (se pkt. 4.4). Sildenafil-dosis bør i intet tilfælde overstige 25 mg i 48 timer, ved samtidig administration med Kaletra og tadalafil-dosis må ikke overstige 10 mg hver 72. time.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Anvendelse af vardenafil med Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Sekalealkaloider</i>		
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Kaletra og sekalealkaloider er kontraindiceret, da det kan føre til akut sekalealkaloider-toksicitet inklusive vasospasmer og iskæmi (se pkt. 4.3).
<i>Gastrointestinal motilitetsmiddel</i>		
Cisaprid	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Kaletra og cisaprid er kontraindiceret, da risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af dette lægemiddel kan øges (se pkt. 4.3).
<i>Direkte virkende antivirale midler, mod hepatitis C-virus</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg en gang dagligt)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-gange C _{max} : ↑ 1,87-gange C ₂₄ : ↑ 3,58-gange Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-gange C _{max} : ↑ 6,31-gange C ₂₄ : ↑ 20,70-gange (Kombination af mekanismer inklusive hæmning af CYP3A) Lopinavir: ↔	Samtidig administration af elbasvir/grazoprevir med Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B.	Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir og Kaletra anbefales ikke på grund af øget risiko for ALT-stigninger forbundet med øget eksponering for glecaprevir.

<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg en gang dagligt + 400 mg 2 gange dagligt)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-gange C_{max}: ↑ 2,04-gange C_{trough}: ↑ 2,36-gange</p> <p>(hæmning af CYP3A/effluks transportører)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Samtidig administration er kontraindiceret.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gang dagligt blev administreret med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir. Effekten af direkte virkende antivirale midler og lopinavir var sammenlignelig med det, som blev observeret ved administration af lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg en gang dagligt)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-gange C_{max}: ↑ 4,76-gange C_{trough}: ↑ 12,33-gange</p> <p>(hæmning af CYP3A/effluks transportører)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir</p>	<p>Serumkoncentrationen af sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B1/3. Det er dog kun øgningen i voxilaprevir eksponering som vurderes at være klinisk relevant.</p>	<p>Samtidig administration af Kaletra og sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir anbefales ikke.</p>
<i>HCV-proteasehæmmere</i>		
<p>Simeprevir 200 mg dagligt (ritonavir 100 mg 2 gange dagligt)</p>	<p>Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 gange C_{max}: ↑ 4,7 gange C_{min}: ↑ 14,4 gange</p>	<p>Samtidig administration af Kaletra og simeprevir anbefales ikke.</p>
<i>Naturlægemidler</i>		
<p>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af induktion af CYP3A af naturlægemidlet perikon.</p>	<p>Naturlægemidler, som indeholder perikon, må ikke kombineres med lopinavir og ritonavir. Påbegyndt behandling med perikon bør stoppes, og hvis det er mulig bør de virale-niveauer kontrolleres. Lopinavir-ritonavir-niveauerne kan stige ved stop af behandling med perikon. Det kan være nødvendigt med justering af Kaletra-dosis. Den inducerende effekt kan vare ved i mindst 2 uger efter ophør med behandling med perikon (se pkt. 4.3). Derfor kan behandling med Kaletra kan startes sikkert 2 uger efter ophør med at behandle med perikon.</p>

<i>Immunsuppressiva</i>		
Ciclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Koncentrationerne kan være øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Hyppigere overvågning af terapeutiske koncentrationer anbefales, indtil disse produkters plasmaniveauer er stabiliseret.
<i>Lipidsænkende midler</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Markant forøgede plasma-koncentrationer på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Da øgede koncentrationer af HMG-CoA-reduktase-hæmmere kan forårsage myopati, inklusive rhabdomyolyse, er kombinationen af disse stoffer med Kaletra kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Lipidmodificerende stoffer</i>		
Lomitapid	CYP3A4-hæmmere øger lomitapids eksponering - for stærke hæmmere øges eksponeringen cirka 27 gange. På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lomitapid at stige.	Samtidig brug af Kaletra med lomitapid er kontraindiceret (se produktresuméet for lomitapid) (se pkt.4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-gange C _{max} : ↑ 4,7-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kombinationen af Kaletra med atorvastatin anbefales ikke. Hvis anvendelse af atorvastatin vurderes at være strengt nødvendig, bør den lavest mulige dosis atorvastatin administreres med omhyggelig overvågning af sikkerheden (se pkt. 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg en gang dagligt	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-gange C _{max} : ↑ 5-gange Da rosuvastatin metaboliseres dårligt af CYP3A4, er der set en stigning i dets plasmakoncentrationer. Mekanismen bag denne interaktion kan skyldes hæmning af transportproteiner.	Der bør udvises forsigtighed og nedsat dosis bør overvejes, når Kaletra administreres sammen med rosuvastatin (se pkt. 4.4).
Fluvastatin eller pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Der forventes ingen klinisk relevant interaktion. Pravastatin metaboliseres ikke af CYP450. Fluvastatin metaboliseres delvist af CYP2C9.	Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktase-hæmmer er indiceret, anbefales fluvastatin eller pravastatin.
<i>Opioider</i>		
Buprenorfin, 16 mg en gang dagligt	Buprenorfin: ↔	Dosis justering er ikke nødvendig.
Methadon	Methadon: ↓	Overvågning af plasma-koncentrationerne af methadon anbefales.

<i>Orale kontræptiva</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol: ↓	I tilfælde af samtidig administration af Kaletra med kontræptiva, som indeholder ethinylestradiol (uanset kontræptiva-formuleringen, f.eks. peroral eller plaster), skal der anvendes supplerende svangerskabsforebyggende metoder.
<i>Midler til rygeophør</i>		
Bupropion	Bupropion og dets aktive metabolit, hydroxybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50% Denne virkning kan skyldes induktion af bupropion-metabolisme.	Hvis samtidig administration af Kaletra med bupropion vurderes at være uundgåelig, bør dette, på trods af den observerede induktion, gøres under nøje klinisk overvågning af bupropions effekt uden at overskride den anbefalede dosis.
<i>Thyroideahormoner</i>		
Levothyroxin	Der er rapporteret postmarketing tilfælde, som indikerer en mulig interaktion mellem levothyroxin og produkter, der indeholder ritonavir.	Thyroidea-stimulerende hormon (TSH) skal som minimum monitoreres hos patienter i behandling med levothyroxin den første måned efter start og/eller afslutning på lopinavir/ritonavir-behandling.
<i>Vasodilaterende midler:</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Lopinavir/ritonavirs plasmakoncentrationer kan falde på grund af bosentans induktion af CYP3A4. Bosentan: AUC: ↑ 5-gange C _{max} : ↑ 6-gange Initialt, bosentan C _{min} : ↑ omkring 48-gange. På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Kaletra og bosentan. Når Kaletra administreres samtidig med bosentan, bør effekten af hiv-behandlingen overvåges, og patienterne bør følges tæt og overvåges for bosentan-toksicitet, især i de første uger af den samtidige behandling.
Riociguat	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Samtidig administration af riociguat og Kaletra anbefales ikke (se pkt. 4.4 og se produktresuméet for riociguat).
<i>Andre lægemidler</i>		
På grundlag af kendte metaboliske profiler forventes der ikke klinisk signifikante interaktioner mellem Kaletra og dapson, trimethoprim/sulfamethoxazol, azithromycin eller fluconazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Når det besluttes at bruge antiretrovirale stoffer til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og dermed formindske risikoen for vertikal transmission af hiv til nyfødte, bør der som en generel regel tages hensyn til data fra dyrestudier og klinisk erfaring fra gravide kvinder med henblik på at karakterisere sikkerheden for fosteret.

Lopinavir/ritonavir er undersøgt i over 3000 gravide kvinder, hvoraf over 1000 i det første trimester.

Gennem postmarketing overvågning i det Antiretrovirale Graviditetsregister, etableret i januar 1989, er der ikke rapporteret om forøget risiko for fødselsdefekter ved eksponering for Kaletra blandt mere end 1000 kvinder, som blev eksponeret i første trimester. Prævalensen af fødselsdefekter efter eksponering for lopinavir i et vilkårligt trimester er sammenlignelig med den prævalens, som ses i den almindelige befolkning. Der blev ikke set noget mønster i fødselsdefekter, som kan tyde på en fælles ætiologi. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På grundlag af de nævnte data er der sandsynligvis ingen risiko for misdannelser hos mennesker. Hvis det er klinisk nødvendigt, kan lopinavir bruges til gravide.

Amning

Udskillelse af lopinavir i mælk er vist i studier af rottestudier. Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i human mælk. For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at kvinder, som lever med hiv, undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke, at Kaletra har effekt på fertiliteten. Der er ingen tilgængelige humane data vedrørende lopinavirs effekt på fertilitet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført studier af påvirkning af evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Patienterne bør informeres om, at der er rapporteret om kvalme ved behandling med Kaletra (se pkt 4.8).

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af Kaletra er blevet undersøgt hos over 2.600 patienter i kliniske afprøvninger fase II/IV. Over 700 fik en dosis på 800/200 mg (6 kapsler eller 4 tabletter) en gang dagligt. I nogle studier blev Kaletra anvendt i kombination med efavirenz og nevirapin sammen med nukleosid revers transkriptase hæmmere (NRTIs).

De almindeligste bivirkning relateret til Kaletra-behandling i de kliniske studier var diarré, kvalme, opkastning, hypertriglyceridæmi og hyperkolesterolæmi. Risikoen for diarre kan være større hos patienter, som får Kaletra en gang dagligt. Diarré, kvalme og opkastning kan forekomme i begyndelsen af behandlingen, mens hypertriglyceridæmi og hyperkolesterolæmi kan forekomme senere. Bivirkninger under behandlingen medførte, at 7% af personerne i fase II-IV-studierne afsluttede studiet for tidligt.

Det er vigtigt at bemærke, at tilfælde af pankreatitis er blevet rapporteret hos patienter, der fik Kaletra, deriblandt patienter der udviklede hypertriglyceridæmi. Derudover er der i sjældne tilfælde blevet rapporteret forlænget PR-interval under Kaletra behandling (se pkt. 4.4).

b. Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring postmarketing fra voksne og pædiatriske patienter:

Nedenstående hændelser er blevet identificeret som bivirkninger. Hyppighedskategorien inkluderer alle rapporterede tilfælde af moderat til svær grad uanset den individuelle kausalitetsvurdering. Bivirkningerne er opført efter organsystemet. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger i kliniske studier og postmarketing for voksne		
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektioner
	Almindelig	Nedre luftvejsinfektioner, hudinfektioner inklusive cellulit, follikulit og furunkler
Blod og lymfesystem	Almindelig	Anæmi, leukopeni, neutropeni, lymfadenopati
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed inklusive urticaria og angioødem
	Ikke almindelig	Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom
Det endokrine system	Ikke almindelig	Hypogonadisme
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Blodglucoseforstyrrelser inklusive diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, vægttab, nedsat appetit
	Ikke almindelig	Vægtstigning, øget appetit
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Angst
	Ikke almindelig	Abnorme drømme, nedsat libido
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine (inklusive migræne), neuropati (inklusive perifer neuropati), svimmelhed, søvnløshed
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack, kramper, dysgeusi, agusi, tremor
Øjne	Ikke almindelig	Svækket syn
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Tinnitus, vertigo
Hjerte	Ikke almindelig	Aterosklerose såsom myokardieinfarkt ¹ , atrioventrikulært blok, trikuspidalklapinsufficiens

Vaskulære sygdomme	Almindelig Ikke almindelig	Hypertension Dyb venetrombose
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig Almindelig Ikke almindelig	Diarre, kvalme Pankreatit ¹ , opkastning, gastroøsofageal reflukssygdom, gastroenterit og colitis, mavesmerter (øvre og nedre), abdominal distension, dyspepsi, hæmorider flatulens Gastrointestinal blødning inklusive gastrointestinal ulcus, duodenit, gastrit og rektalblødning, stomatit og mundsår, fækal inkontinens, obstipation, mundtørhed
Lever og galdeveje	Almindelig Ikke almindelig	Hepatit herunder stigning i AST, ALT og GGT Gulsot, hepatisk steatosis, hepatomegali, kolangit, hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	Almindelig Ikke almindelig Sjælden	Udslæt inklusive makulopapuløst udslæt, dermatit/udslæt inklusive eksem og seboreisk dermatit, nattesved, pruritus Alopeci, kapillarit, vaskulit Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig Ikke almindelig	Myalgi, muskuloskeletale smerter inklusive artralgi og rygsmerter, muskellidelser så som svaghed og spasmer Rabdomyolyse, osteonekrose
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig Ikke kendt	Nedsat kreatinin-clearance, nefrit, hæmaturi Nephrolithiasis
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Erekttil dysfunktion, menstruationsforstyrrelser - amenoré, menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed inklusive asteni

¹ Se pkt 4.4 : pankreatit og lipider

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret om Cushings syndrom hos patienter, som fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt fluticasonpropionat; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid (se punkt 4.4 og 4.5).

Der er rapporteret om øget kreatinphosphokinase (CPK), myalgi, myositis og sjældne tilfælde af rbdomyolyse med proteasehæmmere, særligt i kombination med nukleosid revers transkriptase hæmmere.

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt ved indledningen af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Der er også rapporteret autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis). Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med almindeligt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden af dette er ukendt (se punkt 4.4).

d. Pædiatriske patienter

Sikkerhedsprofilen hos børn på 2 år og ældre, svarer til den, der ses hos voksne (se tabellen i punkt b).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med en akut overdosis af Kaletra i mennesker.

De kliniske bivirkninger observeret i hunde inkluderer spytafsondring, emesis, og diarré/unormal afføring. Tegn på toksicitet i mus, rotter eller hunde inkluderede nedsat aktivitet, ataksia, emaciatio, dehydrering og tremor.

Der er ingen specifik modgift mod en overdosis af Kaletra. Behandling af overdosering med Kaletra bør bestå i generelle forholdsregler såsom overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand. Hvis påkrævet kan eliminering af ikke-absorberede aktivt stof opnås ved emesis eller maveskylning. Ligeledes kan administration af aktivt kul anvendes for at lette fjernelsen af ikke-absorberet aktivt stof. Da Kaletra er stærkt proteinbundet, vil dialyse ikke i væsentligt omfang kunne bidrage til udskillelse af stoffet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer, ATC-kode: J05AR10

Virkemåde

Lopinavir giver Kaletra dets antivirale effekt. Lopinavir hæmmer hiv-1- og hiv-2-proteasen. Hæmning af hiv-protease forhindrer spaltningen af *gag-pol* polyprotein, hvilket resulterer i dannelsen af umodne, ikke-infektiose virus.

Indvirkning på elektrokardiogram

QTcF-intervallet blev evalueret i et randomiseret, placebo og aktiv (moxifloxacin 400 mg en gang dagligt) kontrolleret overkrydsnings-studier hos 39 raske voksne, med 10 målinger over 12 timer på dag 3. De maksimale gennemsnitlige (95% øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF fra placebo var henholdsvis 3,6 (6,3) og 13,1(15,8) for 400/100 mg to gange dagligt og supraterapeutisk 800/200 mg to gange dagligt LPV/r. Den inducerede QRS-interval-forlængelse fra 6 ms til 9,5 ms med høj-dosis lopinavir/ritonavir (henholdsvis 800/200 mg to gange dagligt) medvirker til QT-forlængelse. Ved steady state resulterede de to regimer i eksponering på dag 3, som var tilnærmelsesvis 1,5 og 3-gange højere end dem, som blev set med den anbefalede LPV/r dosis en gang dagligt eller to gange dagligt. Ingen individer oplevede en stigning i QTcF på ≥ 60 msek fra baseline eller et QTcF-interval, som oversteg den potentielt kliniske relevante grænse på 500 msek.

På dag 3 blev også set beskeden forlængelse af PR-intervallet hos individer, som fik lopinavir/ritonavir i det samme studie. De gennemsnitlige ændringer i PR-interval fra baseline strækker sig fra 11,6 ms til 24,4 ms i et interval på 12 timer efter dosen. Det maksimale PR-interval var 286 msek og der blev ikke observeret nogen anden eller tredje grads hjerte-blokade (se pkt. 4.4).

Antiviral aktivitet in vitro

Lopinavirs antivirale effekt mod laboratorie og kliniske hiv-stammer *in vitro* er undersøgt i henholdsvis akut inficerede lymfoblast cellelinjer og perifere blod lymfocytter. Den gennemsnitlige IC₅₀ for lopinavir mod 5 forskellige hiv-1-laboriestammer var 19 nM i fravær af humant serum. Den gennemsnitlige IC₅₀ for lopinavir mod hiv-1_{IIIB} i MT4 celler var 17 nM og 102 nM ved henholdsvis fravær eller tilstedeværelse af 50 % humant serum. Den gennemsnitlige IC₅₀ for lopinavir mod flere kliniske hiv-1-isolater var 6.5 nM i fravær af humant serum.

Resistens

Bedømmelse af In-vitro resistens

Hiv-1-isolater med nedsat følsomhed overfor lopinavir er blevet udvalgt *in vitro*. Hiv-1 blev inkuberet *in vitro* med lopinavir alene og med lopinavir plus ritonavir i koncentrationer, der svarer til de forskellige plasmakoncentrationer, der ses under behandling med Kaletra. Genotypiske og fænotypiske analyser af udvalgte virus fra disse inkubationer indikerer at tilstedeværelsen af ritonavir, i de anvendte koncentrationer, ikke påvirker selektionen af lopinavir-resistente virus målbart. Alt i alt, antyder *in vitro* karakteriseringen af den fænotypiske krydsresistens mellem lopinavir og andre proteasehæmmere at nedsat følsomhed overfor lopinavir er tæt korreleret til en nedsat følsomhed overfor ritonavir og indinavir, mens der ikke er tæt korrelation med nedsat følsomhed overfor amprenavir, saquinavir og nelfinavir.

Analyse af resistens hos ARV-naive patienter

I kliniske studier, hvor der kun er analyseret et begrænset antal isolater, er resistens overfor lopinavir kun observeret hos naive patienter, som havde væsentlig proteasehæmmer resistens ved baseline. Se yderligere detaljer i beskrivelsen af de kliniske studier.

Analyse af resistens hos PI-erfarne patienter

Bedømmelse af resistens mod lopinavir hos patienter, hvor tidligere behandling med proteasehæmmere var mislykkedes, var karakteriseret ved analyse af isolater fra længderetningen fra 19 proteasehæmmer-erfarne forsøgspersoner i 2 fase II- og et fase III-studier, som enten oplevede ufuldstændig virologisk undertrykkelse eller viral rebound efter initial respons på Kaletra, og som udviste trinvis voksende in-vitro-resistens mellem baseline og rebound (defineret som tilsynkomst af nye mutationer eller 2-gange ændring i fænotype-følsomhed for lopinavir). Forøgelse af resistens var mest almindelig i forsøgspersoner, hvis baseline-isolater havde adskillige proteasehæmmer-associerede mutationer, men < 40-gange formindsket følsomhed for lopinavir ved baseline. Mutation V82A, I54V og M46I forekom med største hyppighed. Mutation L33F, I50V og V32I kombineret med I47V/A blev også observeret. De 19 isolater demonstrerede en 4.3-gange stigning i IC₅₀ sammenlignet med baseline-isolater (fra 6.2- til 43-gange, sammenlignet med vild-type virus).

Genotypiske korrelationer for nedsat fænotypisk følsomhed overfor lopinavir i virus udvalgt ved brug af andre proteasehæmmere. Lopinavirs antivirale effekt *in vitro* blev undersøgt mod 112 kliniske

isolater udtaget fra patienter, hvor behandling med en eller flere proteasehæmmere havde været uden effekt. I denne gruppe var følgende mutationer i hiv-protease forbundet med nedsat følsomhed overfor lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Middeltallet for EC₅₀ for lopinavir mod isolater med 0- 3, 4-5, 6-7 og 8-10 mutationer i de aminosyre codons, der er beskrevet ovenfor, var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 gange højere end EC₅₀ mod vildtype hiv. De 16 virus, der udviste > 20 gange forskel i følsomhed havde alle mutationer ved codon 10, 54, 63 og 82 og/eller 84. Desuden havde de et middeltal på 3 mutationer i aminosyre codon 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillæg til mutationerne beskrevet ovenfor er mutation V32I og I47A blevet observeret i rebound-isolater med nedsat lopinavir-følsomhed hos proteasehæmmer-erfarne-patienter, som fik Kaletra-behandling, og mutation I47A og L76V er blevet observeret i rebound-isolater med nedsat lopinavir-følsomhed hos proteasehæmmer-erfarne-patienter, som fik Kaletra-behandling

Konklusioner vedrørende betydningen af særlige mutationer eller mutationsmønstre, kan blive ændret ved fremkomst af yderligere data, og det anbefales altid at rådføre sig med gældende fortolkningssystemer til analyse af resistenstestresultater.

Antiviral aktivitet af Kaletra hos patienter, hvor behandling med proteasehæmmere ikke virker

Den kliniske relevans af nedsat følsomhed for lopinavir *in vitro* er blevet undersøgt ved at bestemme det virologiske respons for Kaletra terapi, med hensyn til basal viral genotype og fænotype ved *baseline*, hos 56 patienter, der tidligere var blevet behandlet med proteasehæmmere uden effekt. EC₅₀ af lopinavir mod de 56 virale isolater ved *baseline* var fra 0,6 til 96 gange højere end EC₅₀ mod vildtype hiv. Efter 48 ugers behandling med Kaletra, efavirenz og nukleosid revers transkriptasehæmmere, blev plasma hiv-RNA ≤ 400 kopier/ml observeret hos 93 % (25/27), 73% (11/15), og 25 % (2/8) af patienterne med en følsomhed ved *baseline*, der var henholdsvis < 10 gange, 10-40 gange, og > 40 gange nedsat overfor lopinavir. Desuden blev et virologisk respons observeret hos 91 % (21/23), 71 % (15/21), og 33 % (2/6) patienter med henholdsvis 0-5, 6-7 og 8-10 mutationer af de mutationer i hiv-protease, der er nævnt ovenfor, som relaterer til nedsat følsomhed til lopinavir *in vitro*. Da disse patienter ikke tidligere har været udsat for hverken Kaletra eller efavirenz, kan en del af dette respons skyldes efavirenz' antivirale aktivitet, især hos patienter der er inficeret med virus med udtalt lopinavir-resistens. Studiet havde ingen kontrolgruppe af patienter, der ikke fik Kaletra.

Krydsresistens

Aktivitet af andre proteasehæmmere for isolater, som udviklede voksende resistens mod lopinavir efter behandling med Kaletra hos proteasehæmmer-erfarne-patienter: Tilstedeværelse af krydsresistens mod andre proteasehæmmere blev analyseret i 18 rebound-isolater, som havde vist udvikling af resistens mod lopinavir under 3 fase II- og et fase III- studier med Kaletra i proteasehæmmer-erfarne-patienter. Den gennemsnitlige sammenlægning af IC₅₀ for lopinavir for disse 18 isolater ved *baseline* og rebound var henholdsvis 6.9- og 63-gange sammenlignet med vildtype-virus. I almindelighed enten beholdt (hvis krydsresistente ved *baseline*) eller udviklede isolater, der var rebound, signifikant krydsresistens mod indinavir, saquinavir eller atazanavir. Der blev set beskedent fald i amprenavir-aktivitet med en gennemsnitlig stigning af IC₅₀ fra 3.7 – til 8-gange i henholdsvis *baseline*- og rebound-isolater. Isolaterne bibeholdt følsomhed for tipranavir med en gennemsnitlig stigning af IC₅₀ i henholdsvis *baseline*- og rebound-isolater på 1.9- og 1.8 gange, sammenlignet med vild-type virus. Se produktresuméet for Aptivus for yderligere information om anvendelsen af tipranavir, inklusiv genotype forudsigtelse af respons, i behandling af lopinavir-resistent hiv-1-infektion.

Kliniske resultater

Kaletras virkning (i kombination med andre antiretrovirale stoffer) på biologiske markører (plasma-hiv-RNA-niveauer og CD4+ T-celletælling) er blevet vurderet i kontrollerede studier med Kaletra af 48 uger til 360 ugers varighed.

Patienter uden forudgående antiretroviral behandling

Studie M98-863 var en randomiseret, dobbeltblind afprøvning af Kaletra (400/100 mg to gange dagligt) hos 653 antiretroviral-naive patienter sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre gange dagligt), og alle patienter fik samtidig stavudin og lamivudin. Gennemsnitlig baseline CD4+ T-celletal var 259 celler/mm³ (interval: 2 til 949 celler/mm³) og gennemsnitlig baseline plasma hiv-1-RNA var 4,9 log₁₀ kopier/ml (interval: 2,6 til 6,8 log₁₀ kopier/ml).

Tabel 1

Resultater ved uge 48: Studie M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
hiv-RNA < 400 kopier/ml*	75%	63%
hiv-RNA < 50 kopier/ml*†	67%	52%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	207	195

* intent-to-treat-analyse, hvor patienter med manglende værdier anses for at have virologisk svigt † p<0,001

113 nelfinavir-behandlede patienter og 74 lopinavir/ritonavir-behandlede patienter havde under behandling hiv-RNA over 400 kopier/ml fra uge 24 til og med uge 96. Af disse kunne isolater fra 96 nelfinavir-behandlede forsøgspersoner og 51 lopinavir/ritonavir-behandlede forsøgspersoner undersøges ved amplifikering. Resistens mod nelfinavir, defineret som tilstedeværelse af D30N eller L90M-mutation i protease, blev observeret hos 41/96 (43%) patienter. Resistens overfor lopinavir, defineret som tilstedeværelse af enhver primær eller mutation i det aktive site i protease (se ovenfor), blev observeret hos 0/51 (0%) patienter. Mangel på resistens mod lopinavir blev bekræftet med fænotype-analyse.

Studie M05-730 var et randomiseret, åbent, multicenter studie, som sammenlignede behandling med Kaletra 800/200 mg en gang dagligt plus tenofovir DF og emtricitabin mod Kaletra 400/100 mg to gange dagligt plus tenofovir DF og emtricitabin hos 664 antiretroviral-behandlingsnaive patienter. Når man tager den farmakokinetiske interaktion mellem Kaletra og tenofovir i betragtning (se pkt. 4.5), er resultaterne af dette studie måske ikke direkte ekstrapolerbare, når andre basis-regimer bruges med Kaletra. Patienterne blev randomiseret i en 1:1 fordeling til at få enten Kaletra 800/200 mg en gang dagligt (n = 333) eller Kaletra 400/100 mg to gange dagligt (n = 331). Yderligere stratificering inden for hver gruppe var 1:1 (tablet mod blød kapsel). Patienterne fik enten tablet- eller den bløde kapselformulering i 8 uger, hvorefter alle patienterne i den resterende del af studiet fik tabletformuleringen en eller to gange dagligt. Patienterne fik emtricitabin 200 mg en gang dagligt og tenofovir DF 300 mg en gang dagligt (ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil). Protokoldefineret non-inferioritet af dosering en gang dagligt sammenlignet med dosering to gange dagligt blev påvist, hvis den nedre grænse af 95% konfidensintervallet for forskellen i forholdet af forsøgspersoner, som responderede (en gang dagligt minus to gange dagligt) udelukkede -12% ved uge 48. Gennemsnitsalderen for de inkluderede patienter var 39 år (interval: 19 til 71); 75% var kaukasere, og 78% var mænd. Gennemsnitsbaseline CD4+-celletal var 216 celler/mm³ (interval: 20 til 775 celler/mm³) og gennemsnitsbaseline plasma-hiv-1-RNA var 5,0 log₁₀ kopier/ml (interval: 1,7 til 7,0 log₁₀ kopier/ml).

Tabel 2

<u>Virologisk respons for forsøgspersoner ved uge 48 og uge 96</u>						
	<u>Uge 48</u>			<u>Uge 96</u>		
	<u>QD</u>	<u>BID</u>	<u>Forskel</u> <u>[95% CI]</u>	<u>QD</u>	<u>BID</u>	<u>Forskel</u> <u>[95% CI]</u>
<u>NC= Fejl</u>	<u>257/333</u> <u>(77,2%)</u>	<u>251/331</u> <u>(75,8%)</u>	<u>1,3 %</u> <u>[-5,1-7,8]</u>	<u>216/333</u> <u>(64%)</u>	<u>229/331</u> <u>(69,2%)</u>	<u>-4,3%</u> <u>[-11,5-2,8]</u>
<u>Observerede data</u>	<u>257/295</u> <u>(87,1%)</u>	<u>250/280</u> <u>(89,3%)</u>	<u>-2,2%</u> <u>[-7,4-3,1]</u>	<u>216/247</u> <u>(87,4%)</u>	<u>229/248</u> <u>(92,3%)</u>	<u>-4,9%</u> <u>[10,2-0,4]</u>
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	186	198		238	254	

Genotype resistenstestresultater var tilgængelige til og med uge 96, fra 25 patienter i QD-gruppen og 26 patienter i BID-gruppen, som havde ufuldstændigt virologisk response. I QD-gruppen, viste ingen af patienterne lopinavir-resistens, og i BID-gruppen, viste 1 patient, som havde signifikant proteasehæmmer-resistens ved baseline, yderligere lopinavir-resistens i studiet.

Et længerevarende virologisk respons er ligeledes observeret i et mindre fase II studie (M97-720) efter 360 ugers behandling med Kaletra (i kombination med nukleosid/nukleotid revers transkriptasehæmmere). 100 patienter blev oprindeligt behandlet med Kaletra i studiet (inklusive 51 patienter, der fik 400/100 mg to gange dagligt og 49 patienter på enten 200/100 mg to gange dagligt eller 400/200 to gange dagligt). Alle patienter på dosen 400/100 mg to gange dagligt skiftede til åbent studie af Kaletra mellem uge 48 og uge 72. 39 patienter (39%) afbrød studiet, inklusive 16 (16%) som afbrød på grund af bivirkninger, en af dem var associeret med et dødsfald. 61 patienter fuldførte studiet (35 patienter fik den anbefalede dosis på 400/100 mg to gange dagligt gennem hele studiet).

Tabel 3

Resultater ved uge 360: Studie M97-720	
	Kaletra (N=100)
hiv-RNA < 400 kopier/ml	61%
hiv-RNA < 50 kopier/ml	59%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	501

Gennem 360 ugers behandling blev der udført en succesfuld genotype-analyse af virale isolater hos 19 ud af 28 patienter med bekræftet hiv-RNA over 400 kopier/ml og ingen primære eller aktive site-mutationer i protease (aminosyrer i positionerne 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eller proteasehæmmer-fenotyperesistens blev vist.

Antiretroviral-erfarne patienter

M06-802 var et randomiseret åbent studie, der sammenlignede sikkerhed, tolerabilitet og antiviral aktivitet af dosering en gang dagligt og dosering to gange dagligt af lopinavir/ritonavir-tabletter hos 599 forsøgspersoner med målbar viral belastning, mens de fik deres nuværende antivirale behandling. Patienterne havde ikke tidligere været i behandling med lopinavir/ritonavir. De blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gang dagligt (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt (n = 299). Patienterne fik mindst to nukleosid/nukleotid-revers-transkriptasehæmmere udvalgt af investigator. Den undersøgte population var moderat PI-erfarne med mere end halvdelen af patienterne, som aldrig tidligere havde fået PI og omkring 80% af patienterne, som havde en viral stamme med mindre end 3 PI-mutationer. Gennemsnitsalderen for de undersøgte patienter var 41 år (interval: 21 til 73); 51% var kaukasiske og 66% var mænd. Gennemsnitsbaseline for CD4+ celletæling var 254 celler/mm³ (interval: 4 til 952 celler/mm³) og gennemsnitsbaseline for plasma hiv-1-RNA var 4,3 log₁₀ kopier/ml (interval: 1,7 til 6,6 log₁₀ kopier/ml). Omkring 85% af patienterne havde en virusmængde på <100.000 kopier/ml.

Tabel 4

Forsøgspersonernes virologisk respons ved uge 48 studie 802			
	En gang dagligt	To gange dagligt	Forskel [95% CI]
NC= Fejl	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Observerede data	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletæling (celler/mm ³) fra baseline	135	122	

Genotype resistenstestresultater var tilgængelige til og med uge 48, fra 75 patienter i QD-gruppen og 75 patienter i BID-gruppen, som havde ufuldstændigt virologisk response. I QD-gruppen, viste 6/75 (8%) patienter nye primære proteasehæmmer mutationer (codon 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), ligesom 12/77 (16%) patienter i BID-gruppen.

Pædiatrisk anvendelse

M98-940 var et åbent studie af en flydende formulering af Kaletra med 100 pædiatriske patienter, der enten var antiretroviralt behandlingsnaive (44 %) eller med forudgående behandling med antiretrovirale midler (56 %). Ingen af patienterne var tidligere blevet behandlet med non-nukleosid revers transkriptasehæmmere. Patienterne blev randomiseret til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Behandlingsnaive patienter fik også nukleosid revers transkriptasehæmmere. Patienter med forudgående behandling fik nevirapin plus op til to nukleosid revers transkriptasehæmmere. Sikkerhed, effekt, og farmakokinetiske profiler af de to forskellige doser blev bestemt i hver patient efter 3 ugers behandling. Derefter fortsatte alle patienter med 300/75 mg per m². Patienterne havde en gennemsnitsalder på 5 år (interval 6 måneder til 12 år) og færre end 14 % var under 2 år og 6 patienter var et år eller derunder. Gennemsnitlig baseline CD4+ T-celletal var 838 celler/mm³ og gennemsnitlig baseline plasma hiv-1-RNA var 4,7 log₁₀ kopier/ml.

Tabel 5

Resultater ved uge 48: Studie M98-940		
	Antiretroviral naive (N=44)	Antiretroviral erfarne (N=56)
hiv-RNA < 400 kopier/ml	84%	75%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletælling(celler/mm ³) fra baseline	404	284

KONCERT/PENTA18 er et prospektivt, randomiseret, åbent, multicenter studie, som evaluerede farmakokinetisk profil, virkning og sikkerhed af vægtbaseret dosering af lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter to gange dagligt *versus* en gang dagligt som en del af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) hos virologisk supprimerede hiv-1-inficerede børn (n=173). Børnene kunne inkluderes, når de var <18 år, vejede ≥ 15 kg, fik cART, der omfattede lopinavir/ritonavir, havde hiv-1-ribonukleinsyre (RNA) < 50 kopier/ml i mindst 24 uger og var i stand til at synke tabletter. Ved uge 48 var virkning og sikkerhed af dosering to gange dagligt (n=87) hos den pædiatriske population, som fik lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter, sammenlignelig med resultater for virkning og sikkerhed i tidligere studier af lopinavir/ritonavir hos voksen og børn, doseret to gange dagligt. I løbet af 48 ugers behandling var andelen af patienter med bekræftet viral rebound > 50 kopier/ml, højere hos de pædiatriske patienter, som fik lopinavir/ritonavir tabletter én gang dagligt (12%), end hos de patienter, som fik dosering to gange dagligt (8 %, p = 0,19), hovedsagligt på grund af lavere kompliance i en-gang-dagligt gruppen. Disse effekt-data, som favoriserer dosering to gange dagligt, understøttes af forskelle i farmakokinetiske parametre, der er signifikant bedre for to-gange-dagligt regimet (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af lopinavir administreret sammen med ritonavir er blevet vurderet i raske, voksne frivillige og i hiv-smittede patienter. Der var ingen betydelige forskelle mellem de to grupper. Lopinavir er grundlæggende fuldstændigt metaboliseret af CYP3A. Ritonavir hæmmer metabolismen af lopinavir og øger derved plasmaniveauet af lopinavir. I forskellige afprøvninger af hiv-smittede patienter ses det, at Kaletra 400/100 mg to gange dagligt forårsager gennemsnitlige steady-state lopinavir plasmakoncentrationer, der er 15 til 20 gange højere end ritonavir. Plasmaniveauerne af ritonavir er mindre end 7 % af hvad, der opnås efter en ritonavir dosis på 600 mg to gange dagligt. Antiviral EC₅₀ af lopinavir *in vitro* er cirka 10 gange lavere sammenlignet med ritonavir. Deraf udledes at Kaletras antivirale effekt skyldes lopinavir.

Absorption

Flergangsdosering med 400/100 mg Kaletra to gange dagligt i 2 uger og uden begrænsning af fødeindtagelse forårsager en gennemsnitlig \pm SD lopinavir maksimal plasmakoncentration (C_{max}) på 12,3 \pm 45,4 μ g/ml, der fremkommer cirka 4 timer efter administration. Den gennemsnitlige laveste steady-state koncentration før morgen dosis var 8,1 \pm 5,7 μ g/ml. Lopinavir AUC over et 12 timers doseringsinterval var i gennemsnit 113,2 \pm 60,5 μ g•h/ml. Den absolutte biotilgængelighed af lopinavir formuleret med ritonavir er ikke blevet bestemt.

Fødeindtagelse og virkning på oral absorption

Administration af en enkelt 400/100 mg dosis af Kaletra tabletter og et måltid med højt fedtindhold (872 kcal, 56 % fra fedt) medførte ingen signifikante ændringer i C_{max} og AUC_{inf} sammenlignet med fastende betingelser. Derfor kan Kaletra tabletter tages med eller uden mad. Kaletra tabletter har vist mindre farmakokinetisk variabilitet under alle former for måltider sammenlignet med Kaletra bløde kapsler.

Fordeling

Ved steady-state er lopinavir cirka 98-99 % bundet til serumproteiner. Lopinavir bindes både til alfa-1-syre glucoprotein (AAG) og albumin, men har større affinitet overfor AAG. Ved steady-state forbliver lopinavir proteinbinding konstant, ved en række observerede koncentrationer, efter 400/100 mg Kaletra to gange dagligt, og den er sammenlignelig mellem raske frivillige og hiv-positive patienter.

Biotransformation

In vitro studier med humant hepatiske mikrosomer indikerer at lopinavir fortrinsvis metaboliseres oxidativt. Lopinavir er i høj grad metaboliseret af det hepatiske cytokrom-P450 system, næsten udelukkende af isoenzym CYP3A. Ritonavir er en potent CYP3A-hæmmer, hvilket hæmmer metabolismen af lopinavir og derved øger plasma niveauer af lopinavir. En afprøvning i mennesker med ¹⁴C-lopinavir har vist at 89 % af plasmaradioaktiviteten efter en enkelt 400/100 mg Kaletra dosis skyldes den aktive modersubstans. Der er identificeret mindst 13 lopinavir metabolitter i mennesket. 4-oxo- og 4-hydroxymetabolit epimere par er de primære metabolitter med antiviral effekt, men de udgør kun en lille del af den samlede plasmaradioaktivitet. Det er vist, at ritonavir inducerer metaboliske enzymer, som forårsager induktion af dens egen metabolisme, og sandsynligvis induktion af lopinavir metabolisme. Lopinavir koncentrationer før dosering falder med tiden under flergangsdosering indtil et stabilt punkt nås efter cirka 10 dage til 2 ugers behandling.

Elimination

Efter en dosis 400/100 mg ¹⁴C-lopinavir/ritonavir kan cirka 10,4 ± 2,3 % og 82,6 ± 2,5 % af den indgivne dosis genfindes henholdsvis i urin og fæces. Uændret lopinavir udgjorde cirka 2,2 % og 19,8 % af den indgivne dosis i henholdsvis urin og fæces. Efter flergangsdosering bliver mindre end 3 % af lopinavir dosis udskilt uændret i urinen. Lopinavirs effektive halveringstid (fra maksimum til minimum) over et doseringsinterval på 12 timer er i gennemsnit 5-6 timer, og lopinavirs tilsyneladende orale clearance (CL/F) er 6 til 7 l/t.

Dosering en gang dagligt: Farmakokinetik for Kaletra en-gang-dagligt er evalueret i hiv-inficerede forsøgspersoner, som var naive over for antiretroviral behandling. Kaletra 800/200 mg blev administreret i kombination med emtricitabin 200 mg og tenofovir DF 300 mg, som en del af et en-gang-dagligt-regime. Multiple doser af 800/200 mg Kaletra en gang dagligt i 2 uger uden måltidsrestriktion (n=16) gav en gennemsnitlig ± SD lopinavir peak-plasmakoncentration (C_{max}) på 14,8 ± 3,5 µg/ml, som forekom cirka 6 timer efter administration. Den gennemsnitlige steady-state through-koncentration forud for morgendosen var 5,5 ± 5,4 µg/ml. Den gennemsnitlige lopinavir-AUC over et 24-timers doseringsinterval var 206,5 ± 89,7 µg·t/ml.

Sammenlignet med to gange dagligt regimet er dosering en gang dagligt forbundet med en reduktion i $C_{min}/C_{through}$ -værdierne på tilnærmelsesvis 50%.

Særlige befolkningsgrupper

Pædiatriske patienter

Der er en begrænset mængde farmakokinetiske data fra børn under 2 år. Farmakokinetiske parametre af Kaletra 300/75 mg/m² to gange dagligt og 230/57,5 mg/m² to gange dagligt er blevet undersøgt på i alt 53 pædiatriske patienter i alderen fra 6 måneder til 12 år. Lopinavir gennemsnitlig steady-state AUC, C_{max} og C_{min} var henholdsvis 72,6 ± 31,1 µg·h/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml og 3,4 ± 2,1 µg/ml efter Kaletra 230/57,5 mg/m² to gange dagligt uden nevirapin (n=12) og var henholdsvis 85,8 ± 36,9 µg·h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml og 3,6 ± 3,5 µg/ml efter 300/75 mg/m² to gange dagligt med nevirapin (n=12). Behandling med 230/57,5 mg/m² to gange dagligt uden nevirapin og 300/75 mg/m² to gange dagligt med nevirapin gav lopinavir plasmakoncentrationer, der var sammenlignelige med de plasmakoncentrationer, der blev påvist i voksne efter indtagelse af 400/100 mg to gange dagligt uden nevirapin.

Køn, race og alder

Farmakokinetiske parametre af Kaletra er ikke blevet undersøgt hos ældre mennesker. Der er ikke fundet nogle farmakokinetiske forskelle relateret til køn i voksne patienter. Der er ikke identificeret farmakokinetiske forskelle relateret til race.

Graviditet og efter fødsel

I et åbent farmakokinetisk studie, fik 12 hiv-inficerede gravide kvinder, som var under 20. gestationsuge og i antiretroviral kombinationsbehandling, lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (to 200/50 mg tabletter) to gange dagligt frem til gestationsalder på 30 uger. Ved gestationsalder på 30 uger, blev dosis øget til 500/125 mg (to 200/50 mg tabletter plus en 100/25 mg tablet) to gange dagligt indtil 2 uger efter, at forsøgspersonerne havde født. Lopinavirs plasmakoncentrationer blev målt over fire 12-timers perioder i det andet trimester (gestationsuge 20-24), tredje trimester inden dosisøgning (gestationsuge 30), tredje trimester efter dosisøgning (gestationsuge 32) og 8 uger efter fødslen. Forhøjelse af dosis gav ikke en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af lopinavir.

I et andet åbent farmakokinetisk studie, fik 19 hiv-inficerede gravide kvinder lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt som en del af en antiretroviral kombinationsbehandling under graviditeten fra før graviditetens begyndelse. Til farmakokinetisk analyse af total og ubundet lopinavir plasmakoncentration, blev en række blodprøver indsamlet før dosering og med intervaller i løbet af 12 timer i 2. og 3. trimester, ved fødslen, og 4–6 uger efter fødslen (hos kvinder som fortsatte behandlingen efter fødslen).

I tabel 6 ses farmakokinetiske data fra hiv-1 inficerede gravide kvinder, som fik lopinavir/ritonavir tabletter 400/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Tabel 6

Gennemsnitlig (% CV) steady-state farmakokinetiske parametre for lopinavir i hiv-inficerede gravide kvinder			
Farmakokinetiske parametre	2. trimester n = 17*	3. trimester n = 23	Efter fødslen n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•time/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 _{før dosis} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C _{max}			
** n = 16 for C _{før dosis}			

Nyreinsufficiens

Farmakokinetiske parametre af Kaletra er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens, men da renal clearance af lopinavir er ubetydelig, forventes ingen nedgang af kroppens samlede clearance hos patienter med nyreinsufficiens.

Leverinsufficiens

Steady state farmakokinetiske parametre for lopinavir hos hiv-inficerede patienter med mild til moderet svækket leverfunktion blev sammenlignet med de hiv-inficerede patienter med normal leverfunktion i et multidosis studie med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt. En begrænset stigning i total lopinavir koncentrationer på omkring 30 %, som ikke forventes at have klinisk relevans, blev observeret (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsstudier med gentagen administration i gnavere og hunde har påvist de vigtigste målorganer som værende lever, nyre, thyreoidea, milten og cirkulerende røde blodceller. Leverforandringer indikerede cellulær svulmen med fokal degeneration. Mens den eksponering, der gav disse forandringer var sammenlignelige med eller under den kliniske eksponering i mennesker, var doseringen i dyr over 6 gange den anbefalede kliniske dosering. Let renal tubular degenerering blev udelukkende observeret i mus, der blev eksponeret til mindst to gange den anbefalede humane eksponering, nyrene var upåvirkede i rotter og hunde. Nedsat serum thyroxin forårsagede en stigning i

frigivelse af TSH med efterfølgende follikulær celle hypertrofi i skjoldbruskkirtlerne hos rotter. Disse forandringer var reversible efter ophør med indtagelse af medikamentet og blev ikke observeret hos mus og hunde. Coombs-negative anisocytose og poikilocytose var observeret hos rotter, men ikke i mus eller hunde. Forstørret milt med histiocytose blev set hos rotter men ikke i de andre dyrearter. Serum kolesterol var forhøjet i gnavere, men ikke i hunde, mens triglycerider udelukkende var forhøjet i mus.

I *In vitro* studier blev klonede humane kardiale kalium kanaler (HERG) inhiberet 30 % af de højeste testede koncentrationer af lopinavir/ritonavir, svarende til en lopinavir eksponering på 7 gange det totale og 15 gange det frie peak plasma niveau, som opnås i mennesker ved de maksimalt anbefalede doser. Der blev derimod ved lignende koncentrationer ikke demonstreret nogen repolariserings forsinkelse på kanin hjerte Purkinje fibre. Lavere koncentrationer af lopinavir/ritonavir gav ikke nogen signifikant kalium (HERG) strøm blokade. Vævsdistributions studier udført på rotter viste ikke nogen signifikant kardialtension af den aktive substans; 72-timers AUC i hjertet var ca. 50 % af den målte plasma AUC. Man kan derfor med rimelighed forvente, lopinavir niveauet i hjertet ikke vil være signifikant højere end plasmaniveauet.

Tydelige U-bølger på elektrokardiogrammet er blevet observeret i hunde i forbindelse med forlænget PR-interval og bradycardia. Disse effekter antages at skyldes elektrolytforstyrrelse.

Den kliniske relevans af disse prekliniske data er ukendt, men det kan ikke udelukkes at dette lægemiddel har potentielle kardiale virkninger (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Embryoføtotoksicitet (spontan abort, nedsat føtal levedygtighed, nedsat føtal kropsvægt, øget frekvens af skeletforandringer) og postnatal udviklingstoksicitet (nedsat overlevelse af afkom) var observeret i rotter ved maternelt toksiske doser. Den systematiske eksponering til lopinavir/ritonavir ved de maternelt og udviklingsmæssigt toksiske doser er lavere end den anbefalede terapeutiske eksponering hos mennesker.

Langtids karcinogenicitetsstudier af lopinavir/ritonavir i mus viste en ikke genotoksisk, mitogen induktion af levertumorer, som generelt menes at have lille relevans for mennesker.

Karcinogenicitetsstudier i rotter viste ingen fund af tumorer. Lopinavir/ritonavir var ikke mutagent eller klastogent i flere *in vitro* og *in vivo* tests, inklusive Ames bakterielle tilbagemutationsmåling, muselymfomtest, musmikronukleustest og måling af kromosomændringer i humane lymfocytter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletten indeholder:

Copovidon
Sorbitanlaurat
Silica, kolloid vandfri
Natriumstearylfumarat

Filmovertræk:

Hypromellose
Titandioxid
Macrogoler type 400 (polyethylen glycol 400)
Hydroxypropylcellulose
Talcum
Silica, kolloid vandfri
Macrogoler type 3350 (polyethylenglycol 3350)
Rød jernoxid E172
Polysorbat 80

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Beholder: 4 år.

Blisterpakning: 3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

High-density polyethylen (HDPE) beholdere lukket med propylen-låg. Hver beholder indeholder 120 tabletter.

Der er 2 pakningstørrelser tilgængelige:

- 1 beholder med 120 tabletter
- Multipakning, som indeholder 360 (3 beholdere á 120) filmovertrukne tabletter

Blisterpakninger - Polyvinylchlorid (PVC)-blister med fluoropolymer-folie bagside

To pakningsstørrelser er tilgængelige:

- Karton, som indeholder 120 filmovertrukne tabletter
- Multipakning som indeholder 120 (3 beholdere á 40) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/01/172/004

EU/1/01/172/005

EU/1/01/172/007

EU/1/01/172/008

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 20. marts 2001

Dato for seneste fornyelse: 20. marts 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Nærmere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på webstedet for Det Europæiske Lægemiddelagentur <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg lopinavir formuleret sammen med 25 mg ritonavir, der virker som en farmakokinetisk forstærker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

Lyserøde med præget "AC" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kaletra er indiceret til behandling af humant immundefektvirus (hiv)-1-smittede voksne, unge og børn over 2 år i kombination med andre antiretrovirale stoffer.

Valget af Kaletra til behandling af hiv-1-patienter, der allerede er blevet behandlet med proteasehæmmere, skal baseres på test af individuel viral resistens og patientens anamnese (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Kaletra bør ordineres af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektioner.

Kaletra tabletter skal synkes hele, ikke tygges, deles eller knuses.

Dosering

Voksne og unge

Den anbefalede standarddosering af Kaletra-tabletter er 400/100 mg (to 200/50 mg) tabletter to gange dagligt taget med eller uden føde. Til voksne patienter kan Kaletra-tabletter i tilfælde, hvor dosering en gang dagligt vurderes at være nødvendigt i behandlingen af patienten, administreres en gang dagligt som 800/200 mg (fire 200/50 mg tabletter) med eller uden føde. Brug af dosering en gang dagligt bør forbeholdes de voksne patienter, som kun har meget få proteasehæmmer(PI)-associerede mutationer (f.eks. færre end 3 PI-mutationer i tråd med resultaterne fra et klinisk studie, se pkt. 5.1 for den fulde beskrivelse af patientpopulationen) og tage hensyn til risikoen for mindre holdbarhed af den virologiske suppression (se pkt. 5.1) og en højere risiko for diarre (se pkt. 4.8) sammenlignet med den anbefalede standarddosering to gange dagligt. Der findes en oral opløsning til patienter, der har svært ved at sluge tabletter. Se produktresuméet for Kaletra oral opløsning for doseringsvejledning.

Pædiatrisk population (2 år og ældre)

Dosis til voksne af Kaletra tabletter (400/100 mg to gange dagligt) kan anvendes til børn på 40 kg eller derover eller med en legemsverflade (BSA)* større end 1,4 m². Til børn som vejer mindre end 40 kg eller med en legemsverflade (BSA) mellem 0,5 og 1,4 m², og som er i stand til at synke tabletter, se tabeller med doseringsvejledning nedenfor. Til børn, som ikke er i stand til at synke tabletter, se

produktresuméet for Kaletra oral opløsning. Baseret på de data, der er tilgængelige på nuværende tidspunkt, bør Kaletra ikke administreres en gang dagligt til pædiatriske patienter (se pkt. 5.1).

Spædbørn og små børns evne til at synke hele tabletter skal vurderes, inden ordination af Kaletra 100/25 mg tabletter. Hvis et barn ikke med sikkerhed er i stand til at synke en Kaletra tablet, skal formuleringen Kaletra-oral-opløsning ordineres.

Følgende tabel indeholder doseringsvejledninger for Kaletra 100 mg/25 mg baseret på legemsvægt og BSA.

Pædiatrisk Doseringsvejledning uden samtidig efavirenz eller nevirapin		
Vægt (kg)	Legemsoverflade (m ²)	Anbefalet antal 100/25 mg tabletter 2 gange dagligt
15 til 25	≥ 0,5 til < 0,9	2 tabletter (200/50 mg)
> 25 til 35	≥ 0,9 til < 1,4	3 tabletter (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletter (400/100 mg)

* anbefalinger af dosis baseret på vægt er baseret på begrænset dokumentation.

Hvis det mere bekvemt for patienterne, kan Kaletra 200/50 mg tabletter også overvejes alene eller i kombination med Kaletra 100/25 mg tabletter for at opnå den anbefalede dosis.

* Legemsoverflade (BSA) kan udregnes ved hjælp af følgende ligning:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Højde (cm) \times Vægt (kg) / 3600)}$$

Børn under 2 år

Sikkerhed og effekt af Kaletra hos børn under 2 år er endnu ikke fastlagt. Nuværende forhåndenværende data er beskrevet i punkt 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapin

Følgende tabel indeholder doseringsvejledning for Kaletra 100/25 mg tabletter baseret på BSA, når det anvendes til børn i kombination med efavirenz eller nevirapin.

Pædiatrisk doseringsvejledning med samtidig efavirenz eller nevirapin	
Legemsoverflade (m ²)	Anbefalet antal 100/25 mg tabletter 2 gange dagligt
≥ 0,5 til < 0,8	2 tabletter (200/50 mg)
≥ 0,8 til < 1,2	3 tabletter (300/75 mg)
≥ 1,2 til ≥ 1,4	4 tabletter (400/100 mg)
≥ 1,4	5 tabletter (500/125 mg)

Hvis det mere bekvemt for patienterne, kan Kaletra 200/50 mg tabletter også overvejes alene eller i kombination med Kaletra 100/25 mg tabletter for at opnå den anbefalede dosis.

Nedsat leverfunktion

Hos hiv-inficerede patienter med mild til moderat svækket leverfunktion, er der set en stigning på omkring 30 % i lopinavir eksponering, men dette forventes ikke at have nogen klinisk relevans (se pkt. 5.2). Der er ingen tilgængelige data for patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Kaletra må ikke gives til disse patienter (se pkt 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Da lopinavir og ritonavirs renale clearance er forsvindende lille, forventes der ikke øgede plasmakoncentrationer hos patienter med nyreinsufficiens. Da lopinavir og ritonavir er stærkt proteinbundne, er det usandsynligt, at de vil kunne fjernes i signifikante mængder ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Graviditet og efter fødsel

- Det er ikke nødvendigt at dosisjustere lopinavir/ritonavir under graviditet eller efter fødslen.
- Det anbefales ikke at dosere lopinavir/ritonavir en gang dagligt til gravide, fordi der mangler farmakologisk og klinisk dokumentation herfor.

Indgivelsesmåde

Kaletra-tabletter indgives oralt og skal synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses. Kaletra-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Patienter med allergi over for lopinavir, ritonavir eller ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Stærkt nedsat leverfunktion.

Kaletra indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P-450-isoformen CYP3A. Kaletra må ikke tages sammen med lægemidler, hvis clearance er stærkt afhængige af CYP3A og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilfælde. Disse lægemidler indbefatter:

Lægemiddelklasse	Lægemidler i klassen	Rationale
Lægemidler hvor samtidig administration giver øgede koncentrationer		
Adrenerg alfa ₁ -antagonist	Alfuzosin	Forhøjede plasmakoncentrationer af alfuzosin, som kan medføre alvorlig hypotension. Samtidig administration af alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Midler mod angina pectoris	Ranolazin	Forhøjede plasmakoncentrationer af ranolazin, som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, dronedaron	Forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron og dronedaron. Derved øges risikoen for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.5).
Antibiotika	Fusidinsyre	Forhøjede plasmakoncentrationer af fusidinsyre. Samtidig administration med fusidinsyre er kontraindiceret ved dermatologiske infektioner (se pkt. 4.5).
Midler mod cancer	Neratinib	Øgede plasmakoncentrationer af neratinib, som kan øge risikoen for alvorlige og livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).

	Venetoclax	Øgede plasmakoncentrationer af venetoclax. Øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under dosistitreringsfasen (se pkt. 4.5).
Midler mod urinsyreigt	Colchicin	Forhøjede plasmakoncentrationer af colchicin. Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Forhøjede plasmakoncentrationer af astemizol og terfenadin. Derved øges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse lægemidler (se pkt. 4.5).
Antipsykotika	Lurasidon	Forhøjede plasmakoncentrationer af lurasidon som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
	Pimozid	Forhøjede plasmakoncentrationer af pimozid. Derved øges risikoen for alvorlige hæmatologiske afvigelser eller andre alvorlige bivirkninger af dette lægemiddel (se pkt. 4.5).
	Quetiapin	Forhøjede plasmakoncentrationer af quetiapin, som kan føre til koma. Administration sammen med quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Sekalealkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin	Forhøjede plasmakoncentrationer af sekale-derivater, hvilket kan medføre akut ergotamintoksicitet, inklusive vasospasmer og iskæmi (se pkt. 4.5).
Gastrointestinal motilitetsmiddel	Cisaprid	Forhøjede plasmakoncentrationer af cisaprid. Derved øges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af dette lægemiddel (se pkt. 4.5).
Direkte virkende antivirale midler, mod hepatitis C-virus	Elbasvir/grazoprevir	Øget risiko for alanintransaminase (ALT) forhøjelser (se pkt. 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir	Forhøjede plasmakoncentrationer af paritaprevir; derved øges risikoen for alanintransaminase (ALT) forhøjelser (se pkt. 4.5).
Lipidmodificerende stoffer		
HMG-CoA-reduktase-hæmmere	Lovastatin, simvastatin	Forhøjede plasmakoncentrationer af lovastatin og simvastatin. Derved øges risikoen for myopati, inklusive rabdomyolyse (se pkt. 4.5).
Mikrosomal triglycerid transfer protein (MTTP) hæmmer	Lomitapid	Forhøjede plasmakoncentrationer af lomitapid (se pkt. 4.5).

Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere	Avanafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5).
	Sildenafil,	Kun kontraindiceret ved brug til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH). Forhøjede plasmakoncentrationer af sildenafil. Dermed øges risikoen for sildenafil-associerede bivirkninger (som omfatter hypotension og synkope). Se pkt. 4.4 og pkt. 4.5 vedrørende samtidig administration af sildenafil til patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sedativer/hypnotika	Oral midazolam, triazolam	Forhøjede plasmakoncentrationer af oral midazolam samt triazolam. Derved øges risikoen for langvarig sedation og respirationsdepression forårsaget af disse lægemidler. For forsigtighedsregler ved administration af parenteral midazolam, se pkt. 4.5.
Nedsat koncentration af lopinavir/ritonavir		
Naturlægemidler	Perikon	Naturlægemidler, som indeholder perikon (<i>Hypericum perforatum</i>). Risiko for nedsat plasmakoncentration og klinisk effekt af lopinavir og ritonavir (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med særlige tilstande

Nedsat leverfunktion

Kaletras sikkerhed og virkning er ikke fastsat hos patienter med alvorlig underliggende leversygdom. Kaletra er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som har fået antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for at få alvorlige bivirkninger og potentielt dødelige leverreaktioner. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse behandlingsregimer gennemgås grundigt.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion inklusive kronisk hepatitis har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter bør det derfor overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

Forhøjede aminotransferaser med eller uden forhøjede bilirubinniveauer er rapporteret hos hiv-1-mono-inficerede og hos personer behandlet profylaktisk efter eksponering allerede 7 dage efter opstart af behandling med lopinavir/ritonavir sammen med andre antiretrovirale midler. I nogle tilfælde var leverdysfunktionen alvorlig.

Der skal udføres passende laboratorietest inden start på behandling med lopinavir/ritonavir, og leverfunktionen bør monitoreres tæt under behandlingen.

Nedsat nyrefunktion

Da renal clearance af lopinavir og ritonavir er forsvindende lille, forventes det ikke, at patienter med nedsat nyrefunktion vil have forhøjede plasmakoncentrationer. Lopinavir og ritonavir er stærkt proteinbundne, derfor er det usandsynligt, at de vil blive fjernet i signifikante mængder under hæmodialyse eller peritoneal dialyse.

Hæmofili

Der har været flere meddelelser om øget blødningstendens med spontane hudblødninger og ledblødninger hos patienter med hæmofæli type A og B under behandling med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I mere end halvdelen af de meddelte tilfælde fortsattes behandlingen med proteasehæmmere, eller behandlingen blev genoptaget, hvis behandlingen var seponeret. En årsagssammenhæng er blevet foreslået, selvom virkemekanismen ikke er blevet afdækket. Patienter med hæmofili bør gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

Pankreatitis

Tilfælde af pankreatitis er blevet rapporteret hos patienter i behandling med Kaletra, deriblandt patienter, der udviklede hypertriglyceridæmi. I størstedelen af disse tilfælde havde patienterne en forhistorie med pankreatitis og/eller var i samtidig behandling med andre lægemidler forbundet med pankreatitis. Udpræget triglyceridstigning er en risikofaktor for udvikling af pankreatitis. Patienter med fremskredet hiv-infektion kan have forøget risiko for en stigning i triglycerider og pankreatitis.

Pankreatitis bør overvejes, hvis kliniske symptomer (kvalme, opkast, smerter i underlivet) eller unormale laboratorieværdier (såsom øget serumlipase eller amylaseværdier), der tyder på pankreatitis, forekommer. Patienter, der har disse tegn eller symptomer, bør vurderes, og Kaletra behandling bør seponeres, hvis diagnosen pankreatitis stilles (se pkt. 4.8).

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jiroveci pneumoniae*. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Det er også rapporteret, at autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) kan forekomme i tilfælde af immunrekonstitution. Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Forlængelse af PR- interval

Hos nogle raske voksne individer har lopinavir/ritonavir vist sig at forårsage beskedent asymptomatisk forlængelse af PR-intervallet. Hos patienter, der får lopinavir/ritonavir, er der rapporteret om sjældne tilfælde af 2. eller 3. grads atroventrikulær blok hos patienter med underliggende strukturel hjertesygdom og eksisterende overledningsforstyrrelser eller hos patienter, der får lægemidler, der er kendt for at forlænge PR-intervallet (sådan som verapamil eller atazanavir). Kaletra bør bruges med forsigtighed til sådanne patienter (se pkt. 5.1).

Vægt og metaboliske parameter

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i

visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Interaktioner med lægemidler

Kaletra indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P450-isoformen CYP3A. Kaletra forårsager sandsynligvis en stigning i plasmakoncentrationen af lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af CYP3A. Disse stigninger i plasmakoncentrationer af lægemidler, der anvendes samtidig med Kaletra, kan øge eller forlænge deres terapeutiske virkninger og bivirkninger (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5).

Potente CYP3A4-hæmmere, som f.eks. proteasehæmmere, kan øge bedaquilin-eksponeringen, hvilket potentielt kan øge risikoen for bedaquilin-relaterede bivirkninger. Kombination af bedaquilin med lopinavir/ritonavir bør derfor undgås. Samtidig administration af bedaquilin med lopinavir/ritonavir kan dog foretages med forsigtighed, hvis fordelene opvejer risikoen. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.5 og produktresuméet for bedaquilin).

Samtidig administration af delamanid og en potent CYP3A-hæmmer (som lopinavir/ritonavir) kan øge eksponeringen for delamanidmetabolitten, hvilket er sat i forbindelse med QTc-forlængelse. Hvis samtidig administration af delamanid og lopinavir/ritonavir anses for nødvendig, anbefales derfor meget hyppig EKG-monitorering under hele behandlingen med delamanid (se pkt. 4.5 og produktresuméet for delamanid).

Der er rapporteret om livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter behandlet med colchicin og potente CYP3A-hæmmere som ritonavir. Samtidig administration af colchicin er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion, bør undgås (se pkt. 4.3 og 4.5).

Kombination af Kaletra med:

- tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- riociguat anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- vorapaxar anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- fusidinsyre til osteo-artikulære infektioner anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- salmeterol anbefales ikke (se pkt. 4.5)
- rivaroxaban anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Kombination af Kaletra med atorvastatin anbefales ikke. Hvis anvendelse af atorvastatin findes strengt nødvendig, bør den lavest mulig dosis gives med omhyggelig overvågning af sikkerheden. Forsigtighed skal ligeledes udvises og nedsatte doser af Kaletra bør overvejes, hvis Kaletra anvendes sammen med rosuvastatin. Hvis behandling med en HMG-CoA reductasehæmmer er indikeret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

PDE5-hæmmere

Der bør udvises særlig forsigtighed, når sildenafil eller tadalafil ordineres til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, som får Kaletra. Samtidig administration af Kaletra og disse lægemidler forventes at øge deres koncentrationer væsentligt, og det kan resultere i associerede bivirkninger såsom hypotension, synkope, synsændringer og forlænget erektion (se pkt. 4.5). Samtidig brug af avanafil eller vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af sildenafil ordineret til behandling af pulmonal arteriel hypertension og Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Særlig forsigtighed skal udvises ved ordinerings af Kaletra og lægemidler med kendt forlængende virkning på QT-intervaller såsom: chlorpheniramin, quinidin, erthromycin, clarithromycin. Kaletra kan øge koncentrationerne af lægemidler, der anvendes samtidig, og dette kan resultere i en stigning i disses relaterede kardiale bivirkninger. Kardiale hændelser med Kaletra er blevet rapporteret i

prækliniske studier. Derfor kan potentielle kardiale effekter af Kaletra ikke udelukkes (se pkt. 4.8 og pkt. 5.3).

Samtidig administration af Kaletra og af rifampicin kan ikke anbefales. Rifampicin i kombination med Kaletra forårsager stor reduktion i lopinavir-koncentrationer, hvilket kan resultere i et signifikant fald i lopinavirs terapeutiske effekt. Man kan opnå tilstrækkelig eksponering til lopinavir/ritonavir, når man anvender en højere dosis af Kaletra, men dette er forbundet med en højere risiko for lever- og gastrointestinal-toksicitet. Samtidig administration bør derfor undgås medmindre, det er absolut nødvendigt (se pkt.4.5).

Samtidig brug af Kaletra og fluticason eller andre glukokorticoider, som metaboliseres af CYP3A4, såsom budesonid og triamcinolon, anbefales ikke, med mindre de mulige fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske virkninger af kortikosteroider, inklusive Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se punkt 4.5).

Andre

Kaletra helbreder ikke hiv-infektion eller AIDS. Personer, der tager Kaletra, kan stadig udvikle infektioner eller sygdomme relateret til hiv-infektion eller AIDS.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kaletra indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P450 isoform CYP3A *in vitro*. Samtidig indtagelse af Kaletra og lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af det andet lægemiddel og dermed forøge eller forlænge dets effekt og reaktioner. Kaletra hæmmer ikke CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 i klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.3).

Det er vist *in vivo*, at Kaletra inducerer sin egen metabolisme samt øger biotransformationen af visse lægemidler, som metaboliseres ved hjælp af cytochrom P450 enzymer (inklusive CYP2C9 og CYP2C19) og ved glucuronidering. Det kan forårsage et fald i plasmakoncentrationer og dermed et potentielt fald i effekt af de lægemidler, der tages sammen med Kaletra.

Lægemidler, der er kontraindiceret på grund af specifik forventning om betydelige interaktioner og potentiale for alvorlige bivirkninger, er opremset i pkt. 4.3 .

Alle interaktionsstudier er, med mindre der er anført noget andet, udført med Kaletra kapsler, som giver en cirka 20 % mindre eksponering af lopinavir end 200/50 mg tabletterne.

Kendte og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale lægemidler er opført i tabellen nedenfor. Formålet med denne liste er ikke at være fyldestgørende eller altomfattende. De individuelle produktresuméer bør konsulteres.

Interaktionstabel

Interaktioner mellem Kaletra og lægemidler indgivet samtidig er opført i tabellen nedenfor (øgning er indikeret som “↑”, fald som “↓”, ingen ændring som “↔”, en gang dagligt som “en gang dagligt”, to gange dagligt som “to gange dagligt” og tre gange dagligt som “tre gange dagligt”).

Medmindre andet er anført, er studierne, som er nærmere beskrevet nedenfor, udført med den anbefalede dosis af lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg to gange dagligt).

Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område	Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Kaletra
Antiretrovirale Stoffer		
<i>Nukleosid/Nukleotid revers transkriptasehæmmere (NRTIs)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Abacavir, zidovudin	Abacavir, zidovudin: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af øget glucuronidering af lopinavir/ritonavir.	Den kliniske betydning af reducerede abacavir- og zidovudinkoncentrationer er ukendt.
Tenofovirdisoproxilfumarat (DF), 300 mg en gang dagligt ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig. Højere tenofovir-koncentrationer kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, herunder nyrelidelser.
<i>Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg en gang dagligt	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Kaletra-tablet-dosis bør øges til 500/125 mg to gange dagligt ved samtidig administration med efavirenz. Kaletra må ikke indgives en gang dagligt i kombination med efavirenz.
Efavirenz, 600 mg en gang dagligt (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg to gange dagligt)	Lopinavir: ↔ (I forhold til 400/100 mg to gange dagligt administreret alene)	
Nevirapin, 200 mg to gange dagligt	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Kaletra-tablet-dosis bør øges til 500/125 mg to gange dagligt ved samtidig administration med nevirapin. Kaletra må ikke indgives en gang dagligt i kombination med nevirapin.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg to gange dagligt)	Etravirin : AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir : AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg to gange dagligt)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (hæmning af CYP3A-enzymet)	Samtidig administration af Kaletra og rilpivirin øger rilpivirin-plasma-koncentrationen, men dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Hiv-CCR5-antagonister</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Maraviroc-dosis bør nedsættes til 150 mg to gange dagligt ved samtidig administration af Kaletra 400/100 mg to gange dagligt.
<i>Integrase-hæmmer</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Samtidig administration med andre hiv-proteasehæmmere (PIs)</i> <i>I henhold til gældende behandlingsvejledninger anbefales samtidig behandling med to proteasehæmmere generelt ikke.</i>		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg to gange dagligt) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt) eller Fosamprenavir (1400 mg to gange dagligt) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg to gange dagligt)	Fosamprenavir: Amprenavir-koncentrationerne nedsættes betydeligt.	Samtidig administration af øgede fosamprenavir-doser (1400 mg to gange dagligt med Kaletra (533/133 mg to gange dagligt) til proteasehæmmer-erfarne patienter resulterede i en højere forekomst af gastrointestinale bivirkninger og stigninger i triglycerider med kombinationsregimenet uden stigning i den virologiske effekt ved sammenligning med standarddoser af fosamprenavir/ritonavir. Samtidig administration af disse lægemidler anbefales ikke. Kaletra må ikke indgives en gang dagligt i kombination med amprenavir.
Indinavir, 600 mg to gange dagligt	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-fold C _{max} : ↓ (I forhold til 800 mg tre gange dagligt alene) Lopinavir: ↔ (I forhold til historisk sammenligning)	Passende doser for denne kombination, med hensyn til effekt og sikkerhed, er ikke fastlagt.

Saquinavir 1000 mg to gange dagligt	Saquinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg to gange dagligt)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Samtidig administration af disse lægemidler anbefales ikke.
<i>Syrepumpehæmmere</i>		
Omeprazol (40 mg en gang dagligt)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkeldosis)	Ranitidin: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Alfa₁-antagonist:</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning, forventes koncentrationen af alfuzosin at stige.	Samtidig administration af Kaletra og alfuzosin er kontra-indiceret (se pkt. 4.3) idet alfuzosin-relateret toksicitet, inklusive hypotension, kan være forøget.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Forøget risiko for bivirkninger (respirationsdepression, sedation) på grund af højere plasmakoncentrationer, som skyldes lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Omhyggelig overvågning af bivirkninger (især respirationsdepression men også sedation) anbefales, når fentanyl gives sammen med Kaletra.
<i>Midler mod angina pectoris</i>		
Ranolazin	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af ranolazin at stige.	Samtidig administration af Kaletra og ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Antiarytmika</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Koncentrationerne kan være forøget, da lopinavir/ritonavir hæmmer CYP3A4.	Samtidig administration af Kaletra og amiodaron eller dronedaron er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da der kan være forhøjet risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger.
Digoxin	Digoxin: Plasmakoncentrationerne kan være øget på grund af P- glycoprotein-hæmning af lopinavir/ritonavir. Det øgede digoxin-niveau kan mindskes med tiden, efterhånden som Pgp- induktion udvikles.	Ved samtidig administration af Kaletra og digoxin tilrådes forsigtighed og overvågning af terapeutiske digoxin- lægemiddelkoncentrationer anbefales, hvis de er tilgængelige. Der bør udvises særlig forsigtighed ved ordination af Kaletra til patienter, som tager digoxin, da den akutte hæmmende effekt af ritonavir på Pgp forventes at få digoxin-niveauet til at stige betydeligt. Indledning af digoxin-behandling til patienter, som allerede tager Kaletra, vil sandsynligvis resultere i lavere stigninger digoxin-koncentrationer end forventet.

Bepridil, systemisk lidocain og quinidin	Bepridil, systemisk lidocain, quinidin: Koncentrationerne kan være forhøjede ved samtidig administration med lopinavir/ritonavir.	Forsigtighed tilrådes, og overvågning af den terapeutiske lægemiddelkoncentration anbefales, når den er tilgængelig.
<i>Antibiotika</i>		
Clarithromycin	Clarithromycin: Der forventes moderate stigninger i clarithromycin-AUC på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Til patienter med nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min) bør nedsættelse af clarithromycin-dosis overvejes (se pkt. 4.4). Der bør udvises forsigtighed ved administration af clarithromycin med Kaletra til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.
<i>Cytostatika og kinasehæmmere</i>		
Abemaciclib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af abemaciclib og Kaletra bør undgås. Se abemaciclibs produktresumé vedrørende anbefalinger for dosisjustering, hvis samtidig administration vurderes ikke at kunne undgås. Monitorer for bivirkninger relateret til abemaciclib.
Apalutamid	Apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-inducer og dette kan føre til nedsat eksponering for lopinavir/ritonavir. Serumkoncentrationen af apalutamid kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning.	Nedsat eksponering for Kaletra kan potentielt give et fald i virologisk respons. Derudover kan samtidig administration af apalutamid og Kaletra føre til alvorlige bivirkninger inklusive krampeanfald på grund af højere niveauer af apalutamid. Kaletra bør ikke anvendes samtidig med apalutamid.
Afatinib (Ritonavir 200 mg to gange dagligt)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Størrelsen af stigningen afhænger af tidspunktet for administration af ritonavir. På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af BCRP (Brystcancer-resistensprotein/ABCG2) og P-gp	Der skal udvises forsigtighed ved administration af afatinib med Kaletra. Se produktresuméet for afatinib vedrørende anbefalinger for dosisjustering. Der skal monitoreres for afatinibrelaterede bivirkninger
Ceritinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Der skal udvises forsigtighed ved administration af ceritinib med Kaletra. Se produktresuméet for ceritinib vedrørende anbefalinger for dosisjustering. Der skal monitoreres for ceritinibrelaterede bivirkninger.
De fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, vincristin, vinblastin	De fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, også vincristin, vinblastin: Risiko for flere bivirkninger på grund af højere serumkoncentrationer på grund af	Omhyggelig overvågning for cytotatikarelaterede bivirkninger.

	lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	
Encorafenib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af encorafenib og Kaletra kan øge encorafenib-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for alvorlige bivirkninger såsom forlænget QT-interval. Samtidig administration af encorafenib og Kaletra bør undgås. Hvis fordelen vurderes at opveje risikoen, og Kaletra skal anvendes, skal patienten sikkerhedsovervåges omhyggeligt.
Fostamatinib	Stigning i eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406.	Samtidig administration af fostamatinib og Kaletra kan øge eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406 og medføre dosisrelaterede bivirkninger såsom levertoksicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresuméet for fostamatinib for anbefalinger vedrørende dosisreduktion i tilfælde af sådanne hændelser.

Ibrutinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af ibrutinib og Kaletra kan øge ibrutinib-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for tumorlysesyndrom. Samtidig administration af ibrutinib og Kaletra bør undgås. Reducer ibrutinib-dosis til 140 mg, og monitorer patienten tæt for toksicitet, hvis Kaletra skal anvendes, og fordelene vurderes at opveje risikoen.
Neratinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig brug af neratinib med Kaletra er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og livstruende reaktioner inklusive levertoksicitet (se pkt. 4.3).
Venetoclax	På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under optitreringsfasen (se pkt. 4.3 og produktresuméet for venetoclax). For patienter, der har afsluttet titreringsfasen og som er på en stabil dagligt dosis venetoclax, skal have venetoclax-dosis reduceret med mindst 75%, når det anvendes sammen med stærke CYP3A-hæmmere (se produktresuméet for venetoclax for doseringsanvisninger). Patienterne bør overvåges tæt for tegn på venetoclax-toksicitet.
<i>Antikoagulantia</i>		
Warfarin	Warfarin: Koncentrationerne kan påvirkes ved samtidig administration med lopinavir/ritonavir på grund af CYP2C9-induktion.	Det anbefales, at INR (internationalt normaliseringsforhold) overvåges.
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg to gange dagligt)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Samtidig administration af rivaroxaban og Kaletra kan øge rivaroxaban-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for blødning. Rivaroxaban anbefales ikke til patienter i behandling med Kaletra (se pkt. 4.4)
Dabigatran etexilat, Edoxaban	Dabigatran etexilat, Edoxaban: Serumkoncentrationerne kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-gp.	Klinisk overvågning og /eller reduktion af dosis af direkte orale antikoagulantia (DOAK) bør overvejes, når en DOAK, som transporteres af P-gp, men ikke metaboliseres af CYP3A4, inklusive dabigatran etexilate og edoxaban, administreres samtidig med Kaletra.
Vorapaxar	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af vorapaxar og Kaletra anbefales ikke (se pkt. 4.4 og se produktresuméet for vorapaxar).

<i>Antikonvulsive midler</i>		
Phenytoin	<p>Phenytoin: Steady-state-koncentrationerne faldt moderat på grund af CYP2C9- og CYP2C19-induktion af lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Koncentrationerne faldt på grund af CYP3A-induktion af phenytoin.</p>	<p>Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af phenytoin med Kaletra.</p> <p>Phenytoin-niveauerne bør overvåges ved samtidig administration med Kaletra.</p> <p>Ved samtidig administration med phenytoin, må en øgning af Kaletra-dosis overvejes. Justering af dosis er ikke evalueret i klinisk praksis. Kaletra må ikke indgives en gang dagligt i kombination med phenytoin.</p>
Carbamazepin og phenobarbital	<p>Carbamazepin: Serumkoncentrationerne kan været øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.</p> <p>Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af CYP3A-induktion af carbamazepin og phenobarbital.</p>	<p>Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af carbamazepin eller phenobarbital med Kaletra.</p> <p>Carbamazepin- og phenobarbital-niveauerne bør overvåges ved samtidig administration med Kaletra.</p> <p>Ved samtidig administration med carbamazepin eller phenobarbital, må en øgning af Kaletra-dosis overvejes. Justering af dosis er ikke evalueret i klinisk praksis. Kaletra må ikke indgives en gang dagligt i kombination med carbamazepin og phenobarbital.</p>
Lamotrigin og valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>På grund af induktion af lamotriginglukuronering.</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Patienterne bør monitoreres tæt for nedsat VPA-effekt, når Kaletra og valproinsyre eller valproat gives samtidig.</p> <p><u>Hos patienter, som starter eller stopper Kaletra, imens de tager vedligeholdelsesdosis af lamotrigin:</u> Det kan være nødvendigt at øge lamotrigin-dosis, hvis Kaletra initieres, eller nedsætte dosis, hvis Kaletra seponeres. Der bør derfor udføres plasma-monitorering af lamotrigin, særligt før og i løbet af de første 2 uger efter initiering eller seponering af Kaletra for at se, om justering af lamotrigin-dosis er nødvendig.</p> <p><u>Hos patienter, som tager Kaletra og initierer lamotrigin:</u> Dosisjustering af den anbefalede lamotrigin-dosis titretning bør ikke være nødvendig.</p>

<i>Antidepressiva og anxiolytika</i>		
Trazodon enkeltdosis (Ritonavir, 200 mg to gange dagligt)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-gange Bivirkninger som kvalme, svimmelhed, hypotension og synkope er set efter samtidig administration af trazodon og ritonavir.	Det vides ikke, om kombinationen af Kaletra forårsager lignende stigning i trazodon-eksponering. Kombinationen bør anvendes med forsigtighed, og en lavere trazodon-dosis bør overvejes.
<i>Antimykotika</i>		
Ketoconazol og itraconazol	Ketoconazol, itraconazole: Serum- koncentrationerne kan stige på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Høje doser af ketoconazol og itraconazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.
Voriconazol	Voriconazol: Koncentrationerne kan være nedsat.	Samtidig administration af voriconazol og lav-dosis ritonavir (100 mg to gange dagligt), som findes i Kaletra, bør undgås, medmindre en vurdering af fordele/ulemper for patienten retfærdiggør anvendelsen af voriconazol.
<i>Midler mod arthritis urica:</i>		
Colchicin enkelt dosis (Ritonavir 200 mg to gange dagligt)	Colchicin: AUC: ↑ 3-gange C _{max} : ↑ 1,8-gange På grund af ritonavirs hæmning af P-gp og/eller CYP3A4.	Samtidig administration af Kaletra og colchicin er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre-og/eller leverfunktion på grund af risikoen for øgede colchicin-relaterede alvorlige og livstruende reaktioner som neuromuskulær toksicitet (inklusive rabdomyolyse), især hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4). Hvis behandling med Kaletra er nødvendig, anbefales det, at colchicin-dosis nedsættes eller behandling med colchicin afbrydes hos patienter med normal nyre- eller leverfunktion. Se produktresuméet for colchicin.
<i>Antihistaminer</i>		
Astemizol Terfenadin	På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A kan serumkoncentrationen stige	Samtidig administration af Kaletra, astemizol og terfenadin er kontraindiceret, da risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse lægemidler kan øges (se pkt. 4.3).

<i>Antiinfektiva:</i>		
Fusidinsyre	Fusidinsyre: Koncentrationerne kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Kaletra og fusidinsyre er kontraindiceret ved dermatologiske infektioner på grund af den forøgede risiko for bivirkninger, især rhabdomyolyse (se pkt. 4.3). Hvis samtidig administration er uundgåelig ved osteo-artikulære infektioner, anbefales tæt klinisk overvågning for muskulære bivirkninger kraftigt (se pkt. 4.4).
<i>Antibiotika med virkning på mykobakterier</i>		
Bedaquilin (enkelt-dosis) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt fler-dosis)	Bedaquilin: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ En mere udtalt effekt på bedaquilin plasma-eksponering kan observeres under langvarig samtidig administration med lopinavir/ritonavir. CYP3A4-hæmning skyldes sandsynligvis lopinavir/ritonavir.	Kombination af bedaquilin og Kaletra bør undgås på grund af risikoen for bedaquilinrelaterede bivirkninger. Hvis fordelene opvejer risikoen, skal samtidig administration af bedaquilin og Kaletra foretages med forsigtighed. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.4 og produktresuméet for bedaquilin).
Delamanid (100 mg 2 gange dagligt) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt)	Delamanid: AUC: ↑22% DM-6705 (delamanids aktive metabolit): AUC: ↑30% En mere udtalt virkning på DM-6705 eksponering kan ses ved langvarig samtidig administration med lopinavir/ritonavir.	Hvis samtidig administration af delamanid og Kaletra er nødvendigt, anbefales meget hyppig EKG-monitorering i hele behandlingsperioden med delamanid, da DM-6705 er forbundet med risiko for forlænget QTc (se pkt. 4.4 og produktresuméet for delamanid).
Rifabutin, 150 mg en gang dagligt	Rifabutin (moderstof og den aktive 25-O-desacetyl metabolit): AUC: ↑ 5,7-gange C _{max} : ↑ 3,5-gange	Ved administration sammen med Kaletra er den anbefalede rifabutin-dosis 150 mg 3 gange om ugen på fastsatte dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Øget monitorering for rifabutin-associerede bivirkninger inklusive neutropeni og uveitis tilrådes på grund af forventet øget eksponering for rifabutin. Der anbefales yderligere dosisreduktion af rifabutin til 150 mg to gange ugentlig på fastsatte dage til patienter, som ikke tåler dosis på 150 mg 3 gange om ugen. Det skal erindres, at en dosis på 150 mg to gange om ugen, måske ikke giver en optimal eksponering for rifabutin, hvilket kan medføre risiko for rifamycin-resistens og behandlingssvigt. Justering af Kaletra-dosis er ikke nødvendig.

Rifampicin	Lopinavir: Store fald i lopinavir-koncentrationerne kan observeres på grund af CYP3A-induktion af rifampicin.	Samtidig administration af Kaletra med rifampicin anbefales ikke, da faldet i lopinavir-koncentrationen igen kan nedsætte den terapeutiske effekt af lopinavir betydeligt. En dosisjustering af Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to gange dagligt har gjort det muligt at kompensere for rifampicins CYP 3A4-inducerende effekt. Sådant en dosisjustering kan imidlertid være forbundet med ALT/AST-stigninger og med øgning i gastrointestinale lidelser. Denne samtidige administration bør derfor undgås, medmindre den vurderes at være strengt nødvendig. Hvis den samtidige administration vurderes at være uundgåelig, kan en øget dosis af Kaletra på 400 mg/400 mg to gange dagligt administreres med rifampicin under nøje sikkerheds- og terapeutisk-lægemiddelovervågning. Kaletra-dosis bør først titreres opad, når behandling med rifampicin er indledt (se pkt. 4.4).
<i>Antipsykotika</i>		
Lurasidon	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lurasidon at stige.	Samtidig administration med lurasidon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Pimozid	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning af pimozid forventes koncentrationen at stige.	Samtidig administration af Kaletra og pimozid er kontraindiceret, idet risikoen for alvorlige hæmatologiske afvigelser eller andre bivirkninger fra dette lægemiddel øges (se pkt 4.3).
Quetiapin	På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A forventes koncentrationen af quetiapin at stige.	Samtidig administration af Kaletra og quetiapin er kontra-indiceret (se pkt. 4.3), idet quetiapin-relateret toksicitet kan øges.
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Peroral midazolam: AUC: ↑ 13-gange Parenteral midazolam: AUC: ↑ 4-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kaletra må ikke administreres sammen med peroral midazolam (se pkt. 4.3), mens der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Kaletra og parenteral midazolam. Hvis Kaletra administreres sammen med parenteral midazolam, bør det ske på en intensiv plejeenhed (ICU) eller lignende, der sikrer nøje klinisk overvågning og passende medicinsk håndtering, i tilfælde af respirationsdepression og/eller langvarig sedation.

		Dosisjustering af midazolam bør især overvejes, hvis der administreres mere end en enkeltdosis af midazolam.
<i>Beta₂-agonist (langtidsvirkende)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Øget koncentration forventes på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kombinationen kan medføre forøget risiko for kardiovaskulære bivirkninger associeret med salmeterol, inklusive QT-forlængelse, palpitationer og sinus takykardi. Derfor anbefales samtidig administration af Kaletra og salmeterol ikke (se pkt. 4.4).
<i>Calcium-antagonister</i>		
Felodipin, nifedipin og nicardipin	Felodipin, nifedipin, nicardipin: Koncentrationerne kan være øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Klinisk overvågning af terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres samtidig med Kaletra.
<i>Kortikosteroider</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af CYP3A-induktion af dexamethason.	Klinisk overvågning af terapeutisk effekt anbefales, når disse lægemidler administreres samtidig med Kaletra.
Inhalations-, injektions- eller intranasal fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Fluticasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 gange dagligt: Plasmakoncentrationer ↑ Kortisolniveauer ↓ 86%	Der kan forventes større effekt, når fluticasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroid-virkninger, inklusive Cushings syndrom og adrenal suppression, er rapporteret hos patienter, der fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt administreret fluticasonpropionat; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Som konsekvens heraf anbefales samtidig administration af Kaletra og disse glukokortikoider ikke, medmindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske virkninger af kortikosteroid (se pkt. 4.4) En dosisreduktion af glukokortikoid bør overvejes med nøje overvågning af lokale og systemiske virkninger eller et skift til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Desuden kan gradvis dosisreduktion over en længere periode være nødvendig i tilfælde af tilbagetrækning af glukokortikoid.
<i>Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg to gange dagligt)	Avanafil AUC: ↑ 13-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Anvendelse af avanafil med Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	<u>Behandling af pulmonal arteriel hypertension:</u> Samtidig administration af Kaletra og sildenafil er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig administration af Kaletra og tadalafil anbefales ikke.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-gange På grund af Kaletras hæmning af CYP3A.	<u>Erektile dysfunktion:</u> Der må udvises særlig forsigtighed, når sildenafil eller tadalafil ordineres til patienter, som får Kaletra med øget overvågning af bivirkninger inklusive hypotension, synkope, synsændringer og forlænget erektion (se pkt. 4.4). Sildenafil-dosis bør i intet tilfælde overstige 25 mg i 48 timer, ved samtidig administration med Kaletra og tadalafil-dosis må ikke overstige 10 mg hver 72. time.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Anvendelse af vardenafil med Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Sekalealkaloider</i>		
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A	Samtidig administration af Kaletra og sekalealkaloider er kontraindiceret, da det kan føre til akut sekalealkaloidertoksicitet inklusive vasospasmer og iskæmi (se pkt. 4.3).
<i>Gastrointestinal motilitetsmiddel</i>		
Cisaprid	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Kaletra og cisaprid er kontraindiceret, da risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af dette lægemiddel kan øges (se pkt. 4.3).
<i>Direkte virkende antivirale midler, mod hepatitis C-virus</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg en gang dagligt)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-gange C _{max} : ↑ 1,87-gange C ₂₄ : ↑ 3,58-gange Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-gange C _{max} : ↑ 6,31-gange C ₂₄ : ↑ 20,70-gange (Kombination af mekanismer inklusive hæmning af CYP3A) Lopinavir: ↔	Samtidig administration af elbasvir/grazoprevir med Kaletra er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B.	Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir og Kaletra anbefales ikke på grund af øget risiko for ALT-stigninger forbundet med øget eksponering for glecaprevir.

<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg en gang dagligt + 400 mg 2 gange dagligt)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-gange C_{max}: ↑ 2,04-gange C_{trough}: ↑ 2,36-gange</p> <p>(hæmning af CYP3A/effluks transportører)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Samtidig administration er kontraindiceret.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gang dagligt blev administreret med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir. Effekten af direkte virkende antivirale midler og lopinavir var sammenlignelig med det, som blev observeret ved administration af lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg en gang dagligt)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-gange C_{max}: ↑ 4,76-gange C_{trough}: ↑ 12,33-gange</p> <p>(hæmning af CYP3A/effluks transportører)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir</p>	<p>Serumkoncentrationen af sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B1/3. Det er dog kun øgningen i voxilaprevir eksponering som vurderes at være klinisk relevant.</p>	<p>Samtidig administration af Kaletra og sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir anbefales ikke.</p>
<p><i>HCV-proteasehæmmere</i></p>		
<p>Simeprevir 200 mg dagligt (ritonavir 100 mg 2 gange dagligt)</p>	<p>Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 gange C_{max}: ↑ 4,7 gange C_{min}: ↑ 14,4 gange</p>	<p>Samtidig administration af Kaletra og simeprevir anbefales ikke.</p>
<p><i>Naturlægemidler</i></p>		
<p>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af induktion af CYP3A af naturlægemidlet perikon.</p>	<p>Naturlægemidler, som indeholder perikon, må ikke kombineres med lopinavir og ritonavir. Påbegyndt behandling med perikon bør stoppes, og hvis det er mulig bør de virale- niveauer kontrolleres. Lopinavir- ritonavir-niveauerne kan stige ved stop af behandling med perikon. Det kan være nødvendigt med justering af Kaletra-dosis. Den inducerende effekt kan vare ved i mindst 2 uger efter ophør med behandling med perikon (se pkt. 4.3). Derfor kan behandling med Kaletra kan startes sikkert 2 uger efter ophør med at behandle med perikon.</p>

<i>Immunsuppressiva</i>		
Ciclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Koncentrationerne kan være øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Hyppigere overvågning af terapeutiske koncentrationer anbefales, indtil disse produkters plasmaniveauer er stabiliseret.
<i>Lipidsænkende midler</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Markant forøgede plasma-koncentrationer på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Da øgede koncentrationer af HMG-CoA-reduktase-hæmmere kan forårsage myopati, inklusive rhabdomyolyse, er kombinationen af disse stoffer med Kaletra kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Lipidmodificerende stoffer</i>		
Lomitapid	CYP3A4-hæmmere øger lomitapids eksponering - for stærke hæmmere øges eksponeringen cirka 27 gange. På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lomitapid at stige.	Samtidig brug af Kaletra med lomitapid er kontraindiceret (se produktresuméet for lomitapid) (se pkt.4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-gange C _{max} : ↑ 4,7-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kombinationen af Kaletra med atorvastatin anbefales ikke. Hvis anvendelse af atorvastatin vurderes at være strengt nødvendig, bør den lavest mulige dosis atorvastatin administreres med omhyggelig overvågning af sikkerheden (se pkt. 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg en gang dagligt	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-gange C _{max} : ↑ 5-gange Da rosuvastatin metaboliseres dårligt af CYP3A4, er der set en stigning i dets plasmakoncentrationer. Mekanismen bag denne interaktion kan skyldes hæmning af transportproteiner.	Der bør udvises forsigtighed og nedsat dosis bør overvejes, når Kaletra administreres sammen med rosuvastatin (se pkt. 4.4).
Fluvastatin eller pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Der forventes ingen klinisk relevant interaction. Pravastatin metaboliseres ikke af CYP450. Fluvastatin metaboliseres delvist af CYP2C9.	Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktase-hæmmer er indiceret, anbefales fluvastatin eller pravastatin.
<i>Opioider</i>		
Buprenorphin, 16 mg en gang dagligt	Buprenorphin: ↔	Dosis justering er ikke nødvendig.
Methadon	Methadon: ↓	Overvågning af plasma-koncentrationerne af methadon anbefales.

<i>Orale kontræptiva</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol: ↓	I tilfælde af samtidig administration af Kaletra med kontræptiva, som indeholder ethinylestradiol (uanset kontræptiva-formuleringen, f.eks. peroral eller plaster), skal der anvendes supplerende svangerskabsforebyggende metoder.
<i>Midler til rygeophør</i>		
Bupropion	Bupropion og dets aktive metabolit, hydroxybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50% Denne virkning kan skyldes induktion af bupropion-metabolisme.	Hvis samtidig administration af Kaletra med bupropion vurderes at være uundgåelig, bør dette, på trods af den observerede induktion, gøres under nøje klinisk overvågning af bupropions effekt uden at overskride den anbefalede dosis.
<i>Thyroideahormoner</i>		
Levothyroxin	Der er rapporteret postmarketing tilfælde, som indikerer en mulig interaktion mellem levothyroxin og produkter, der indeholder ritonavir.	Thyroidea-stimulerende hormon (TSH) skal som minimum monitoreres hos patienter i behandling med levothyroxin den første måned efter start og/eller afslutning på lopinavir/ritonavir-behandling.
<i>Vasodilaterende midler:</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Lopinavir/ritonavirs plasmakoncentrationer kan falde på grund af bosentans induktion af CYP3A4. Bosentan: AUC: ↑ 5-gange C _{max} : ↑ 6-gange Initielt, bosentan C _{min} : ↑ omkring 48-gange. På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Kaletra og bosentan. Når Kaletra administreres samtidig med bosentan, bør effekten af hiv-behandlingen overvåges, og patienterne bør følges tæt og overvåges for bosentan-toksicitet, især i de første uger af den samtidige behandling.
Riociguat	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Samtidig administration af riociguat og Kaletra anbefales ikke (se pkt. 4.4 og se produktresuméet for riociguat).
<i>Andre lægemidler</i>		
På grundlag af kendte metaboliske profiler forventes der ikke klinisk signifikante interaktioner mellem Kaletra og dapson, trimethoprim/sulfamethoxazol, azithromycin eller fluconazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Når det besluttet at bruge antiretrovirale stoffer til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og dermed formindske risikoen for vertikal transmission af hiv til nyfødte, bør der som en generel regel tages hensyn til data fra dyrestudier og klinisk erfaring fra gravide kvinder med henblik på at karakterisere sikkerheden for fosteret.

Lopinavir/ritonavir er undersøgt i over 3000 gravide kvinder, hvoraf over 1000 i det første trimester.

Gennem postmarketing overvågning i det Antiretrovirale Graviditetsregister, etableret i januar 1989, er der ikke rapporteret en forøget risiko for fødselsdefekter ved eksponering for Kaletra blandt mere

end 1000 kvinder, som blev eksponeret i første trimester. Prævalensen af fødselsdefekter efter eksponering for lopinavir i et vilkårligt trimester er sammenlignelig med den prævalens, som ses i den almindelige befolkning. Der blev ikke set noget mønster i fødselsdefekter, som kan tyde på en fælles ætiologi. Dyrestudier har vist reproduktionstoksisitet (se pkt. 5.3). På grundlag af de nævnte data er der sandsynligvis ingen risiko for misdannelser hos mennesker. Hvis det er klinisk nødvendigt, kan lopinavir bruges til gravide.

Amning

Udskillelse af lopinavir i mælk er vist i rottestudier. Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i human mælk. For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at kvinder, som lever med hiv, undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke, at Kaletra har effekt på fertiliteten. Der er ingen tilgængelige humane data vedrørende lopinavirs effekt på fertilitet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er udført studier af påvirkning af evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at der er rapporteret om kvalme under behandling med Kaletra (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af Kaletra er blevet undersøgt hos over 2.600 patienter i kliniske afprøvninger fase II/IV. Over 700 fik en dosis på 800/200 mg (6 kapsler eller 4 tabletter) en gang dagligt. I nogle studier blev Kaletra anvendt i kombination med efavirenz og nevirapin sammen med nukleosid revers transkriptase hæmmere (NRTIs).

De almindeligste bivirkninger relateret til Kaletra-behandling i de kliniske studier var diarré, kvalme, opkastning, hypertriglyceridæmi og hyperkolesterolæmi. Risikoen for diarre kan være større hos patienter, som får Kaletra en gang dagligt. Diarré, kvalme og opkastning kan forekomme i begyndelsen af behandlingen, mens hypertriglyceridæmi og hyperkolesterolæmi kan forekomme senere. Bivirkninger under behandlingen medførte, at 7% af personerne i fase II-IV-studierne afsluttede studiet for tidligt.

Det er vigtigt at bemærke, at tilfælde af pankreatitis er blevet rapporteret hos patienter, der fik Kaletra, deriblandt patienter der udviklede hypertriglyceridæmi. Derudover er der i sjældne tilfælde blevet rapporteret forlænget PR-interval under Kaletra behandling (se pkt. 4.4).

b. Bivirkninger i tableform

Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring postmarketing fra voksne og pædiatriske patienter:

Nedenstående hændelser er blevet identificeret som bivirkninger. Hyppighedskategorien inkluderer alle rapporterede tilfælde af moderat til svær grad uanset den individuelle kausalitetsvurdering. Bivirkningerne er opført efter organsystemet. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger i kliniske studier og postmarketing for voksne		
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektioner
	Almindelig	Nedre luftvejsinfektioner, hudinfektioner inklusive cellulit, follikulit og furunkler
Blod og lymfesystem	Almindelig	Anæmi, leukopeni, neutropeni, lymfadenopati
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed inklusive urticaria og angioødem
	Ikke almindelig	Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom
Det endokrine system	Ikke almindelig	Hypogonadisme
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Blodglucoseforstyrrelser inklusive diabetes mellitus hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, vægttab, nedsat appetit
	Ikke almindelig	Vægtstigning, øget appetit
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Angst
	Ikke almindelig	Abnorme drømme, nedsat libido
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine (inklusive migræne), neuropati (inklusive perifer neuropati), svimmelhed, søvnløshed
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack, kramper, dysgeusi, agusi, tremor
Øjne	Ikke almindelig	Svækket syn
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Tinnitus, vertigo
Hjerte	Ikke almindelig	Aterosklerose såsom myokardieinfarkt, atrioventrikulært blok, trikuspidalklapinsufficiens
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
	Ikke almindelig	Dyb venetrombose
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarre, kvalme
	Almindelig	Pankreatit ¹ , opkastning, gastroøsofageal refluks sygdom, gastroenterit og colitis, abdominal smerte (øvre og nedre), abdominal distension, dyspepsi, hæmorider, flatulens
	Ikke almindelig	Gastrointestinal blødning inklusive gastrointestinal ulcus, duodenit, gastrit og rektalblødning, stomatit og mundsår, fækal inkontinens, obstipation, mundtørhed

Lever og galdeveje	Almindelig Ikke almindelig	Hepatit herunder stigning i AST, ALT og GGT Gulsot, hepatisk steatosis, hepatomegali kolangit, hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	Almindelig Ikke almindelig Sjælden	Udslæt inklusive makulopapuløst udslæt, dermatit/udslæt inklusive eksem og seboreisk dermatit, nattesved, pruritus Alopeci, kapillarit, vaskulit Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig Ikke almindelig	Myalgi, muskuloskeletale smerter inklusive artralgi og rygsmerter, muskellidelser så som svaghed og spasmer Rabdomyolyse, osteonekrose
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig Ikke kendt	Nedsat kreatinin-clearance, nefrit, hæmaturi Nephrolithiasis
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Erekttil dysfunktion, menstruationsforstyrrelser - amenoré, menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed inklusive asteni

¹Se pkt 4.4 : pankreatitis og lipider

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret om Cushings syndrom hos patienter, som fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt fluticasonpropionat; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid (se punkt 4.4 og 4.5).

Der er rapporteret om øget kreatinphosphokinase (CPK), myalgi, myositis og sjældne tilfælde af rabdomyolyse med proteasehæmmere, særligt i kombination med nukleosid revers transkriptase hæmmere.

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt ved indledningen af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Der er også rapporteret autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis). Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med almindeligt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden af dette er ukendt (se punkt 4.4).

d. Pædiatriske patienter

Sikkerhedsprofilen hos børn på 2 år og ældre, svarer til den, der ses hos voksne (se tabellen i punkt b).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med en akut overdosis af Kaletra i mennesker.

De kliniske bivirkninger observeret i hunde inkluderer spytafsondring, emesis, og diarré/unormal afføring. Tegn på toksicitet i mus, rotter eller hunde inkluderede nedsat aktivitet, ataksia, emaciatio, dehydrering og tremor.

Der er ingen specifik modgift mod en overdosis af Kaletra. Behandling af overdosering med Kaletra bør bestå i generelle forholdsregler såsom overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand. Hvis påkrævet kan eliminering af ikke-absorberede aktivt stof opnås ved emesis eller maveskylning. Ligeledes kan administration af aktivt kul anvendes for at lette fjernelsen af ikke-absorberet aktivt stof. Da Kaletra er stærkt proteinbundet, vil dialyse ikke i væsentligt omfang kunne bidrage til udskillelse af stoffet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer, ATC-kode: J05AR10

Virkemåde

Lopinavir giver Kaletra dets antivirale effekt. Lopinavir hæmmer hiv-1- og hiv-2-proteasen. Hæmning af hiv-protease forhindrer spaltningen af *gag-pol* polyproteinet, hvilket resulterer i dannelsen af umodne, ikke-infektiose virus.

Indvirkning på elektrokardiogram

QTcF-intervallet blev evalueret i et randomiseret, placebo og aktiv (moxifloxacin 400 mg en gang dagligt) kontrolleret overkrydsnings-studie hos 39 raske voksne, med 10 målinger over 12 timer på dag 3. De maksimale gennemsnitlige (95% øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF fra placebo var henholdsvis 3,6 (6,3) og 13,1(15,8) for 400/100 mg to gange dagligt og supratherapeutisk 800/200 mg to gange dagligt LPV/r. Den inducerede QRS-interval-forlængelse fra 6 ms til 9,5 ms med høj-dosis lopinavir/ritonavir (henholdsvis 800/200 mg to gange dagligt) medvirker til QT-forlængelse. Ved steady state resulterede de to regimer i eksponering på dag 3, som var tilnærmelsesvis 1,5 og 3-gange højere end dem, som blev set med den anbefalede LPV/r dosis en gang dagligt eller to gange dagligt. Ingen individer oplevede en stigning i QTcF på ≥ 60 msek fra baseline eller et QTcF-interval, som oversteg den potentielt kliniske relevante grænse på 500 msek.

På dag 3 blev også set beskeden forlængelse af PR-intervallet hos individer, som fik lopinavir/ritonavir i det samme studie. De gennemsnitlige ændringer i PR-interval fra baseline strækker sig fra 11,6 ms til 24,4 ms i et interval på 12 timer efter dosen. Det maksimale PR-interval var 286 msek og der blev ikke observeret nogen anden eller tredje grads hjerte-blokade (se pkt. 4.4).

Antiviral aktivitet in vitro

Lopinavirs antivirale effekt mod laboratorie og kliniske hiv-stammer *in vitro* er undersøgt i henholdsvis akut inficerede lymfoblast cellelinjer og perifere blod lymfocytter. Den gennemsnitlige IC₅₀ for lopinavir mod 5 forskellige hiv-1-laboratoriestammer var 19 nM i fravær af humant serum. Den gennemsnitlige IC₅₀ for lopinavir mod hiv-1_{IIIB} i MT4 celler var 17 nM og 102 nM ved

henholdsvis fravær eller tilstedeværelse af 50 % humant serum. Den gennemsnitlige IC₅₀ for lopinavir mod flere kliniske hiv-1-isolater var 6.5 nM i fravær af humant serum.

Resistens

Bedømmelse af In-vitro resistens

Hiv-1-isolater med nedsat følsomhed overfor lopinavir er blevet udvalgt *in vitro*. Hiv-1 blev inkuberet *in vitro* med lopinavir alene og med lopinavir plus ritonavir i koncentrationer, der svarer til de forskellige plasmakoncentrationer, der ses under behandling med Kaletra. Genotypiske og fænotypiske analyser af udvalgte virus fra disse inkubationer indikerer at tilstedeværelsen af ritonavir, i de anvendte koncentrationer, ikke påvirker selektionen af lopinavir-resistente virus målbart. Alt i alt, antyder *in vitro* karakteriseringen af den fænotypiske krydsresistens mellem lopinavir og andre proteasehæmmere at nedsat følsomhed overfor lopinavir er tæt korreleret til en nedsat følsomhed overfor ritonavir og indinavir, mens der ikke er tæt korrelation med nedsat følsomhed overfor amprenavir, saquinavir og nelfinavir.

Analyse af resistens hos ARV-naive patienter

I kliniske studier, hvor der kun er analyseret et begrænset antal isolater, er resistens overfor lopinavir kun observeret hos naive patienter, som havde væsentlig proteasehæmmer resistens ved baseline. Se yderligere detaljer i beskrivelsen af de kliniske studier.

Analyse af resistens hos PI-erfarne patienter

Bedømmelse af resistens mod lopinavir hos patienter, hvor tidligere behandling med proteasehæmmere var mislykkedes, var karakteriseret ved analyse af isolater fra længderetningen fra 19 proteasehæmmer-erfarne forsøgspersoner i 2 fase II- og et fase III-studie, som enten oplevede ufuldstændig virologisk undertrykkelse eller viral rebound efter initial respons på Kaletra, og som udviste trinvis voksende *in-vitro*-resistens mellem baseline og rebound (defineret som tilsynekomst af nye mutationer eller 2-gange ændring i fænotype-følsomhed for lopinavir). Forøgelse af resistens var mest almindelig i forsøgspersoner, hvis baseline-isolater havde adskillige proteasehæmmer-associerede mutationer, men < 40-gange formindsket følsomhed for lopinavir ved baseline. Mutation V82A, I54V og M46I forekom med største hyppighed. Mutation L33F, I50V og V32I kombineret med I47V/A blev også observeret. De 19 isolater demonstrerede en 4.3-gange stigning i IC₅₀ sammenlignet med baseline-isolater (fra 6.2- til 43-gange, sammenlignet med vild-type virus).

Genotypiske korrelationer for nedsat fænotypisk følsomhed overfor lopinavir i virus udvalgt ved brug af andre proteasehæmmere. Lopinavirs antivirale effekt *in vitro* blev undersøgt mod 112 kliniske isolater udtaget fra patienter, hvor behandling med en eller flere proteasehæmmere havde været uden effekt. I denne gruppe var følgende mutationer i hiv-protease forbundet med nedsat følsomhed overfor lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Middeltallet for EC₅₀ for lopinavir mod isolater med 0- 3, 4-5, 6-7 og 8-10 mutationer i de aminosyre codons, der er beskrevet ovenfor, var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 gange højere end EC₅₀ mod vildtype hiv. De 16 virus, der udviste > 20 gange forskel i følsomhed havde alle mutationer ved codon 10, 54, 63 og 82 og/eller 84. Desuden havde de et middeltal på 3 mutationer i aminosyre codon 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillæg til mutationerne beskrevet ovenfor er mutation V32I og I47A blevet observeret i rebound-isolater med nedsat lopinavir-følsomhed hos proteasehæmmer-erfarne-patienter, som fik Kaletra-behandling, og mutation I47A og L76V er blevet observeret i rebound-isolater med nedsat lopinavir-følsomhed hos proteasehæmmer-erfarne-patienter, som fik Kaletra-behandling

Konklusioner vedrørende betydningen af særlige mutationer eller mutationsmønstre, kan blive ændret ved fremkomst af yderligere data, og det anbefales altid at rådføre sig med gældende fortolkningssystemer til analyse af resistenstestresultater.

Antiviral aktivitet af Kaletra hos patienter, hvor behandling med proteasehæmmere ikke virker

Den kliniske relevans af nedsat følsomhed for lopinavir *in vitro* er blevet undersøgt ved at bestemme det virologiske respons for Kaletra terapi, med hensyn til basal viral genotype og fænotype ved *baseline*, hos 56 patienter, der tidligere var blevet behandlet med proteasehæmmere uden effekt. EC₅₀

af lopinavir mod de 56 virale isolater ved *baseline* var fra 0,6 til 96 gange højere end EC₅₀ mod vildtype hiv. Efter 48 ugers behandling med Kaletra, efavirenz og nukleosid revers transkriptasehæmmere, blev plasma hiv-RNA ≤ 400 kopier/ml observeret hos 93 % (25/27), 73% (11/15), og 25 % (2/8) af patienterne med en følsomhed ved *baseline*, der var henholdsvis < 10 gange, 10-40 gange, og > 40 gange nedsat overfor lopinavir. Desuden blev et virologisk respons observeret hos 91 % (21/23), 71 % (15/21), og 33 % (2/6) patienter med henholdsvis 0-5, 6-7 og 8-10 mutationer af de mutationer i hiv-protease, der er nævnt ovenfor, som relaterer til nedsat følsomhed til lopinavir *in vitro*. Da disse patienter ikke tidligere har været udsat for hverken Kaletra eller efavirenz, kan en del af dette respons skyldes efavirenz' antivirale aktivitet, især hos patienter der er inficeret med virus med udtalt lopinavir-resistens. Studiet havde ingen kontrolgruppe af patienter, der ikke fik Kaletra.

Krydsresistens

Aktivitet af andre proteasehæmmere for isolater, som udviklede voksende resistens mod lopinavir efter behandling med Kaletra hos proteasehæmmer-erfarne-patienter: Tilstedeværelse af krydsresistens mod andre proteasehæmmere blev analyseret i 18 rebound-isolater, som havde vist udvikling af resistens mod lopinavir under 3 fase II- og et fase III- studie med Kaletra i proteasehæmmer-erfarne-patienter. Den gennemsnitlige sammenlægning af IC₅₀ for lopinavir for disse 18 isolater ved baseline og rebound var henholdsvis 6,9- og 63-gange sammenlignet med vildtype-virus. I almindelighed enten beholdt (hvis krydsresistente ved baseline) eller udviklede isolater, der var rebound, signifikant krydsresistens mod indinavir, saquinavir eller atazanavir. Der blev set beskedent fald i amprenavir-aktivitet med en gennemsnitlig stigning af IC₅₀ fra 3.7 – til 8-gange i henholdsvis baseline- og rebound-isolater. Isolaterne bibeholdt følsomhed for tipranavir med en gennemsnitlig stigning af IC₅₀ i henholdsvis baseline- og rebound-isolater på 1.9- og 1.8 gange, sammenlignet med vild-type virus. Se produktresuméet for Aptivus for yderligere information om anvendelsen af tipranavir, inklusiv genotype forudsigtelse af respons, i behandling af lopinavir-resistent hiv-1-infektion.

Kliniske resultater

Kaletras virkning (i kombination med andre antiretrovirale stoffer) på biologiske markører (plasma-hiv-RNA-niveauer og CD4+ T-celletælling) er blevet vurderet i kontrollerede studier med Kaletra af 48 uger til 360 ugers varighed.

Voksne

Antiretroviral-naive patienter

Studie M98-863 var en randomiseret, dobbeltblind afprøvning af Kaletra (400/100 mg to gange dagligt) hos 653 antiretroviral-naive patienter sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre gange dagligt), og alle patienter fik samtidig stavudin og lamivudin. Gennemsnitlig baseline CD4+ T-celletal var 259 celler/mm³ (interval: 2 til 949 celler/ mm³) og gennemsnitlig baseline plasma-hiv-1-RNA var 4,9 log₁₀ kopier/ml (interval: 2,6 til 6,8 log₁₀ kopier/ml).

Tabel 1

Resultater ved uge 48: Studie M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
hiv-RNA < 400 kopier/ml*	75%	63%
hiv-RNA < 50 kopier/ml*†	67%	52%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	207	195

* intent-to-treat-analyse, hvor patienter med manglende værdier anses for at have virologisk svigt † p<0,001

113 nelfinavir-behandlede patienter og 74 lopinavir/ritonavir-behandlede patienter havde under behandling hiv-RNA over 400 kopier/ml fra uge 24 til og med uge 96. Af disse kunne isolater fra 96 nelfinavir-behandlede forsøgspersoner og 51 lopinavir/ritonavir-behandlede forsøgspersoner undersøges ved amplifikering. Resistens mod nelfinavir, defineret som tilstedeværelse af D30N eller L90M-mutation i protease, blev observeret hos 41/96 (43%) patienter. Resistens mod lopinavir, defineret som tilstedeværelse af enhver primær eller mutation i det aktive site i protease (se ovenfor), blev observeret hos 0/51 (0%) patienter. Mangel på resistens mod lopinavir blev bekræftet med fænotype-analyse.

Studie M05-730 var et randomiseret, åbent, multicenter studie, som sammenlignede behandling med Kaletra 800/200 mg en gang dagligt plus tenofovir DF og emtricitabin mod Kaletra 400/100 mg to gange dagligt plus tenofovir DF og emtricitabin hos 664 antiretroviral-behandlingsnaive patienter. Når man tager den farmakokinetiske interaktion mellem Kaletra og tenofovir i betragtning (se pkt. 4.5), er resultaterne af dette studie måske ikke direkte ekstrapolerbare, når andre basis-regime bruges med Kaletra. Patienterne blev randomiseret i en 1:1 fordeling til at få enten Kaletra 800/200 mg en gang dagligt (n = 333) eller Kaletra 400/100 mg to gange dagligt (n = 331). Yderligere stratificering inden for hver gruppe var 1:1 (tablet mod blødt kapsel). Patienterne fik enten tablet- eller den bløde kapselformulering i 8 uger, hvorefter alle patienterne i den resterende del af studiet fik tabletformuleringen en eller to gange dagligt. Patienterne fik emtricitabin 200 mg en gang dagligt og tenofovir DF 300 mg en gang dagligt (ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil). Protokoldefineret non-inferioritet af dosering en gang dagligt sammenlignet med dosering to gange dagligt blev påvist, hvis den nedre grænse af 95%-konfidensintervallet for forskellen i forholdet af forsøgspersoner, som responderede (en gang dagligt minus to gange dagligt) udelukkede -12% ved uge 48. Gennemsnitsalderen for de indrullerede patienter var 39 år (interval: 19 til 71); 75% var kaukasere, og 78% var mænd. Gennemsnitsbaseline CD4+ T-celletal var 216 celler/mm³ (interval: 20 til 775 celler/mm³) og gennemsnitsbaseline plasma-hiv-1-RNA var 5,0 log₁₀ kopier/ml (interval: 1,7 til 7,0 log₁₀ kopier/ml).

Tabel 2

<u>Virologisk respons for forsøgspersoner ved uge 48 og uge 96</u>						
	<u>Uge 48</u>			<u>Uge 96</u>		
	<u>QD</u>	<u>BID</u>	<u>Forskel</u>	<u>QD</u>	<u>BID</u>	<u>Forskel</u>
			<u>[95% CI]</u>			<u>[95% CI]</u>
<u>NC= Fejl</u>	<u>257/333</u>	<u>251/331</u>	<u>1,3 %</u>	<u>216/333</u>	<u>229/331</u>	<u>-4,3%</u>
	<u>(77,2%)</u>	<u>(75,8%)</u>	<u>[-5,1-7,8]</u>	<u>(64,9%)</u>	<u>(69,2%)</u>	<u>[-11,5-2,8]</u>
<u>Observerede data</u>	<u>257/295</u>	<u>250/280</u>	<u>-2,2%</u>	<u>216/247</u>	<u>229/248</u>	<u>-4,9%</u>
	<u>(87,1%)</u>	<u>(89,3%)</u>	<u>[-7,4-3,1]</u>	<u>(87,4%)</u>	<u>(92,3%)</u>	<u>[10,2-0,4]</u>
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	186	198		238	254	

Genotype resistenstestresultater var tilgængelige til og med uge 96, fra 25 patienter i QD-gruppen og 26 patienter i BID-gruppen, som havde ufuldstændigt virologisk response. I QD-gruppen, viste ingen af patienterne lopinavir-resistens, og i BID-gruppen, viste 1 patient, som havde signifikant proteasehæmmer-resistens ved baseline, yderligere lopinavir-resistens i studiet.

Et længerevarende virologisk respons er ligeledes observeret i et mindre fase II studie (M97-720) efter 360 ugers behandling med Kaletra (i kombination med nukleosid/nukleotid revers transkriptasehæmmere). 100 patienter blev oprindeligt behandlet med Kaletra i studiet (inklusive 51 patienter, der fik 400/100 mg to gange dagligt, og 49 patienter på enten 200/100 mg to gange dagligt eller 400/200 to gange dagligt). Alle patienter på dosen 400/100 mg to gange dagligt skiftede til et åbent studie af Kaletra mellem uge 48 og uge 72. 39 patienter (39%) afbrød studiet, inklusive 16 (16%) som afbrød på grund af bivirkninger, en af dem var associeret med et dødsfald. 61 patienter fuldførte studiet (35 patienter fik den anbefalede dosis 400/100 mg to gange dagligt gennem hele studiet).

Tabel 3

Resultater ved uge 360: Studie M97-720	
	Kaletra (N=100)
hiv-RNA < 400 kopier/ml	61%
hiv-RNA < 50 kopier/ml	59%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm ³) fra baseline	501

Gennem 360 ugers behandling blev der udført en succesfuld genotype-analyse af virale isolater hos 19 ud af 28 patienter med bekræftet hiv-RNA over 400 kopier/ml og ingen primære eller aktive site-mutationer i protease (aminosyrer i positionerne 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eller proteasehæmmer-fænotyperesistens blev vist.

Antiretroviral-erfarne patienter

M06-802 var et randomiseret åbent studie, der sammenlignede sikkerhed, tolerabilitet og antiviral aktivitet af dosering en gang dagligt og dosering to gange dagligt af lopinavir/ritonavir-tabletter hos 599 forsøgspersoner med målbar viral belastning, mens de fik deres nuværende antivirale behandling. Patienterne havde ikke tidligere været i behandling med lopinavir/ritonavir. De blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gang dagligt (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt (n = 299). Patienterne fik mindst to nukleosid/nukleotid-revers-transkriptasehæmmere udvalgt af investigatør. Den undersøgte population var moderat PI-erfarne med mere end halvdelen af patienterne, som aldrig tidligere havde fået PI og omkring 80% af patienterne, som havde en viral stamme med mindre end 3 PI-mutationer. Gennemsnitsalderen for de undersøgte patienter var 41 år (interval: 21 til 73); 51% var kaukasiske og 66% var mænd. Gennemsnitsbaseline for CD4+ celletæling var 254 celler/mm³ (interval: 4 til 952 celler/mm³) og gennemsnitsbaseline for plasma hiv-1-RNA var 4,3 log₁₀ kopier/ml (interval: 1,7 til 6,6 log₁₀ kopier/ml). Omkring 85% af patienterne havde en virusmængde på <100.000 kopier/ml.

Tabel 4

Forsøgspersonernes virologisk respons ved uge 48 studie 802			
	En gang dagligt	To gange dagligt	Forskel [95% CI]
NC= Fejl	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Observerede data	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal(celler/mm ³) fra baseline	135	122	

Genotype resistenstestresultater var tilgængelige til og med uge 48, fra 75 patienter i QD-gruppen og 75 patienter i BID-gruppen, som havde ufuldstændigt virologisk response. I QD-gruppen, viste 6/75 (8%) patienter nye primære proteasehæmmer mutationer (codon 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), ligesom 12/77 (16%) patienter i BID-gruppen.

Pædiatrisk anvendelse

M98-940 er et åbent studie af en flydende formulering af Kaletra med 100 pædiatriske patienter, der enten var antiretroviralt behandlingsnaive (44 %) eller med forudgående behandling med antiretrovirale midler (56 %). Ingen af patienterne var tidligere blevet behandlet med non-nukleosid revers transkriptasehæmmere. Patienterne blev randomiseret til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Behandlingsnaive patienter fik også nukleosid revers transkriptasehæmmere. Patienter med forudgående behandling fik nevirapin plus op til to nukleosid revers transkriptasehæmmere. Sikkerhed, effekt, og farmakokinetiske profiler af de to forskellige doser blev bestemt i hver patient efter 3 ugers behandling. Derefter fortsatte alle patienter med 300/75 mg per m². Patienterne havde en gennemsnitsalder på 5 år (interval 6 måneder til 12 år) og færre end 14 % var under 2 år og 6 patienter var et år eller derunder. Gennemsnitlig baseline CD4+ T-celletal var 838 celler/mm³ og gennemsnitlig baseline plasma hiv-1-RNA var 4,7 log₁₀ kopier/ml.

Tabel 5

Resultater ved uge 48: Studie M98-940		
	Antiretroviral naive (N=44)	Antiretroviral erfarne (N=56)
hiv-RNA < 400 kopier/ml	84%	75%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletælling(celler/mm ³) fra baseline	404	284

KONCERT/PENTA18 er et prospektivt, randomiseret, åbent, multicenter studie, som evaluerede farmakokinetisk profil, virkning og sikkerhed af vægtbaseret dosering af lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter to gange dagligt *versus* en gang dagligt som en del af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) hos virologisk supprimerede hiv-1-inficerede børn (n=173).

Børnene kunne inkluderes, når de var <18 år, vejede ≥ 15 kg, fik cART, der omfattede lopinavir/ritonavir, havde hiv-1-ribonukleinsyre (RNA) < 50 kopier/ml i mindst 24 uger og var i stand til at synke tabletter. Ved uge 48 var virkning og sikkerhed af dosering to gange dagligt (n=87) hos den pædiatriske population, som fik lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter, sammenlignelig med resultater for virkning og sikkerhed i tidligere studier af lopinavir/ritonavir hos voksen og børn, doseret to gange dagligt. I løbet af 48 ugers opfølgning var andelen af patienter med bekræftet viral rebound > 50 kopier/ml, højere hos de pædiatriske patienter, som fik lopinavir/ritonavir tabletter én gang dagligt (12%), end hos de patienter, som fik dosering to gange dagligt (8 %, p = 0,19), hovedsagligt på grund af lavere kompliance i en-gang-dagligt gruppen. Disse effekt-data, som favoriserer dosering to gange dagligt, understøttes af forskelle i farmakokinetiske parametre, der er signifikant bedre for to-gange-dagligt regimet (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af lopinavir administreret sammen med ritonavir er blevet vurderet i raske, voksne frivillige og i hiv-smittede patienter. Der var ingen betydelige forskelle mellem de to grupper. Lopinavir er grundlæggende fuldstændigt metaboliseret af CYP3A. Ritonavir hæmmer metabolismen af lopinavir og øger derved plasmaniveauet af lopinavir. I forskellige afprøvninger af hiv-smittede patienter ses det, at Kaletra 400/100 mg to gange dagligt forårsager gennemsnitlige steady-state lopinavir plasmakoncentrationer, der er 15 til 20 gange højere end ritonavir. Plasmaniveauerne af ritonavir er mindre end 7 % af hvad, der opnås efter en ritonavir dosis på 600 mg to gange dagligt. Antiviral EC₅₀ af lopinavir *in vitro* er cirka 10 gange lavere sammenlignet med ritonavir. Deraf udledes at Kaletras antivirale effekt skyldes lopinavir.

Absorption

Flergangsdosering med 400/100 mg Kaletra to gange dagligt i 2 uger og uden begrænsning af fødeindtagelse forårsager en gennemsnitlig \pm SD lopinavir maksimal plasmakoncentration (C_{max}) på $12,3 \pm 45,4$ µg/ml, der fremkommer cirka 4 timer efter administration. Den gennemsnitlige laveste steady-state koncentration før morgen dosis var $8,1 \pm 5,7$ µg/ml. Lopinavir AUC over et 12 timers doseringsinterval var i gennemsnit $113,2 \pm 60,5$ µg•h/ml. Den absolutte biotilgængelighed af lopinavir formuleret med ritonavir er ikke blevet bestemt.

Fødeindtagelse og virkning på oral absorption

Administration af en enkelt 400/100 mg dosis af Kaletra tabletter og et måltid med højt fedtindhold (872 kcal, 56 % fra fedt) medførte ingen signifikante ændringer i C_{max} og AUC_{inf} sammenlignet med fastende betingelser. Derfor kan Kaletra tabletter tages med eller uden mad. Kaletra tabletter har vist mindre farmakokinetisk variabilitet under alle former for måltider sammenlignet med Kaletra bløde kapsler.

Fordeling

Ved steady-state er lopinavir cirka 98-99 % bundet til serumproteiner. Lopinavir bindes både til alfa-1-syre glucoprotein (AAG) og albumin, men har større affinitet overfor AAG. Ved steady-state forbliver lopinavir proteinbinding konstant, ved en række observerede koncentrationer, efter 400/100 mg Kaletra to gange dagligt, og den er sammenlignelig mellem raske frivillige og hiv-positive patienter.

Metabolisme

In vitro studier med humant hepatisk mikrosomer indikerer at lopinavir fortrinsvis metaboliseres oxidativt. Lopinavir er i høj grad metaboliseret af det hepatisk cytokrom-P450 system, næsten udelukkende af isoenzym CYP3A. Ritonavir er en potent CYP3A-hæmmer, hvilket hæmmer metabolismen af lopinavir og derved øger plasma niveauer af lopinavir. En afprøvning i mennesker med ¹⁴C-lopinavir har vist at 89 % af plasmaradioaktiviteten efter en enkelt 400/100 mg Kaletra dosis skyldes den aktive modersubstans. Der er identificeret mindst 13 lopinavir metabolitter i mennesket. 4-oxo- og 4-hydroxymetabolit epimere par er de primære metabolitter med antiviral effekt, men de udgør kun en lille del af den samlede plasmaradioaktivitet. Det er vist, at ritonavir inducerer metaboliske enzymer, som forårsager induktion af dens egen metabolisme, og sandsynligvis induktion af lopinavir metabolisme. Lopinavir koncentrationer før dosering falder med tiden under flergangsdosering indtil et stabilt punkt nås efter cirka 10 dage til 2 ugers behandling.

Elimination

Efter en dosis 400/100 mg ¹⁴C-lopinavir/ritonavir kan cirka 10,4 ± 2,3 % og 82,6 ± 2,5 % af den indgivne dosis genfindes henholdsvis i urin og fæces. Uændret lopinavir udgjorde cirka 2,2 % og 19,8 % af den indgivne dosis i henholdsvis urin og fæces. Efter flergangsdosering bliver mindre end 3 % af lopinavir dosis udskilt uændret i urinen. Lopinavirs effektive halveringstid (fra maksimum til minimum) over et doseringsinterval på 12 timer er i gennemsnit 5-6 timer, og lopinavirs tilsyneladende orale clearance (CL/F) er 6 til 7 l/t.

Dosering en gang dagligt: Farmakokinetik for Kaletra en-gang-dagligt er evalueret i hiv-inficerede forsøgspersoner, som var naive over for antiretroviral behandling. Kaletra 800/200 mg blev administreret i kombination med emtricitabin 200 mg og tenofovir DF 300 mg, som en del af et en-gang-dagligt-regime. Multiple doser af 800/200 mg Kaletra en gang dagligt i 2 uger uden måltidsrestriktion (n=16) gav en gennemsnitlig ± SD lopinavir peak-plasmakoncentration (C_{max}) på 14,8 ± 3,5 µg/ml, som forekom cirka 6 timer efter administration. Den gennemsnitlige steady-state through-koncentration forud for morgendosen var 5,5 ± 5,4 µg/ml. Den gennemsnitlige lopinavir-AUC over et 24-timers doseringsinterval var 206,5 ± 89,7 µg·t/ml.

Sammenlignet med to-gange-dagligt regimet, er dosering en gang dagligt forbundet med en reduktion i $C_{min}/C_{through}$ -værdierne på tilnærmelsesvis 50%. Særlige befolkningsgrupper

Specielle populationer

Pædiatriske patienter

Der er en begrænset mængde farmakokinetiske data fra børn under 2 år. Farmakokinetikken af Kaletra 100/25 mg tablet to gange dagligt baseret på vægt uden nevirapin er undersøgt hos i alt 53 pædiatriske patienter. Lopinavirs gennemsnitlige ± standardafvigelse for AUC, C_{max} og C_{12} ved *steady-state* var henholdsvis 112,5 ± 37,1 µg·time/ml, 12,4 ± 3,5 µg/ml og 5,71 ± 2,99 µg/ml. Dosering 2 gange dagligt baseret på vægt uden nevirapin gav lopinavir-plasmakoncentrationer, der var sammenlignelige med de plasmakoncentrationer, der blev påvist hos voksne efter indtagelse af 400/100 mg to gange dagligt uden nevirapin.

Køn, race og alder

Farmakokinetiske parametre af Kaletra er ikke blevet undersøgt hos ældre mennesker. Der er ikke fundet nogle farmakokinetiske forskelle relateret til køn i voksne patienter. Der er ikke identificeret farmakokinetiske forskelle relateret til race.

Graviditet og efter fødsel

I et åbent farmakokinetisk studie, fik 12 hiv-inficerede gravide kvinder, som var under 20. gestationsuge og i antiretroviral kombinationsbehandling, lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (to 200/50 mg tabletter) to gange dagligt frem til gestationsalder på 30 uger. Ved gestationsalder på 30 uger, blev dosis øget til 500/125 mg (to 200/50 mg tabletter plus en 100/25 mg tablet) to gange dagligt indtil 2 uger efter, at forsøgspersonerne havde født. Lopinavirs plasmakoncentrationer blev målt over fire 12-timers perioder i det andet trimester (gestationsuge 20-24), tredje trimester inden dosisøgning (gestationsuge 30), tredje trimester efter dosisøgning (gestationsuge 32) og 8 uger efter fødslen. Forhøjelse af dosis gav ikke en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af lopinavir.

I et andet åbent farmakokinetisk studie, fik 19 hiv-inficerede gravide kvinder lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt som en del af en antiretroviral kombinationsbehandling under graviditeten fra før graviditetens begyndelse. Til farmakokinetisk analyse af total og ubundet lopinavir plasmakoncentration, blev en række blodprøver indsamlet før dosering og med intervaller i løbet af 12 timer i 2. og 3. trimester, ved fødslen, og 4-6 uger efter fødslen (hos kvinder som fortsatte behandlingen efter fødslen).

I tabel 6 ses farmakokinetiske data fra hiv-1 inficerede gravide kvinder, som fik lopinavir/ritonavir tabletter 400/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Tabel 6

Gennemsnitlig (% CV) steady-state farmakokinetiske parametre for lopinavir i hiv-inficerede gravide kvinder			
Farmakokinetiske parametre	2. trimester n = 17*	3. trimester n = 23	Efter fødslen n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•time/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 _{før dosis} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C _{max}			
** n = 16 for C _{før dosis}			

Nyreinsufficiens

Farmakokinetiske parametre af Kaletra er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens, men da renal clearance af lopinavir er ubetydelig, forventes ingen nedgang af kroppens samlede clearance hos patienter med nyreinsufficiens.

Leverinsufficiens

Steady state farmakokinetiske parametre for lopinavir hos hiv-inficerede patienter med mild til moderet svækket leverfunktion blev sammelignet med de hiv-inficerede patienter med normal leverfunktion i et multidosis studie med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt. En begrænset stigning i total lopinavir koncentrationer på omkring 30 %, som ikke forventes at have klinisk relevans, blev observeret. (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsstudier med gentagen administration i gnavere og hunde har påvist de vigtigste målorganer som værende lever, nyre, thyreoidea, milten og cirkulerende røde blodceller. Leverforandringer indikerede cellulær svulmen med fokal degeneration. Mens den eksponering, der gav disse forandringer var sammenlignelige med eller under den kliniske eksponering i mennesker, var doseringen i dyr over 6 gange den anbefalede kliniske dosering. Let renal tubular degenerering blev udelukkende observeret i mus, der blev eksponeret til mindst to gange den anbefalede humane eksponering, nyrene var upåvirkede i rotter og hunde. Nedsat serum thyroxin forårsagede en stigning i frigivelse af TSH med efterfølgende follikulær celle hypertrofi i skjoldbruskkirtlerne hos rotter. Disse forandringer var reversible efter ophør med indtagelse af medikamentet og blev ikke observeret hos mus og hunde. Coombs-negative anisocytose og poikilocytose var observeret hos rotter, men ikke i mus eller hunde. Forstørret milt med histiocytose blev set hos rotter men ikke i de andre dyrearter. Serum kolesterol var forhøjet i gnavere, men ikke i hunde, mens triglycerider udelukkende var forhøjet i mus.

I *In vitro* studier blev klonede humane kardiale kalium kanaler (HERG) inhiberet 30 % af de højeste testede koncentrationer af lopinavir/ritonavir, svarende til en lopinavir eksponering på 7 gange det totale og 15 gange det frie peak plasma niveau, som opnås i mennesker ved de maksimalt anbefalede doser. Der blev derimod ved lignende koncentrationer ikke demonstreret nogen repolariserings forsinkelse på kanin hjerte Purkinje fibre. Lavere koncentrationer af lopinavir/ritonavir gav ikke nogen signifikant kalium (HERG) strøm blokade. Vævsdistributions studier udført på rotter viste ikke nogen signifikant kardialtension af den aktive substans; 72-timers AUC i hjertet var ca. 50 % af den målte plasma AUC. Man kan derfor med rimelighed forvente, lopinavir niveauet i hjertet ikke vil være signifikant højere end plasmaniveauet.

Tydelige U-bølger på elektrokardiogrammet er blevet observeret i hunde i forbindelse med forlænget PR-interval og bradycardia. Disse effekter antages at skyldes elektrolytforstyrrelse.

Den kliniske relevans af disse prækliniske data er ukendt, men det kan ikke udelukkes at dette lægemiddel har potentielle kardiale virkninger (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Embryoføtotoksicitet (spontan abort, nedsat føtal levedygtighed, nedsat føtal kropsvægt, øget frekvens af skeletforandringer) og postnatal udviklingstoksicitet (nedsat overlevelse af afkom) var observeret i

rotter ved maternelt toksiske doser. Den systematiske eksponering til lopinavir/ritonavir ved de maternelt og udviklingsmæssigt toksiske doser er lavere end den anbefalede terapeutiske eksponering hos mennesker.

Langtids karcinogenicitetsstudier af lopinavir/ritonavir i mus viste en ikke genotoksisk, mitogen induktion af levertumorer, som generelt menes at have lille relevans for mennesker.

Karcinogenicitetsstudier i rotter viste ingen fund af tumorer. Lopinavir/ritonavir var ikke mutagent eller klastogent i flere *in vitro* og *in vivo* tests, inklusive Ames bakterielle tilbagemutationsmåling, muselymfomtest, musemikronukleustest og måling af kromosomændringer i humane lymfocytter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletten indeholder:

Copovidon
Sorbitanlaurat
Silica, kolloid vandfri
Natriumstearylfumarat

Filmovertræk:

Polyvinyl alkohol
Titandioxid
Talcum
Macrogoler type 3350 (polyethylenglycol 3350)
Rød jernoxid E172

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

High-density polyethylen (HDPE) flasker lukket med propylen-låg.
Beholder, som indeholder 60 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/01/172/006

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 20. marts 2001

Dato for seneste fornyelse: 20. marts 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Nærmere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på webstedet for Det Europæiske Lægemiddelagentur <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Kaletra oral opløsning:

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

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

Kaletra 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter og Kaletra 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter:

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

Kaletra 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter:

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
Oral opløsning – Karton, som indeholder 300 ml (5 flasker a 60 ml) oral opløsning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra (80 mg+20 mg) / ml oral opløsning
(lopinavir + ritonavir)
Til voksne og børn, der vejer mere end 15 kg.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder: 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir .

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: alkohol, majssirup (højt fruktoseindhold), propylenglykol, glycerol, polyoxyleret 40 hydrogeneret ricinusolie, kalium (som kaliumacesulfam).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 300 ml (5 flasker x 60 ml i hver) oral opløsning med fem 5 ml orale doseringsprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.
Til voluminer over 2 ml.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Beskyttes mod høje temperaturer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Brug doseringsprøjten på 5 ml til at klargøre en dosis.

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Kaletra (80 mg+20 mg) / ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
Oral opløsning – Karton, som indeholder 120 ml (2 flasker x 60 ml) oral opløsning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra (80 mg+20 mg) / ml oral opløsning
(lopinavir + ritonavir)
Til børn på 2 uger eller ældre, der vejer op til 15 kg.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder: 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: alkohol, majssirup (højt fruktoseindhold), propylenglykol, glycerol, polyoxyleret 40 hydrogeneret ricinusolie, kalium (som kaliumacesulfam).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 120 ml (2 flasker x 60 ml i hver) oral opløsning med to 2 ml orale doseringsprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.
Til voluminer op til 2 ml.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Beskyttes mod høje temperaturer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Brug doseringsprøjten på 2 ml til at klargøre en dosis.

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Kaletra (80 mg+20 mg) / ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**Oral opløsning – flaskeetiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kaletra (80 mg+20 mg) / ml oral opløsning
(lopinavir + ritonavir)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder: 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir .

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: alkohol (42 % v/v, se indlægsseddel), majssirup (højt fruktoseindhold), propylenglykol, glycerol, polyoxyleret 40 hydrogeneret ricinusolie, kalium (som kaliumacesulfam).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD(PAKNINGSSTØRRELSE)

60 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Åbnes her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**Opbevares i køleskab**

Opbevaring efter åbning: Hvis Kaletra opbevares udenfor køleskab, bør det ikke opbevares over 25°C og smid al ubrugt indhold ud efter 42 dage (6 uger). Det anbefales at skrive dato på pakningen, når den tages ud af køleskabet.

Beskyttes mod høje temperaturer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

200 mg/50 mg tabletter - æske med 1 beholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
lopinavir/ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg lopinavir formuleret sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

200 mg/50 mg tabletter - æske med multipakning, som indeholder 360 (3 beholdere a 120) filmovertrukne tabletter – inklusive blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
lopinavir/ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg lopinavir formuleret sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 360 (3 beholdere a 120) filmovertrukne tabletter 3 måneders pakning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING DER SKAL VÆRE PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
BEHOLDERETIKET 200 mg/50 mg tabletter – beholderetiket**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
lopinavir/ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg lopinavir formuleret sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
Ydre emballage af multipakning a 120 (3 æsker a 40 filmovertrukne tabletter) - inklusive blue box, Æske, som indeholder 120 200/50 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
lopinavir/ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg lopinavir formuleret sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 120 (3 æsker a 40 filmovertrukne) tabletter
120 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/005 - multipakning: 120 (3 æsker a 40) filmovertrukne tabletter
EU/1/01/172/008 – karton med 120 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Indre emballage af multipakning a 120 (3 æsker a 40 200/50 mg filmovertrukne tabletter) – uden blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
lopinavir/ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg lopinavir formuleret sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

40 filmovertrukne tabletter. Delpakning af multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Kaletra 200 mg/50 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

200/50 mg filmovertrukne tabletter blisterkort med 8 filmovertrukne tabletter eller blisterkort med 12 filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
lopinavir/ritonavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

100/25 mg tabletter- æske med 1 beholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaletra 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
lopinavir/ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg lopinavir formuleret sammen med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Kaletra 100mg/25mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**100/25 mg tabletter- beholderetiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kaletra 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
lopinavir/ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg lopinavir formuleret sammen med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/172/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml oral opløsning (lopinavir + ritonavir)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har kun ordineret Kaletra til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Kaletra
3. Sådan skal du tage Kaletra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

- Din læge har ordineret Kaletra som hjælp til at kontrollere din hiv-infektion (humant immundefektvirus-infektion). Det gør Kaletra ved at nedsætte den hastighed, hvormed infektionen breder sig i kroppen.
- Kaletra helbreder ikke hiv-infektion eller AIDS.
- Kaletra kan anvendes af børn fra 14 dage og ældre, unge og voksne, der er smittet med hiv, som er den virus, der forårsager aids.
- Kaletra indeholder de aktive stoffer lopinavir og ritonavir. Kaletra er et antiretroviralt lægemiddel. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes proteasehæmmere.
- Kaletra ordineres til brug i kombination med andre antivirale lægemidler. Din læge vil diskutere med dig og afgøre, hvilke lægemidler der er mest velegnede til dig.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Kaletra

Tag ikke Kaletra

- hvis du er allergisk over for lopinavir, ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kaletra (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlige leverproblemer.

Tag ikke Kaletra sammen med nogen af følgende lægemidler

- astemizol eller terfenadin (bruges normalt til behandling af allergisymptomer – disse lægemidler kan være tilgængelige uden recept);
- midazolam, når det tages oralt (gennem munden) eller triazolam (bruges til at lindre angst og/eller afhjælpe søvnbesvær);
- pimozid (bruges til behandling af skizofreni);
- quetiapin (bruges til behandling af skizofreni, bipolær lidelse (manio-depressiv lidelse) og depression);
- lurasidon (bruges til behandling af depression);
- ranolazin (bruges til behandling af kronisk smerte i brystet [angina]);

- cisaprid (bruges til lindring af visse maveproblemer);
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin (brugt til behandling af migræne);
- amiodaron, dronedaron (brugt til behandling af unormal hjerterytme);
- lovastatin, simvastatin (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- lomitapid (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- alfuzosin (bruges til at behandle symptomer på forstørret blærehalskirtel hos mænd (godartet prostatahyperplasi));
- fusidinsyre (brugt til behandling hudinfektioner forårsaget af Staphylococcus bakterier såsom børnesår og eksem med betændelse. Fusidinsyre brugt til behandling af langvarige infektioner i knogler og led kan tages med rådgivning fra lægen (se Brug af anden medicin sammen med Kaletra);
- colchicin (brugt til behandling af urinsyregigt), hvis du har problemer med nyre- og/eller lever (se punktet Brug af anden medicin sammen med Kaletra);
- elbasvir/grazoprevir (bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus [HCV];
- neratinib (bruges til at behandle brystkræft);
- avanafil eller vardenafil (brugt til behandling af potensproblemer);
- sildenafil ved brug til behandling af unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar pulmonal arteriel hypertension). Sildenafil brugt til at behandle potensproblemer kan tages efter lægens vejledning (se punktet Brug af anden medicin sammen med Kaletra)
- naturlægemidler, der indeholder perikon (Hypericum perforatum).

Se listen med lægemidler nedenfor, under ‘Brug af anden medicin sammen med Kaletra’ for at få oplysninger om visse andre lægemidler, som kræver, at der udvises særlig forsigtighed.

Hvis du i øjeblikket tager et af disse lægemidler, skal du bede din læge om foretage de nødvendige ændringer enten i behandlingen af dine andre sygdom(me) eller i din antiretrovirale behandling.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Kaletra.

Vigtig information

- Personer, der tager Kaletra, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv og AIDS. Det er derfor vigtigt, at din læge fortsat overvåger dig, mens du tager Kaletra.

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har eller har haft

- **Hæmofili A og B**, da Kaletra kan øge risikoen for blødning.
- **Diabetes**, da der er rapporteret om forhøjet blodsukker hos patienter i behandling med Kaletra.
- **Tidligere leverproblemer**, da patienter, som tidligere har haft en leversygdom, herunder kronisk hepatitis B eller C, har en øget risiko for at få alvorlige og eventuelt dødbringende leverbivirkninger.

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn oplever

- Kvalme, opkastning, mavesmerter, åndedrætsbesvær og svær muskelsvaghed i benene og armene, da disse symptomer kan være tegn på forhøjede mælkesyreniveauer.
- Tørst, hyppig vandladning, sløret syn eller væggtab, da disse symptomer kan være tegn på forhøjede blodsukkerniveauer.
- Kvalme, opkastning og mavesmerter, da en stor stigning i mængden af triglycerider (fedtstoffer i blodet) anses for at være en risikofaktor for pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen), og disse symptomer kan tyde på denne sygdom.

- Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv- behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, så kroppen bliver i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Foruden opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet går til angreb på rask kropsvæv) også forekomme efter, at du er startet på at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen. Hvis du bemærker nogen symptomer på infektion eller andre symptomer såsom muskelsvaghed, svaghed som starter i hænder og fødder og bevæger sig op gennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte din læge for at få den nødvendige behandling.
- **Stivhed i led, ømhed og smerter** (især i hofter, knæ og skulder) og indskrænket bevægelighed, da nogle patienter, som tager disse lægemidler, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør som følge af nedsat blodtilførsel til knoglen). Længden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af kortikosteroider, indtagelse af alkohol, svær immunsuppression (nedsat aktivitet i immunsystemet), højere legemsmasseindeks (BMI) m.m. kan være nogle af de risikofaktorer, der er, for at udvikle denne sygdom.
- **Muskelsmerter**, ømhed eller svækkelse, især i kombination med disse lægemidler. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.
- Symptomer på svimmelhed, uklarhed, besvimelse eller fornemmelse af unormal hjerterytme. Kaletra kan forårsage ændringer i din hjerterytme og i den elektriske aktivitet i hjertet. Disse forandringer kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

Brug af anden medicin sammen med Kaletra

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

- antibiotika (f.eks. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
- medicin mod kræft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, de fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, også vincristin og vinblastin);
- blodfortyndende lægemidler (f.eks. dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar og warfarin);
- lægemidler mod depression (f.eks. trazodon, bupropion);
- lægemidler mod epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, lamotrigin og valproat);
- lægemidler mod svamp (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- lægemidler mod urinsyreigt (f.eks. colchicin). Du må ikke tage Kaletra sammen med colchicin, hvis du har problemer med nyre- og/eller lever (se også punktet ”**Tag ikke Kaletra**” ovenfor);
- lægemiddel mod tuberkulose (bedaquilin, delamanid);
- antivirale midler, som bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virusinfektion hos voksne (f.eks. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- lægemidler til behandling af rejsningsproblemer (f.eks. sildenafil og tadalafil);
- fusidinsyre brugt til behandling af langvarige infektioner i knogler og led (f.eks.osteomyelitis);
- hjertemedicin, herunder:
 - digoxin;
 - calciumantagonister (f.eks. felodipin, nifedipin, nicardipin);
 - lægemidler, der anvendes mod uregelmæssig hjerterytme (f.eks. bepridil, systemisk lidocain, quinidin);
- hiv-CCR5-antagonister (f.eks. maraviroc);
- hiv-1-integrase-hæmmer (f.eks. raltegravir);
- lægemidler, der anvendes til behandling af lavt antal blodplader i blodet (f.eks. fostamatinib);
- levothyroxin (bruges til at behandle problemer med skjoldbruskkirtlen);
- lægemidler, der anvendes til at sænke kolesterolniveauet i blodet (f.eks. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin);

- lægemidler mod astma og andre lungesygdomme såsom kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (f.eks. salmeterol);
- lægemidler mod unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (f.eks. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- lægemidler, som påvirker immunsystemet (f.eks. ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
- lægemidler, som bruges til rygeophør (f.eks. bupropion);
- smertestillende lægemidler (f.eks. fentanyl);
- morfinlignende lægemidler (f.eks. methadon);
- oral prævention eller depotplaster til forebyggelse af graviditet (se nedenstående afsnit med overskriften **Præventionsmidler**);
- proteasehæmmere (f.eks. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- beroligende lægemidler (f.eks. midazolam indgivet ved injektion);
- steroider (f.eks. budesonid, dexamethason, fluticasonpropionat, ethinylestradiol, triamcinolon).
- lægemidler, som giver en reaktion med alkohol (f.eks. disulfiram).

Se listen over lægemidler ovenfor ‘Tag ikke Kaletra sammen med nogen af følgende lægemidler’ for at få oplysninger om lægemidler, som du ikke må tage sammen med Kaletra.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Lægemidler til behandling af rejsningsproblemer (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Tag ikke Kaletra**, hvis du i øjeblikket tager avanafil eller vardenafil.
- Du må ikke tage Kaletra, hvis du tager sildenafil for at behandle unormalt forhøjet blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (se også punktet **Tag ikke Kaletra** ovenfor).
- Hvis du tager sildenafil eller tadalafil og Kaletra sammen, kan du risikere at få bivirkninger såsom lavt blodtryk, besvimelse, synsændringer og rejsning af penis, der varer mere end 4 timer. Hvis en rejsning varer mere end 4 timer, skal du søge lægehjælp **omgående** for at undgå permanent skade af penis. Din læge kan forklare disse symptomer nærmere.

Præventionsmidler

- Hvis du i øjeblikket bruger et oralt præventionsmiddel eller et depotplaster til forebyggelse af graviditet, skal du bruge et supplerende eller en anden type præventionsmiddel (f.eks. kondom), da Kaletra kan forringe virkningen af orale præventionsmidler og depotplastre.

Graviditet og amning

- Fortæl **omgående** din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.
- Tal med din læge eller apotekspersonalet, hvis du er gravid eller ammer, før du tager dette lægemiddel, da det indeholder propylenglykol og alkohol.
- Det anbefales, at kvinder, som lever med hiv, ikke ammer deres spædbørn, da der er risiko for, at barnet kan blive smittet med hiv gennem modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kaletra er ikke specifikt afprøvet med hensyn til mulige virkninger på evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Undlad at køre bil eller betjene maskiner, hvis du får en eller flere bivirkninger (f.eks. kvalme), som påvirker din evne til at gøre dette på forsvarlig vis. Kontakt din læge.

Kaletra indeholder 42 % v/v alkohol. Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan have en virkning på din evne til at køre eller betjene maskiner og kan have en virkning på din vurderingsevne og reaktionstid.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Kaletra

Kaletra indeholder 42 % v/v alkohol og 15 % propylenglykol w/v. 1 ml Kaletra oral opløsning indeholder 356,3 mg alkohol og 152,7 mg propylenglykol. Alkohol og propylenglykol er potentielt skadeligt for patienter, der lider af leversygdomme, nyresygdom, alkoholisme, epilepsi, hjerneskader eller hjernesygdomme og ligeledes for gravide og børn. Det kan ændre eller øge virkningen af andre lægemidler.

Ved den anbefalede dosis til voksne for dette lægemiddel er den estimerede koncentration af alkohol i blodet omkring 0,002 – 0,01 g/dl. For en voksen svarer det til at drikke 4-22 ml øl eller 1-4 ml vin.

Andre lægemidler kan også indeholde alkohol og alkohol kan indtages med mad og drikke. Den kombinerede effekt kan føre til øgede alkoholemængder i blodet og øge bivirkningerne af alkohol.

Dette lægemiddel indeholder op til 0,8 g fruktose per dosis, når det indtages ifølge anbefalingerne. Dette kan være u hensigtsmæssigt ved arvelig fruktose intolerans. På grund af uopdaget fruktose intolerans, bør dette lægemiddel kun gives til babyer og børn efter konsultation med en læge.

Kaletra indeholder glycerol, der er skadeligt ved høje doser. Kan forårsage hovedpine, mavegener og diarré.

Kaletra indeholder polyxol 40 ricinusolie. Det kan medføre kvalme, opkastning, kolik, effekt som et kraftigt afføringsmiddel ved høje doser. Det må ikke gives, hvis der er passagehindring i tarmen.

Kaletra indeholder kalium som kaliumacesulfam, hvilket kan være skadeligt for personer på en diæt med lavt kalium indhold. Højt kalium i blodet kan forårsage mavegener og diarré.

Kaletra indeholder natrium som saccharinnatrium, natriumchlorid og natriumcitrat, hvilket kan være skadeligt for personer på en diæt med lavt natriumindhold.

Kaletra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 1 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Kaletra

Kaletra anbefales til voksne og børn på 14 dage og derover, som har hiv.

Vær forsigtig med dosering af børn. Dosis skal være mindre end 5 ml to gange dagligt til børn som vejer mindre end 40 kg.

Kaletra leveres også som filmovertrukne tabletter, der indeholder 200 mg lopinavir og 50 mg ritonavir, og filmovertrukne tabletter der indeholder 100 mg lopinavir og 25 mg ritonavir, hvis du eller dit barn kan sluge tabletter.

Tag altid Kaletra nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget Kaletra skal der tages og hvornår?

Til børn på 14 dage og ældre der vejer op til 15 kg

- Lægen vil fastsætte den korrekte dosis på baggrund af barnets højde og vægt.
- Det er vigtigt at alle doser af Kaletra oral opløsning tages med mad.
- Brug den orale doseringssprøjte på **2 ml** til at afmåle dosen.

Til børn der vejer mere end 15 kg

- Din læge vil bestemme den rigtige dosis ud fra barnets højde og vægt.
- Det er vigtigt, at alle doser af Kaletra oral opløsning tages sammen med mad.
- Brug den orale doseringsprøjte på **5 ml** til at afmåle dosen.

Brug til voksne

- Den sædvanlige dosis er 5 ml af den orale opløsning to gange dagligt, f.eks. hver 12. time i kombination med andre lægemidler mod hiv. Din læge vil rådgive dig om hvor meget Kaletra, der skal tages.
- Det er vigtigt, at alle doser af Kaletra oral opløsning tages sammen med mad.
- Brug den orale doseringsprøjte på **5 ml** til at afmåle dosen.

Hvordan udmåles den korrekte dosis?

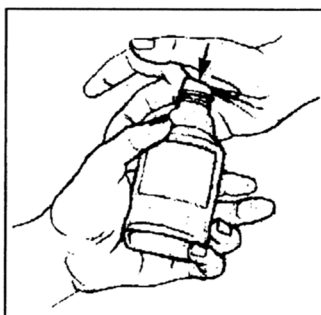
- Hvis dosis er på til 2 ml – brug den orale doseringsprøjte på **2 ml** til at klargøre dosen.
- Hvis dosis er mellem 2 ml og 5 ml – brug den orale doseringsprøjte på **5 ml** til at klargøre dosen.

Check med apotekspersonalet, at du har den korrekte sprøjtestørrelse. Spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejerske, hvis du ikke er sikker på, hvordan du skal bruge den orale doseringsprøjte. De kan fortælle dig, hvordan du skal bruge den korrekt.

Inden du bruger doseringsprøjten for første gang, vaskes stempel og sprøjte i varmt vand og flydende opvaskemiddel. Skyl med rent vand og lad det lufttørre.

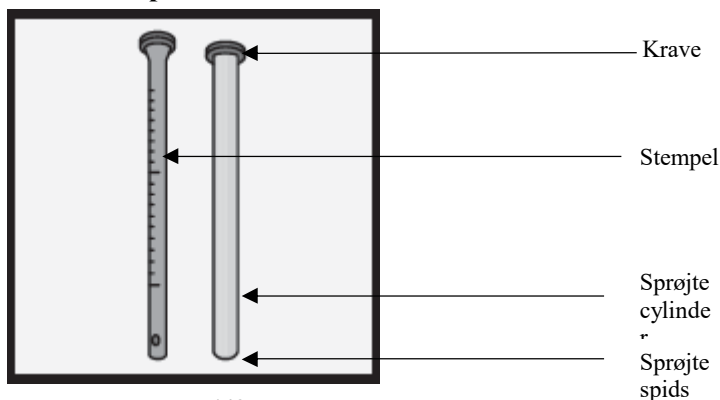
Ryst ikke flasken – det kan danne luftbobler, som vil have en virkning på, hvor godt du kan afmåle dosen.

Det børnesikrede låg åbnes ved at trykke det ned med håndfladen og dreje det mod uret, eller i pilens retning på toppen af låget. Tal med apoteket, hvis du har problemer med at åbne flasken.

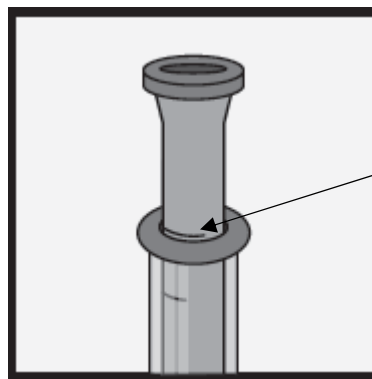


Brug doseringsprøjten på 2 ml til doser op til 2 ml

Sprøjten har to primære dele, et stempel og en sprøjtecylinder. På billedet er stemplet trukket ud, så du tydeligt kan se hver del.



1. Tryk stemplet hele vejen ind i sprøjtecylinderen.
2. Placer spidsen af sprøjten i væsken.
3. Træk stemplet ud indtil den korrekte dosis ses på stemplet. Du bør se "ml" markeringen på linje med toppen af sprøjtecylinderens krave.
4. Vend sprøjten så spidsen peger opad, slå let på den og tryk på stemplet for at fjerne luftbobler.
5. Check dosismarkeringen, efter du har fjernet luftbobler.



'ml'
mærke

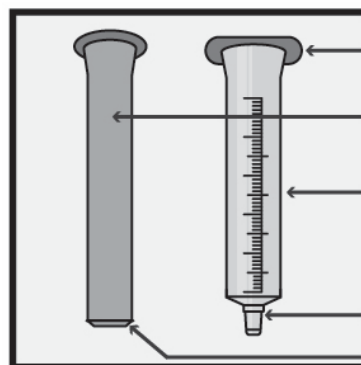
- Hvis "ml" markeringen på kraven er højere end den ordinerede dosis, tryk stemplet ind til den ordinerede dosis.
- Hvis "ml" markering på kraven er mindre end den ordinerede dosis, træk mere opløsning op, til du rammer den ordinerede dosis.

6. Placer doseringssprøjten i dit barns mund, ind mod kinden og tryk forsigtigt stemplet ned for at frigøre medicinen.

Skift flaskens låg efter hver dosis.

Brug doseringssprøjten på 5 ml til doser på mere end 2 ml

Sprøjten har to primære dele, et stempel og en sprøjtecylinder. På billedet er stemplet trukket ud, så du tydeligt kan hver del.



Fingergeb

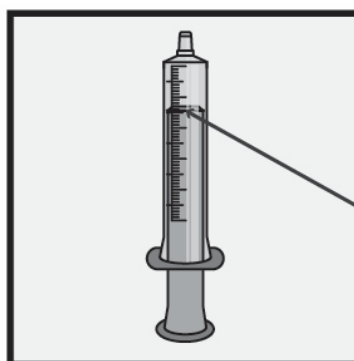
Stempel

Sprøjte

Sprøjtespids

Forhøjet ring

1. Tryk stemplet hele vejen ind i sprøjtecylinderen.
2. Placer spidsen af sprøjten i væsken.
3. Træk stemplet ud indtil den forhøjede ring er på den korrekte dosis "ml" markering på sprøjtecylinderen.
4. Vend sprøjten så spidsen peger opad, slå let på den og tryk på stemplet for at fjerne luftbobler.



'ml' mærke

5. Check dosis markeringen, efter du har fjernet luftbobler.

- Hvis "ml" markeringen på den forhøjede ring er højere end den ordinerede dosis, tryk stemplet ind til den ordinerede dosis.

- Hvis ”ml” markering på den forhøjede ring er mindre end den ordinerede dosis, træk mere opløsning op til du rammer den ordinerede dosis.

6. Placer doseringssprøjten i dit barns mund, ind mod kinden og tryk forsigtigt stemplet ned for at frigøre medicinen.

Skift flaskens låg efter hver dosis. Skil sprøjten og pumpestemplet ad efter hver dosis Kaletra. Vask pumpestemplet og sprøjten med opvaskesæbe og varmt vand, så snart du kan komme til det; du kan lægge begge dele i blød i sæbevand i op til 15 minutter. Rengør sprøjten og pumpestemplet med rent vand. Sæt sprøjten sammen igen og sug vandhanevand op og sprøjt det ud igen et par gange for at rense den. Lad sprøjten tørre fuldstændigt, før du anvender den sprøjten til dosering igen.

Brug ikke doseringssprøjten, som er leveret sammen med Kaletra oral opløsning til at administrere anden medicin, som du eller dit barn tager.

Hvis du eller dit barn har taget for meget Kaletra

- Hvis du bliver klar over, at du har taget for meget Kaletra, skal du straks kontakte din læge.
- Hvis du ikke kan komme i kontakt med din læge, skal du henvende dig på hospitalet.

Hvis du eller dit barn har glemt at tage Kaletra

- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis inden for 6 timer fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du tage den glemte dosis snarest muligt og derefter fortsætte med at tage din normale dosis til sædvanlig tid, som foreskrevet af din læge.
- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis 6 timer eller længere fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du eller dit barn holder op med at tage Kaletra

- Du må ikke ændre eller holde op med at tage den daglige dosis Kaletra uden først at konsultere din læge.
- Du skal altid tage Kaletra to gange dagligt for at bidrage med kontrollere din hiv-infektion, lige meget hvor meget bedre du føler dig.
- Hvis du tager Kaletra som anbefalet, burde du få de bedste muligheder for at forsinke udvikling af resistens over for medicinen.
- Hvis en bivirkning forhindrer dig i at tage Kaletra som anvist, skal du straks informere din læge om det.
- Sørg altid for at have tilstrækkeligt med Kaletra på lager, så du ikke løber tør. Når du er på rejse eller skal indlægges på hospital, skal du sørge for at have tilstrækkeligt med Kaletra, indtil du kan få en ny forsyning.
- Fortsæt med at tage denne medicin, indtil lægen anbefaler noget andet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det kan være vanskeligt at skelne mellem bivirkninger, der er forårsaget af Kaletra, og bivirkninger, der kan opstå pga. andre lægemidler, som du tager samtidig, eller som skyldes komplikationer forbundet med hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Følgende bivirkninger er rapporteret af patienter, som tog denne medicin. Du skal straks underrette din læge om disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden varer ved eller forværres, skal du søge lægehjælp.

Meget almindelige kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- diarré;
- kvalme
- øvre luftvejsinfektion.

Almindelige kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- betændelse i bugspytkirtlen;
- opkastning, forstørret mave, smerter i den nederste og øverste del af maven, luft i tarmen, fordøjelsesbesvær, nedsat appetit, tilbageløb af maveindholdet til spiserøret, hvilket kan give smerter;
 - **Fortæl din læge**, hvis du oplever kvalme, opkastning eller mavesmerter, da dette kan være tegn på pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).
- hævelse eller betændelse i maven eller tarmene;
- forhøjet kolesterolniveau i dit blod, forhøjet triglyceridniveau (en slags fedt) i dit blod, højt blodtryk;
- nedsættelse af kroppens evne til at forbrænde sukker herunder diabetes mellitus, vægttab;
- lavt antal røde blodlegemer, lavt antal hvide blodlegemer, der normalt bruges til at bekæmpe infektioner;
- udslæt, eksem, ophobning af skæl af fedtet hud;
- svimmelhed, angst, søvnløshed;
- følelse af træthed, mangel på kræfter og energi, hovedpine inklusive migræne;
- hæmorider;
- leverbetændelse inklusive forhøjede leverenzymmer;
- allergiske reaktioner inklusive udslæt og betændelse i munden;
- infektioner i nedre luftveje;
- forstørrede lymfeknuder;
- impotens, unormalt kraftig menstruation eller manglende menstruation;
- muskellidelser så som svaghed eller spasmer, smerter i led, muskler og ryg;
- skade på nerver i det perifere nervesystem;
- nattesved, kløe, udslæt inklusive hævede buler på huden, infektion i huden, betændelse i hud eller hårsække, ophobning af væske i celler eller væv.

Ikke almindelige kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- unormale drømme
- tab eller ændring af smag;
- hårtab;
- en abnormitet i elektrokardiogrammet (EKG) kaldet atrioventrikulært blok;
- belægninger inde i dine arterier, som kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde;
- betændelse i blodkar og kapillærer;
- betændelse i galdegangen;
- ukontrollerede rystelser af kroppen;
- forstoppelse;
- dyb venebetændelse i forbindelse med en blodprop;
- tør mund;
- manglende evne til at kontrollere afføring;
- betændelse i den første del af tyndtarmen lige efter maven, sår i fordøjelseskanalen, blødning fra fordøjelseskanalen eller endetarmen;
- røde blodlegemer i urinen;
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot);
- fedtaflejringer i leveren, forstørret lever;
- manglende testikelfunktion;

- en opblussen af symptomer relateret til en inaktiv infektion i din krop (immunrekonstitution);
- øget appetit;
- unormalt højt niveau af bilirubin (et farvestof, der dannes ved nedbrydelse af de røde blodlegemer) i blodet;
- nedsat lyst til sex;
- nyrebetændelse;
- knogledød forårsaget af dårlig blodtilførsel til området;
- sår i munden, betændelse i maven og tarmen;
- nyresvigt;
- nedbrydelse af muskelfibre, som resulterer i frigivelse af muskelfiberprotein (myoglobin) ind i blodbanen;
- en lyd i et eller begge ører som f.eks. en brummen, ringen eller fløjtetone;
- skælven;
- unormal lukning af en af hjerteklapperne (trikuspidklappen i hjertet);
- svimmelhed (følelse af rotation);
- øjenforstyrrelser, unormalt syn;
- vægtforøgelse.

Sjælden: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- alvorlige eller livstruende hududslæt og blister (Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme).

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- nyresten.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar Kaletra utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Kaletra efter den udløbsdato, der står på pakningen.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen er misfarvet eller indeholder partikler.

Hvordan skal jeg opbevare Kaletra og hvor længe

- Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
- Opbevaring efter åbning: Hvis Kaletra opbevares udenfor køleskab, må du ikke opbevare det ved temperaturer over 25°C, og du skal smide al ubrugt indhold ud efter 42 dage (6 uger). Det anbefales at skrive dato på pakningen, når den tages ud af køleskabet.
- Det er vigtigt at opbevare Kaletra i den beholder, den kom i og skift flaskens låg efter hver dosis. Hæld den ikke over i en anden beholder.

Sådan bortskaffer du ubrugt Kaletra

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kaletra indeholder

Aktive stoffer: lopinavir og ritonavir.

Hver ml Kaletra oral opløsning indeholder 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir.

Øvrige indholdsstoffer:

Alkohol, majssirup med højt fruktoseindhold, propylenglykol, rensset vand, glycerol, povidon, magnasweet-110 aroma (blanding af monoammonium glycyrrhizinat og glycerol), vaniljearoma (indeholdende p-hydroxybenzoesyre, p-hydroxybenzaldehyd, vanillinsyre, vanillin, heliotropin, ethylvanillin), polyoxylet (40) hydrogeneret ricinusolie, sukkervataroma (indeholdende ethylmaltol, ethylvanillin, acetoin, dihydrocoumarin, propylenglycol), kaliumacesulfam, saccharinnatrium, natriumchlorid, pebermynteolie, natriumcitrat, citronsyre, levomenthol.

Kaletras udseende og pakningstørrelse

Kaletra oral opløsning leveres i en gulbrun fler-dosis 60 ml flaske. Hver ml af Kaletra indeholder 80 mg lopinavir og 20 mg ritonavir.

Der er to pakningsstørrelser tilgængelige:

- 120 ml (2 flasker x 60 ml). Pakningen med 2 flasker indeholder også to 2 ml sprøjter med 0,1 ml inddelinger. Til voluminer op til 2 ml. En alternativ pakningsstørrelse er tilgængelig til større voluminer.
- 300 ml (5 flasker x 60 ml). Pakningen med 5 flasker indeholder også fem 5 ml sprøjter med 0,1 ml inddelinger. Til voluminer større end 2 ml. En alternativ pakningsstørrelse er tilgængelig til mindre voluminer.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstillere:

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kaletra 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter lopinavir/ritonavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Kaletra til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Kaletra
3. Sådan skal du tage Kaletra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

- Din læge har ordineret Kaletra som hjælp til at kontrollere din hiv-infektion (humant immundefektvirus-infektion). Det gør Kaletra ved at nedsætte den hastighed, hvormed infektionen breder sig i kroppen.
- Kaletra helbreder ikke hiv-infektion eller AIDS.
- Kaletra kan anvendes af børn fra 2 år, unge og voksne, der er smittet med hiv, som er den virus, der forårsager aids.
- Kaletra indeholder de aktive stoffer lopinavir og ritonavir. Kaletra er et antiretroviralt lægemiddel. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes proteasehæmmere.
- Kaletra ordineres til brug i kombination med andre antivirale lægemidler. Din læge vil diskutere med dig og afgøre, hvilke lægemidler der er mest velegnede til dig.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Kaletra

Tag ikke Kaletra

- hvis du er allergisk over for lopinavir, ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kaletra (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlige leverproblemer.

Tag ikke Kaletra sammen med nogen af følgende lægemidler

- astemizol eller terfenadin (bruges normalt til behandling af allergisymptomer – disse lægemidler kan være tilgængelige uden recept);
- midazolam, når det tages oralt (gennem munden) eller triazolam (bruges til at lindre angst og/eller afhjælpe søvnbesvær);
- pimozid (bruges til behandling af skizofreni);
- quetiapin (bruges til behandling af skizofreni, bipolær lidelse (manio-depressiv lidelse) og depression);
- lurasidon (bruges til behandling af depression);

- ranolazin (bruges til behandling af kronisk smerte i brystet [angina]);
- cisaprid (bruges til lindring af visse maveproblemer);
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin (brugt til behandling af migræne);
- amiodaron, dronedaron (brugt til behandling af unormal hjerterytme);
- lovastatin, simvastatin (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- lomitapid (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- alfuzosin (bruges til at behandle symptomer på forstørret blærehalskirtel hos mænd (godartet prostatahyperplasi));
- fusidinsyre (brugt til behandling af hudinfektioner forårsaget af Staphylococcus bakterier såsom børnesår og eksem med betændelse. Fusidinsyre brugt til behandling af langvarige infektioner i knogler og led kan tages med rådgivning fra lægen (se Brug af anden medicin sammen med Kaletra));
- colchicin (brugt til behandling af urinsyregigt), hvis du har problemer med nyre- og/eller lever (se punktet Brug af anden medicin sammen med Kaletra);
- elbasvir/grazoprevir (bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus [HCV];
- neratinib (bruges til at behandle brystkræft);
- avanafil eller vardenafil (brugt til behandling af potensproblemer);
- sildenafil ved brug til behandling af unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension). Sildenafil brugt til at behandle potensproblemer kan tages efter lægens vejledning (se punktet Brug af anden medicin sammen med Kaletra);
- naturlægemidler, der indeholder perikon (Hypericum perforatum).

Se listen med lægemidler nedenfor under ‘Brug af anden medicin sammen med Kaletra’ for at få oplysninger om visse andre lægemidler, som kræver, at der udvises særlig forsigtighed.

Hvis du i øjeblikket tager et af disse lægemidler, skal du bede din læge om foretage de nødvendige ændringer enten i behandlingen af dine andre sygdom(me) eller i din antiretrovirale behandling.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Kaletra.

Vigtig information

- Personer, der tager Kaletra, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv og AIDS. Det er derfor vigtigt, at din læge fortsat overvåger dig, mens du tager Kaletra.

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har eller har haft

- **Hæmofili A og B**, da Kaletra kan øge risikoen for blødning.
- **Diabetes**, da der er rapporteret om forhøjet blodsukker hos patienter i behandling med Kaletra.
- **Tidligere leverproblemer**, da patienter, som tidligere har haft en leversygdom, herunder kronisk hepatitis B eller C, har en øget risiko for at få alvorlige og eventuelt dødbringende leverbivirkninger.

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn oplever

- Kvalme, opkastning, mavesmerter, åndedrætsbesvær og svær muskelsvaghed i benene og armene, da disse symptomer kan være tegn på forhøjede mælkesyre-niveauer.
- Tørst, hyppig vandladning, sløret syn eller vægttab, da disse symptomer kan være tegn på forhøjede blodsukkerniveauer.
- Kvalme, opkastning og mavesmerter, da en stor stigning i mængden af triglycerider (fedtstoffer i blodet) anses for at være en risikofaktor for pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen), og disse symptomer kan tyde på denne sygdom.
- Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, så kroppen bliver i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Foruden opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet går til angreb på rask kropsvæv) også forekomme efter, at du er startet på at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen. Hvis du bemærker nogen symptomer på infektion eller andre symptomer såsom muskelsvaghed, svaghed som starter i hænder og fødder og bevæger sig op gennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte din læge for at få den nødvendige behandling.
- **Stivhed i led, ømhed og smerter** (især i hofte, knæ og skulder) og indskrænket bevægelighed, da nogle patienter, som tager disse lægemidler, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør som følge af nedsat blodtilførsel til knoglen). Længden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af kortikosteroider, indtagelse af alkohol, svær immunsuppression (nedsat aktivitet i immunsystemet), højere legemsmasseindeks (BMI) m.m. kan være nogle af de risikofaktorer, der er, for at udvikle denne sygdom.
- **Muskelsmerter**, ømhed eller svækkelse, især i kombination med disse lægemidler. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.
- Symptomer på svimmelhed, uklarhed, besvimmelse eller fornemmelse af unormal hjerterytme. Kaletra kan forårsage ændringer i din hjerterytme og i den elektriske aktivitet i hjertet. Disse forandringer kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

Brug af anden medicin sammen med Kaletra

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

- antibiotika (f.eks. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
- medicin mod kræft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, de fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, også vincristin og vinblastin);
- blodfortyndende lægemidler (f.eks. dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar og warfarin);
- lægemidler mod depression (f.eks. trazodon, bupropion);
- lægemidler mod epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, lamotrigin og valproat);
- lægemidler mod svamp (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- lægemidler mod urinsyre-gigt (f.eks. colchicin). Du må ikke tage Kaletra sammen med colchicin, hvis du har problemer med nyre- og/eller lever (se også punktet ”**Tag ikke Kaletra**” ovenfor);
- lægemiddel mod tuberkulose (bedaquilin, delamanid);
- antivirale midler, som bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virusinfektion hos voksne (f.eks. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- lægemidler til behandling af rejsningsproblemer (f.eks. sildenafil og tadalafil);
- fusidinsyre brugt til behandling af langvarige infektioner i knogler og led (f.eks. osteomyelitis);
- hjertemedicin, herunder:
 - digoxin;

- calciumantagonister (f.eks. felodipin, nifedipin, nicardipin);
- lægemidler, der anvendes mod uregelmæssig hjerterytme (f.eks. bepridil, systemisk lidocain, quinidin);
- hiv-CCR5-antagonister (f.eks. maraviroc);
- hiv-1-integrase-hæmmer (f.eks. raltegravir);
- lægemidler, der anvendes til behandling af lavt antal blodplader i blodet (f.eks. fostamatinib);
- levothyroxin (bruges til at behandle problemer med skjoldbruskkirtlen);
- lægemidler, der anvendes til at sænke kolesterolniveauet i blodet (f.eks. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin);
- lægemidler mod astma og andre lungesygdomme såsom kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (f.eks. salmeterol);
- lægemidler mod unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (f.eks. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- lægemidler, som påvirker immunsystemet (f.eks. ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
- lægemidler, som bruges til rygeophør (f.eks. bupropion);
- smertestillende lægemidler (f.eks. fentanyl);
- morfinlignende lægemidler (f.eks. methadon);
- non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTIs) (f.eks. efavirenz, nevirapin);
- oral prævention eller depotplaster til forebyggelse af graviditet (se nedenstående afsnit med overskriften **Præventionsmidler**);
- proteasehæmmere (f.eks. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- beroligende lægemidler (f.eks. midazolam indgivet ved injektion);
- steroider (f.eks. budesonid, dexamethason, fluticasonpropionat, ethinylestradiol, triamcinolon).

Se listen over lægemidler ovenfor under ‘**Tag ikke Kaletra sammen med nogen af følgende lægemidler**’ for at få oplysninger om lægemidler, som du ikke må tage sammen med Kaletra.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Lægemidler til behandling af rejsningsproblemer (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Tag ikke Kaletra**, hvis du i øjeblikket tager avanafil eller vardenafil.
- Du må ikke tage Kaletra, hvis du tager sildenafil for at behandle unormalt forhøjet blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (se også punktet **Tag ikke Kaletra** ovenfor).
- Hvis du tager sildenafil eller tadalafil og Kaletra sammen, kan du risikere at få bivirkninger såsom lavt blodtryk, besvimelse, synsændringer og rejsning af penis, der varer mere end 4 timer. Hvis en rejsning varer mere end 4 timer, skal du søge lægehjælp **omgående** for at undgå permanent skade af penis. Din læge kan forklare disse symptomer nærmere.

Præventionsmidler

- Hvis du i øjeblikket bruger et oralt præventionsmiddel eller et depotplaster til forebyggelse af graviditet, skal du bruge et supplerende eller en anden type præventionsmiddel (f.eks. kondom), da Kaletra kan forringe virkningen af orale præventionsmidler og depotplastre.

Graviditet og amning

- Fortæl **omgående** din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.
- Det anbefales, at kvinder, som lever med hiv, ikke ammer deres spædbørn, da der er risiko for, at barnet kan blive smittet med hiv gennem modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kaletra er ikke specifikt afprøvet med hensyn til mulige virkninger på evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Undlad at køre bil eller betjene maskiner, hvis du får en eller flere bivirkninger (f.eks. kvalme), som påvirker din evne til at gøre dette på forsvarlig vis. Kontakt din læge.

Kaletra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Kaletra

Det er vigtigt, at Kaletra-tabletter synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses.

- Tag altid Kaletra nøjagtigt efter lægens anvisning.
- Er du i tvivl om, hvordan du skal tage medicinen, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget Kaletra skal der tages og hvornår?

Brug til voksne

- Den sædvanlige voksendosis er 400 mg/100 mg to gange dagligt, dvs. hver 12. time, sammen med andre anti-hiv-lægemidler. Voksne patienter, som ikke tidligere har taget anden antiviral medicin, kan også tage Kaletra-tabletter en gang dagligt som en 800 mg/200 mg dosis. Din læge vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage. Voksne patienter, som tidligere har taget anden antiviral medicin kan tage Kaletra-tabletter en gang dagligt som en 800 mg/200 mg dosis, hvis deres læge beslutter, at det er hensigtsmæssigt.
- Kaletra må ikke tages en gang dagligt med efavirenz, nevirapin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin.
- Kaletra-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

Brug til børn

- Til børn vil lægen fastsætte den korrekte dosis (antal tabletter) på baggrund af barnets højde og vægt.
- Kaletra-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

Kaletra fås også som 100/25 mg filmovertrukne tabletter. Kaletra oral opløsning er tilgængelig til patienter, der ikke kan tage tabletter.

Hvis du eller dit barn har taget for meget Kaletra

- Hvis du bliver klar over, at du har taget for meget Kaletra, skal du straks kontakte din læge.
- Hvis du ikke kan komme i kontakt med din læge, skal du henvende dig på hospitalet.

Hvis du eller dit barn har glemt at tage Kaletra

Hvis du tager Kaletra to gange dagligt

Hvis du opdager, at du har glemt en dosis inden for 6 timer fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du tage den glemte dosis snarest muligt og derefter fortsætte med at tage din normale dosis til sædvanlig tid, som foreskrevet af din læge.

Hvis du opdager, at du har glemt en dosis 6 timer eller længere fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du tager Kaletra en gang dagligt

Hvis du opdager, at du har glemt en dosis inden for 12 timer fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du tage den glemte dosis snarest muligt og derefter fortsætte med at tage din normale dosis til sædvanlig tid, som foreskrevet af din læge.

Hvis du opdager, at du har glemt en dosis 12 timer eller længere fra det tidspunkt, du skulle have taget dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du eller dit barn holder op med at tage Kaletra

- Du må ikke ændre eller holde op med at tage den daglige dosis Kaletra uden først at konsultere din læge.
- Du skal altid tage Kaletra to gange dagligt for at bidrage med kontrollere din hiv-infektion, lige meget hvor meget bedre du føler dig.
- Hvis du tager Kaletra som anbefalet, burde du få de bedste muligheder for at forsinke udvikling af resistens over for medicinen.
- Hvis en bivirkning forhindrer dig i at tage Kaletra som anvist, skal du straks informere din læge om det.
- Sørg altid for at have tilstrækkeligt med Kaletra på lager, så du ikke løber tør. Når du er på rejse eller skal indlægges på hospital, skal du sørge for at have tilstrækkeligt med Kaletra, indtil du kan få en ny forsyning.
- Fortsæt med at tage denne medicin, indtil lægen anbefaler noget andet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det kan være vanskeligt at skelne mellem bivirkninger, der er forårsaget af Kaletra, og bivirkninger, der kan opstå pga. andre lægemidler, som du tager samtidig, eller som skyldes komplikationer forbundet med hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Følgende bivirkninger er rapporteret af patienter, som tog denne medicin. Du skal straks underrette din læge om disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden varer ved eller forværres, skal du søge lægehjælp.

Meget almindelige kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- diarré;
- kvalme
- øvre luftvejsinfektion.

Almindelige kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- betændelse i bugspytkirtlen;
- opkastning, forstørret mave, smerter i den nederste og øverste del af maven, luft i tarmen, fordøjelsesbesvær, nedsat appetit, tilbageløb af maveindholdet til spiserøret, hvilket kan give smerter;

- **Fortæl det altid til lægen**, hvis du får kvalme, opkastning eller mavesmerter, da dette kan være tegn på pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).
- hævelse eller betændelse i maven eller tarmene;
- forhøjet kolesterolniveau i dit blod, forhøjet triglyceridniveau (en slags fedt) i dit blod, højt blodtryk;
- nedsættelse af kroppens evne til at forbrænde sukker herunder diabetes mellitus, væggtab;
- lavt antal røde blodlegemer, lavt antal hvide blodlegemer, der normalt bruges til at bekæmpe infektioner;
- udslæt, eksem, ophobning af skæl af fedtet hud;
- svimmelhed, angst, søvnløshed;
- følelse af træthed, mangel på kræfter og energi, hovedpine inklusive migræne;
- hæmorider;
- leverbetændelse inklusive forhøjede leverenzzymer;
- allergiske reaktioner inklusive udslæt og betændelse i munden;
- infektioner i nedre luftveje;
- forstørrede lymfeknuder;
- impotens, unormalt kraftig menstruation eller manglende menstruation;
- muskellidelser så som svaghed eller spasmer, smerter i led, muskler og ryg;
- skade på nerver i det perifere nervesystem;
- nattesved, kløe, udslæt inklusive hævede buler på huden, infektion i huden, betændelse i hud eller hårsække, ophobning af væske i celler eller væv.

Ikke almindelige kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- unormale drømme
- tab eller ændring af smag;
- hårtab;
- en abnormitet i elektrokardiogrammet (EKG) kaldet atrioventrikulært blok;
- belægnings inde i dine arterier, som kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde;
- betændelse i blodkar og kapillærer;
- betændelse i galdegangen;
- ukontrollerede rystelser af kroppen;
- forstoppelse;
- dyb venebetændelse i forbindelse med en blodprop;
- tør mund;
- manglende evne til at kontrollere afføring;
- betændelse i den første del af tyndtarmen lige efter maven, sår i fordøjelseskanalen, blødning fra fordøjelseskanalen eller endetarmen;
- røde blodlegemer i urinen;
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot);
- fedtaflejringer i leveren, forstørret lever;
- manglende testikelfunktion;
- en opblussen af symptomer relateret til en inaktiv infektion i kroppen (immunrekonstitution);
- øget appetit;
- unormalt højt niveau af bilirubin (et farvestof, der dannes ved nedbrydelse af de røde blodlegemer) i blodet;
- nedsat lyst til sex;
- nyrebetændelse;
- knogledød forårsaget af dårlig blodtilførsel til området;
- sår i munden, betændelse i maven og tarmen;
- nyresvigt;
- nedbrydelse af muskelfibre, som resulterer i frigivelse af muskelfiberprotein (myoglobin) ind i blodbanen;
- en lyd i et eller begge ører som f.eks. en brummen, ringen eller fløjtetone;
- skælven;

- unormal lukning af en af hjerteklapperne (trikuspidklappen i hjertet);
- svimmelhed (følelse af rotation);
- øjenforstyrrelser, unormalt syn;
- vægtforøgelse.

Sjælden: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- alvorlige eller livstruende hududslæt og blister (Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme).

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- nyresten

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar Kaletra utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Kaletra efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker nogen som helst misfarvning.

Sådan bortskaffer du ubrugt Kaletra

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kaletra indeholder:

Aktive stoffer: lopinavir og ritonavir.

- Hver Kaletra-tablet indeholder 200 mg lopinavir og 50 mg ritonavir

Øvrige indholdsstoffer:

Tablet:

Copovidon, sorbitanlaurat, kolloid vandfri silica, copovidon, natriumstearylfumarat.

Tabletovertræk:

Hypromellose, titandioxid, macrogoler type 400 (polyetylen glycol 400), hydroxypropylcellulose, talkum, kolloid vandfri silica, macrogoler type 3350 (polyetylen glycol 3350), rød jernoxid E172, polysorbat 80.

Kaletras udseende og pakningsstørrelser

Kaletra filmovertrukne tabletter er røde med påtrykt koden ”AL” på den ene side.

- Kaletra filmovertrukne tabletter leveres også i pakninger, som indeholder 120 tabletter (1 plastik beholder á 120 tabletter) og multipakninger, som indeholder 3 plastik beholdere som indeholder 120 tabletter (360 tabletter). Blister multipakninger, som indeholder 120 tabletter (1 pakning á 120 tabletter eller 3 pakninger, som indeholder 40 tabletter) er også tilgængelige.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis tilgængelige.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstillere:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Tyskland
Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kaletra 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter lopinavir/ritonavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Kaletra til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Kaletra
3. Sådan skal du tage Kaletra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

- Din læge har ordineret Kaletra som hjælp til at kontrollere din hiv-infektion (humant immundefektvirus-infektion). Det gør Kaletra ved at nedsætte den hastighed, hvormed infektionen breder sig i kroppen.
- Kaletra helbreder ikke hiv-infektion eller AIDS.
- Kaletra kan anvendes af børn fra 2 år, unge og voksne, der er smittet med hiv, som er den virus, der forårsager aids.
- Kaletra indeholder de aktive stoffer lopinavir og ritonavir. Kaletra er et antiretroviralt lægemiddel. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes proteasehæmmere.
- Kaletra ordineres til brug i kombination med andre antivirale lægemidler. Din læge vil diskutere med dig og afgøre, hvilke lægemidler der er mest velegnede til dig.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Kaletra

Tag ikke Kaletra

- hvis du er allergisk over for lopinavir, ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kaletra (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlige leverproblemer.

Tag ikke Kaletra sammen med nogen af følgende lægemidler

- astemizol eller terfenadin (bruges normalt til behandling af allergisymptomer – disse lægemidler kan være tilgængelige uden recept);
- midazolam, når det tages oralt (gennem munden) eller triazolam (bruges til at lindre angst og/eller afhjælpe søvnbesvær);
- pimozid (bruges til behandling af skizofreni);
- quetiapin (bruges til behandling af skizofreni, bipolær lidelse (manio-depressiv lidelse) og depression);
- lurasidon (bruges til behandling af depression);

- ranolazin (bruges til behandling af kronisk smerte i brystet [angina]);
- cisaprid (brugt til lindring af visse maveproblemer);
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin (brugt til behandling af migræne);
- amiodaron, dronedaron (brugt til behandling af unormal hjerterytme);
- lovastatin, simvastatin (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- lomitapid (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- alfuzosin (bruges til at behandle symptomer på forstørret blærehalskirtel hos mænd (godartet prostatahyperplasi);
- fusidinsyre (brugt til behandling af hudinfektioner forårsaget af Staphylococcus bakterier såsom børnesår og eksem med betændelse. Fusidinsyre brugt til behandling af langvarige infektioner i knogler og led kan tages med rådgivning fra lægen (se Brug af anden medicin sammen med Kaletra);
- colchicin (brugt til behandling af urinsyregigt), hvis du har problemer med nyre- og/eller lever (se punktet Brug af anden medicin sammen med Kaletra);
- elbasvir/grazoprevir (bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus [HCV];
- neratinib (bruges til at behandle brystkræft);
- avanafil eller vardenafil (brugt til behandling af potensproblemer);
- sildenafil ved brug til behandling af unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension). Sildenafil brugt til at behandle potensproblemer kan tages efter lægens vejledning (se punktet Brug af anden medicin sammen med Kaletra).
- naturlægemidler, der indeholder perikon (Hypericum perforatum).

Se listen over herunder lægemidler under ‘Brug af anden medicin sammen med Kaletra’ for at få oplysninger om visse andre lægemidler, som kræver, at der udvises særlig forsigtighed.

Hvis du i øjeblikket tager et af disse lægemidler, skal du bede din læge om foretage de nødvendige ændringer enten i behandlingen af dine andre sygdom(me) eller i din antiretrovirale behandling.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Kaletra.

Vigtig information

- Personer, der tager Kaletra, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv og AIDS. Det er derfor vigtigt, at din læge fortsat overvåger dig, mens du tager Kaletra.

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har eller har haft

- **Hæmofili A og B**, da Kaletra kan øge risikoen for blødning.
- **Diabetes**, da der er rapporteret om forhøjet blodsukker hos patienter i behandling med Kaletra.
- **Tidligere leverproblemer**, da patienter, som tidligere har haft en leversygdom, herunder kronisk hepatitis B eller C, har en øget risiko for at få alvorlige og eventuelt dødbringende leverbivirkninger.

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn oplever

- Kvalme, opkastning, mavesmerter, åndedrætsbesvær og svær muskelsvaghed i benene og armene, da disse symptomer kan være tegn på forhøjede mælkesyreniveauer.
- Tørst, hyppig vandladning, sløret syn eller vægttab, da disse symptomer kan være tegn på forhøjede blodsukkerniveauer.

- Kvalme, opkastning og mavesmerter, da en stor stigning i mængden af triglycerider (fedtstoffer i blodet) anses for at være en risikofaktor for pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen), og disse symptomer kan tyde på denne sygdom.
- Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, så kroppen bliver i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Foruden opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet går til angreb på rask kropsvæv) også forekomme efter, at du er startet på at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen. Hvis du bemærker nogen symptomer på infektion eller andre symptomer såsom muskelsvaghed, svaghed som starter i hænder og fødder og bevæger sig op gennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte din læge for at få den nødvendige behandling.
- **Stivhed i led, ømhed og smerter** (især i hofte, knæ og skulder) og indskrænket bevægelighed, da nogle patienter, som tager disse lægemidler, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør som følge af nedsat blodtilførsel til knoglen). Længden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af kortikosteroider, indtagelse af alkohol, svær immunsuppression (nedsat aktivitet i immunsystemet), højere legemsmasseindeks (BMI) m.m. kan være nogle af de risikofaktorer, der er, for at udvikle denne sygdom.
- **Muskelsmerter**, ømhed eller svækkelse, især i kombination med disse lægemidler. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.
- Symptomer på svimmelhed, uklarhed, besvimmelse eller fornemmelse af unormal hjerterytme. Kaletra kan forårsage ændringer i din hjerterytme og i den elektriske aktivitet i hjertet. Disse forandringer kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

Brug af anden medicin sammen med Kaletra

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

- antibiotika (f.eks. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
- medicin mod kræft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, de fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, også vincristin og vinblastin);
- blodfortyndende lægemidler (f.eks. dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar og warfarin);
- lægemidler mod depression (f.eks. trazodon, bupropion);
- lægemidler mod epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, lamotrigin og valproat);
- lægemidler mod svamp (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- lægemidler mod urinsyreigt (f.eks. colchicin). Du må ikke tage Kaletra sammen med colchicin, hvis du har problemer med nyre- og/eller lever (se også punktet ”**Tag ikke Kaletra**” ovenfor);
- lægemiddel mod tuberkulose (bedaquilin, delamanid);
- antivirale midler, som bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virusinfektion hos voksne (f.eks. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- lægemidler til behandling af rejsningsproblemer (f.eks. sildenafil og tadalafil);
- fusidinsyre brugt til behandling af langvarige infektioner i knogler og led (f.eks. osteomyelitis);
- hjertemedicin, herunder:
 - digoxin;
 - calciumantagonister (f.eks. felodipin, nifedipin, nicardipin);
 - lægemidler, der anvendes mod uregelmæssig hjerterytme (f.eks. bepridil, systemisk lidocain, quinidin);
- hiv-CCR5-antagonister (f.eks. maraviroc);
- hiv-1-integrase-hæmmer (f.eks. raltegravir);
- lægemidler, der anvendes til behandling af lavt antal blodplader i blodet (f.eks. fostamatinib);

- levothyroxin (bruges til at behandle problemer med skjoldbruskkirtlen);
- lægemidler, der anvendes til at sænke kolesterolniveauet i blodet (f.eks. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin);
- lægemidler mod astma og andre lungesygdomme såsom kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (f.eks. salmeterol);
- lægemidler mod unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (f.eks. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- lægemidler, som påvirker immunsystemet (f.eks. ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
- lægemidler, som bruges til rygeophør (f.eks. bupropion);
- smertestillende lægemidler (f.eks. fentanyl);
- morfinlignende lægemidler (f.eks. methadon);
- non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTIs) (f.eks. efavirenz, nevirapin);
- oral prævention eller depotplaster til forebyggelse af graviditet (se nedenstående afsnit med overskriften **Præventionsmidler**);
- proteasehæmmere (f.eks. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- beroligende lægemidler (f.eks. midazolam indgivet ved injektion);
- steroider (f.eks. budesonid, dexamethason, fluticasonpropionat, ethinylestradiol, triamcinolon).

Se listen over lægemidler herover under '**Tag ikke Kaletra sammen med nogen af følgende lægemidler**' for at få oplysninger om lægemidler, som du ikke må tage sammen med Kaletra.

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Lægemidler til behandling af rejsningsproblemer (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Tag ikke Kaletra**, hvis du i øjeblikket tager avanafil eller vardenafil.
- Du må ikke tage Kaletra med sildenafil for at behandle unormalt forhøjet blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (se også punktet **Tag ikke Kaletra**).
- Hvis du tager sildenafil eller tadalafil og Kaletra sammen, kan du risikere at få bivirkninger såsom lavt blodtryk, besvimelse, synsændringer og rejsning af penis, der varer mere end 4 timer. Hvis en rejsning varer mere end 4 timer, skal du søge lægehjælp **omgående** for at undgå permanent skade af penis. Din læge kan forklare disse symptomer nærmere.

Præventionsmidler

- Hvis du i øjeblikket bruger et oralt præventionsmiddel eller et depotplaster til forebyggelse af graviditet, skal du bruge et supplerende eller en anden type præventionsmiddel (f.eks. kondom), da Kaletra kan forringe virkningen af orale præventionsmidler og depotplastre.

Graviditet og amning

- Fortæl **omgående** din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.
- Det anbefales, at kvinder, som lever med hiv, ikke ammer deres spædbørn, da der er risiko for, at barnet kan blive smittet med hiv gennem modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kaletra er ikke specifikt afprøvet med hensyn til mulige virkninger på evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Undlad at køre bil eller betjene maskiner, hvis du får en eller flere bivirkninger (f.eks. kvalme), som påvirker din evne til at gøre dette på forsvarlig vis. Kontakt din læge.

Kaletra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan du tage Kaletra

Det er vigtigt, at Kaletra-tabletter synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses.

- Tag altid Kaletra nøjagtigt efter lægens anvisning.
- Er du i tvivl om, hvordan du skal tage medicinen, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget Kaletra skal der tages og hvornår?

Brug til voksne

- Den sædvanlige voksendosis er 400 mg/100 mg to gange dagligt, dvs. hver 12. time, sammen med andre anti-hiv-lægemidler. Voksne patienter, som ikke tidligere har taget anden antiviral medicin, kan også tage Kaletra tabletter en gang dagligt som en 800 mg/200 mg dosis. Din læge vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage. Voksne patienter, som tidligere har taget anden antiviral medicin kan tage Kaletra-tabletter en gang dagligt som en 800 mg/200 mg dosis, hvis deres læge beslutter, at det er hensigtsmæssigt.
- Kaletra må ikke tages en gang dagligt med efavirenz, nevirapin, carbamazepin, phenobarbital og fenytoin.
- Kaletra-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

Brug til børn på 2 år og opefter

- Til børn vil lægen fastsætte den korrekte dosis (antal tabletter) på baggrund af barnets højde og vægt.
- Kaletra-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

Kaletra fås også som 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter. Kaletra oral opløsning er tilgængelig til patienter, der ikke kan tage tabletter.

Hvis du eller dit barn har taget for meget Kaletra

- Hvis du bliver klar over, at du har taget for meget Kaletra, skal du straks kontakte din læge.
- Hvis du ikke kan komme i kontakt med din læge, skal du henvende dig på hospitalet.

Hvis du eller dit barn har glemt at tage Kaletra

Hvis du tager Kaletra to gange dagligt

- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis inden for 6 timer fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du tage den glemte dosis snarest muligt og derefter fortsætte med at tage din normale dosis til sædvanlig tid, som foreskrevet af din læge.
- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis 6 timer eller længere fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du tager Kaletra en gang dagligt

- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis inden for 12 timer fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du tage den glemte dosis snarest muligt og derefter fortsætte med at tage din normale dosis til sædvanlig tid, som foreskrevet af din læge.

- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis 12 timer eller længere fra det tidspunkt, du skulle have taget dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du eller dit barn holder op med at tage Kaletra

- Du må ikke ændre eller holde op med at tage den daglige dosis Kaletra uden først at konsultere din læge.
- Du skal altid tage Kaletra to gange dagligt for at bidrage med kontrollere din hiv-infektion, lige meget hvor meget bedre du føler dig.
- Hvis du tager Kaletra som anbefalet, burde du få de bedste muligheder for at forsinke udvikling af resistens over for medicinen.
- Hvis en bivirkning forhindrer dig i at tage Kaletra som anvist, skal du straks informere din læge om det.
- Sørg altid for at have tilstrækkeligt med Kaletra på lager, så du ikke løber tør. Når du er på rejse eller skal indlægges på hospital, skal du sørge for at have tilstrækkeligt med Kaletra, indtil du kan få en ny forsyning.
- Fortsæt med at tage denne medicin, indtil lægen anbefaler noget andet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det kan være vanskeligt at skelne mellem bivirkninger, der er forårsaget af Kaletra, og bivirkninger, der kan opstå pga. andre lægemidler, som du tager samtidig, eller som skyldes komplikationer forbundet med hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Følgende bivirkninger er rapporteret af patienter, som tog denne medicin. Du skal straks underrette din læge om disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden varer ved eller forværres, skal du søge lægehjælp.

Meget almindelige kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- diarré;
- kvalme
- øvre luftvejsinfektion.

Almindelige kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- betændelse i bugspytkirtlen;
- opkastning, forstørret mave, smerter i den nederste og øverste del af maven, luft i tarmen, fordøjelsesbesvær, nedsat appetit, tilbageløb af maveindholdet til spiserøret, hvilket kan give smerter;
 - **Fortæl det altid til lægen**, hvis du får kvalme, opkastning eller mavesmerter, da dette kan være tegn på pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).
- hævelse eller betændelse i maven eller tarmene;
- forhøjet kolesterolniveau i dit blod, forhøjet triglyceridniveau (en slags fedt) i dit blod, højt blodtryk;
- nedsættelse af kroppens evne til at forbrænde sukker herunder diabetes mellitus, vægttab;
- lavt antal røde blodlegemer, lavt antal hvide blodlegemer, der normalt bruges til at bekæmpe infektioner;
- udslæt, eksem, ophobning af skæl af fedtet hud;
- svimmelhed, angst, søvnløshed;

- følelse af træthed, mangel på kræfter og energi, hovedpine inklusive migræne;
- hæmorider;
- leverbetændelse inklusive forhøjede leverenzymmer;
- allergiske reaktioner inklusive udslæt og betændelse i munden;
- infektioner i nedre luftveje;
- forstørrede lymfeknuder;
- impotens, unormalt kraftig menstruation eller manglende menstruation;
- muskellidelser så som svaghed eller spasmer, smerter i led, muskler og ryg;
- skade på nerver i det perifere nervesystem;
- nattesved, kløe, udslæt inklusive hævede buler på huden, infektion i huden, betændelse i hud eller hårsække, ophobning af væske i celler eller væv.

Ikke almindelige kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- unormale drømme
- tab eller ændring af smag;
- hårtab;
- en abnormitet i elektrokardiogrammet (EKG) kaldet atrioventrikulært blok;
- belægninger inde i dine arterier, som kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde;
- betændelse i blodkar og kapillærer;
- betændelse i galdegangen;
- ukontrollerede rystelser af kroppen;
- forstoppelse;
- dyb venebetændelse i forbindelse med en blodprop;
- tør mund;
- manglende evne til at kontrollere afføring;
- betændelse i den første del af tyndtarmen lige efter maven, sår i fordøjelseskanalen, blødning fra fordøjelseskanalen eller endetarmen;
- røde blodlegemer i urinen;
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot);
- fedtaflejringer i leveren, forstørret lever;
- manglende testikelfunktion;
- en opblussen af symptomer relateret til en inaktiv infektion i din krop (immunrekonstitution);
- øget appetit;
- unormalt højt niveau af bilirubin (et farvestof, der dannes ved nedbrydelse af de røde blodlegemer) i blodet;
- nedsat lyst til sex;
- nyrebetændelse;
- knogledød forårsaget af dårlig blodtilførsel til området;
- sår i munden, betændelse i maven og tarmen;
- nyresvigt;
- nedbrydelse af muskelfibre, som resulterer i frigivelse af muskelfiberprotein (myoglobin) ind i blodbanen;
- en lyd i et eller begge ører som f.eks. en brummen, ringen eller fløjtetone;
- skælven;
- unormal lukning af en af hjerteklapperne (trikuspidklappen i hjertet);
- svimmelhed (følelse af rotation);
- øjenforstyrrelser, unormalt syn;
- vægtforøgelse.

Sjælden: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- alvorlige eller livstruende hududslæt og blister (Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme). Det vides ikke, hvor ofte disse bivirkninger forekommer.

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- nyresten

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar Kaletra utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Kaletra efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker nogen som helst misfarvning.

Sådan bortskaffer du ubrugt Kaletra

Spørg apoteketspersonalet, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kaletra indeholder:

Aktive stoffer: lopinavir og ritonavir.

Hver Kaletra-tablet indeholder 100 mg lopinavir og 25 mg ritonavir

Øvrige indholdsstoffer:

Tablet:

Kolloid vandfri silica, copovidon, natriumstearylfumarat og sorbitanlaurat.

Tabletovertræk:

Polyvinylalkohol, talkum, titandioxid, macrogoler type 3350 og rød jernoxid E172.

Kaletras udseende og pakningsstørrelser

Kaletra filmovertrukne tabletter er lyserøde med påtrykt koden ” AC” på den ene side.

Kaletra 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter findes i en plastik beholder, som indeholder 60 tabletter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.