

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull 1 ml Kaletra taħlita likwida li tittiehed mill-ħalq fiha 80 mg ta' lopinavir ko-formulata ma 20 mg ritonavir bhala mġieghel farmakokinetiku.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull 1 ml fih 356.3 mg alkoħol (42.4% v/v), 168.6 mg corn syrup bil-fructose għoli, 152.7 mg propylene glycol (15.3% w/v) (ara sezzjoni 4.3), 10.2 mg polyoxyl 40 hydrogenated castor oil u 4.1 mg acesulfame potassium (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Is-soluzzjoni hija safra ċara għal orangjo.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kaletra huwa indikat flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħra għat-trattament ta' adulti, adoloxxenti u tfal b'età minn 14-il ġurnata u 'il fuq infettati bil- *human immunodeficiency virus* (HIV-1).

Ix-xelta li tuża Kaletra biex tittrata pazjenti infettati bl-HIV-1 prettrattati bil-kbir bi inibituri tal-*protease* għandha tkun ibbażata fuq testijiet ta' rezistenza virali individwali u storja ta' trattament tal-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kaletra għandu jiġi preskritt minn tobba li għandhom esperjenza fi trattamenti ta' infezzjoni ta' HIV.

Pożoloġija

Adulti u adoloxxenti

Id-dużaġġ irrikmandat ta' Kaletra huwa ta' 5 ml ta' soluzzjoni orali (400/100 mg) darbtejn kuljum ma' l-ikel.

Popolazzjoni Pedjatrika b'età minn 14-il ġurnata u 'il fuq

Il-formulazzjoni soluzzjoni orali hija l-għażla irrikandata għal dużaġġ akkurat fi tfal ibbażat fuq l-arja tal-wiċċ tal-ġisem jew piż tal-ġisem. Minkejja dan, jekk jiġi meqjus neċessarju rikorriment għall-forma solida ta' dużaġġ orali fi tfal li jiżnu inqas minn 40 kg jew b'BSA ta' bejn 0.5 u 1.4 m² u huma kapaċi jibilgħu l-pilloli, jistgħu jintużaw pilloli ta' Kaletra 100 mg/25 mg. Id-doża tal-pilloli ta' Kaletra fl-adulti

(400/100 mg darbtejn kuljum) tista' tintuza fit-tfal li jiżnu 40 kg jew aktar jew bl-arja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA)* aktar minn 1.4 m². Il-pilloli ta' Kaletra jingħataw b'mod orali u għandhom jinbelgħu sħaħ mingħajr ma tomgħodhom, tkissirhom jew tfarrakhom. Jekk jogħġbok irreferi għall-Karatteristiċi tal-Prodott fil-qosor tal-pilloli miksija b'rita ta' Kaletra 100 mg/25 mg.

Ammonti totali ta' alkohol u propylene glycol minn kull mediċina, inklużi Kaletra soluzzjoni orali, li jkunu se jingħataw lit-trabi għandhom jiġu kkunsiderati sabiex jiġi evitat tossiċità minn dawn l-eċċipjenti (ara sezzjoni 4.4).

Rakkomandazzjoni tad-dożaġġ għal pazjenti pedjatriċi b'età minn 14-il gurnata sa 6 xhur

Linji ta' gwida tad-dożaġġ pedjatriċi 2 ġimgħat sa 6 xhur		
Skond il-piż (mg/kg)	Ibbażat fuq BSA (mg/m²)*	Frekwenza
16/4 mg/kg	300/75 mg/m ²	Mogħti darbtejn kuljum mal-ikel

* L-arja tal-wiċċ tal-ġisem tista' tiġi kkalkulata bil-fomula li jmiss

$$BSA (m^2) = \sqrt{(\text{Tul (ċentimetri)} \times \text{Piż (kilogrammi)}) / 3600}$$

Huwa rakkomandat li Kaletra m'għandux jingħataw flimkien ma' efavirenz jew nevirapine f'pazjenti inqas minn 6 xhur.

Rakkomandazzjoni tad-dożaġġ għall-pazjenti pedjatriċi akbar minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena.

Mingħajr Efavirenz jew nevirapine li jingħataw b'mod konkomitanti

It-tabelli li ġejjin juru l-linji gwida ta' dożaġġ għal Kaletra soluzzjoni orali fuq bażi tal-piż tal-ġisem u BSA.

Linji gwida ta' dożaġġ pedjatriku fuq il-baži tal-piż tal-ġisem* > 6 xhur sa 18-il sena		
Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' soluzzjoni orali darbtejn kuljum (doża f'mg/kg)	Volum tas-soluzzjoni orali darbtejn kuljum li jittiehed mal-ikel (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir kull ml)**
7 to < 15 kg	12/3 mg/kg	1.25 ml
7 to 10 kg		1.75 ml
> 10 to < 15 kg		
≥ 15 sa 40 kg	10/2.5 mg/kg	2.25 ml
15 to 20 kg		2.75 ml
> 20 to 25 kg		3.50 ml
> 25 to 30 kg		4.00 ml
> 30 to 35 kg		4.75 ml
> 35 to 40 kg		
≥ 40 kg	Ara r-rakkomandazzjoni tad-dożaġġ għall-adulti	

*rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ fuq bażi tal-piż huma bbażati fuq *data* limitata

** il-volum (ml) ta' soluzzjoni orali jirrappreżenta d-doża medja għall-firxa tal-piż

Linji gwida ta' dożaġġ pedjatriku għad-doża ta' 230/57.5 mg/m²

> 6 xhur sa 18-il sena	
Body Surface Area* (m²)	Twice daily oral solution dose (dose in 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)

* L-arja tal-wiċċ tal-ġisem tista' tiġi kkalkulata bil-fomula li jmiss

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Tul (\text{ċentimetri}) \times Piż (\text{kilogrammi}) / 3600)}$$

Terapija konkomitanti: Efavirenz jew Nevirapine

Id-doża ġġ 230/57.5 mg/m² jista' ma jkunx biżżejjed f'xi tfal meta jingħataw flimkien ma' nevirapine jew efavirenz. Żieda tad-doża ta' Kaletra għal 300/75 mg/m² huwa meħtieġ f'dawn il-pazjenti. Id-doża rakkomandata ta' 533/133 mg jew 6.5 ml darbtejn kuljum m'għandhiex tinqabeż.

Tfal li għandhom inqas minn 14-il ġurnata u trabi tat-twelid prematuri Kaletra soluzzjoni orali m'għandux jingħata lit-trabi tat-twelid qabel l-età ta' wara l-menstrwazzjoni (l-ewwel jum tal-aħħar menstrwazzjoni tal-omm sa t-twelid flimkien mal-hin li jkun għadda wara t-twelid) ta' 42 ġimghat u l-età wara t-twelid ta' mill-inqas 14-il ġurnata ikun intlaħaq (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti infettati bl-HIV u b'indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat, ġiet osservata żieda approssimattiva ta' 30% ta' esposizzjoni għal lopinavi, imma mhix mistennija li tkun klinikament ta' importanza (ara sezzjoni 5.2). Ma hawnx informazzjoni ta' użu f' pazjenti b'indeboliment serju ħafna tal-fwied. Kaletra ma għandux jingħata lil dawn il pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-kliewi

Peress li huwa ammont żgħir ħafna ta' lopinavi u ritonavir li jitneħħa mill-kliewi, mhux mistennija żidiet fil-koncentrazzjoni fil-plażma f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Minħabba li lopinavi u ritonavir jingħaqdu ħafna mall-proteini, aktarx li ma jitneħħewx ammonti kbar minnhom bid-dijalizi tad-demem jew bid-dijalizi peritoneali.

Mod ta' kif jingħata

Kaletra jittiehed mill-ħalq u għandu dejjem jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Id-doża għandha tingħata bl-użu ta' siringa kkalibrata tad-doża ġġ orali ta' 2 ml jew 5 ml li tikkorrispondi aħjar għall-volum preskritt.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Insuffiċjenza serja hafna tal-fwied.

Kaletra fih lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma inibituri ta' l-iżoforma ta' P450- CYP3A. Kalettra m'għandux jiġi ko-amministrat ma prodotti mediċinali dipendenti fuq CYP3A għat-tnehhija mill-ġisem u prodotti mediċinali li konċentrazzjoni elevata fil-plażma tagħhom hija assoċjata ma avvenimenti serji u/jew li huma ta' periklu għall-ħajja. Dawn il-prodotti mediċinali jinkludu:

Klassi tal-prodott mediċinali	Prodotti mediċinali f'din il-klassi	Raġuni
Livelli aktar għoljin tal-prodotti mediċinali li jingħataw b'mod konkomitanti		
Mediċini li jimblukkaw ir-riċettur α 1-Adrenoreceptor	Alfuzosin	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' alfuzosin, li tista' tikkaġuna pressjoni baxxa hafna. L-amministrazzjoni konkomitanti ma' alfuzosin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-aġina	Ranolazine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ranolazine li jista' jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini li jaħdmu fuq ir-rittmu tat-tħabbit tal-qalb	Amiodarone, dronedarone	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' amiodarone u dronedarone. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' tħabbit irregolari tal-qalb jew reazzjonijiet avversi serji oħra (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini antibijotiċi	Fusidic Acid	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma tal-fusidic acid. L-amministrazzjoni konkomitanti ma' fusidic acid huwa kontraindikata f' infezzjonijiet dermatoloġiċi (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-kanċer	Neratinib	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' neratinib fil-plażma li jistgħu jżidu il-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Venetoclax	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' venetoclax fil-plażma. Żieda fir-riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur fil-bidu tad-doża u matul il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-gotta	Colchicine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' colchicine. Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja f'pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
Mediċini li jaħdmu kontra l-istamina	Astemizole, terfenadine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' astemizole u terfenadine. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' tħabbit irregolari tal-qalb serju kkaġunat minn dawn l-aġenti (ara sezzjoni 4.5).

Mediċini Anti-Psikotiċi/ Newrolettici	Lurasidone	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lurasidone li jista' jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Pimozide	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' pimozide. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' abnormalitajiet ematoloġiċi serji, jew effetti avversi serji oħra kkaġunati minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.5).
	Quetiapine	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' quetiapine li tista' twassal għal stat ta' koma. L-amministrazzjoni konkomitanti ma' quetiapine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).
Derivattivi ta' l-Ergotina	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' derivattivi ta' l-ergotina li twassal għal tossiċità akuta ta' l-ergotina, li tinkludi għeluq tal-vini u iskemija (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini li jaħdmu fuq il-passaġġ ta' fluwidi fis-sistema gastrointestinali	Cisapride	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cisapride. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' tħabbir irregolari tal-qalb serju kkaġunata minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.5).
Virus tal-epatite C li jaħdmu direttament kontra l-virali	Elbasvir/grazoprevir	Żieda fir-riskju ta' elevazzjonijiet ta' alanine transaminase (ALT) (ara sezzjoni 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' paritaprevir fil-plażma; b'hekk, jiżdied ir-riskju ta' elevazzjonijiet ta' alanine transaminase (ALT) (ara sezzjoni 4.5).
Aġenti li jimmodifikaw il-lipidi		
Impeditur ta' Reductase HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lovastatin u simvastatin; għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' mijopatija, li jinkludi rabdomijoli (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur tal-proteina li tittrasferixxi l-triglicerida microsomiali (MTTP - microsomal triglyceride transfer protein)	Lomitapide	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lomitapide (ara sezzjoni 4.5).

Impeditur ta' phosphodiesterase (PDE5)	Avanafil	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).
	Sildenafil	Meta jintuża biss għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (PAH), l-użu tiegħu huwa kontro-indikat. Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil. Għalhekk, jiżied il-potenzjal ta' iżjed effetti avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu pressjoni baxxa ħafna u sinkope). Għall-għoti ta' sildenafil flimkien ma' mediċini oħra lil pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili, ara sezzjoni 4.4 u 4.5.
	Vardenafil	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' vardenafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5)
Mediċini Sedattivi/Ipnotiċi	Midazolam mittiehed mill-ħalq, triazolam	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' midazolam mittiehed mill-ħalq u triazolam. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' sedazzjoni estrema u dipressjoni respiratorja kkaġunati minn dawn l-aġenti. Sabiex tiġi eżerċitata kawtela meta midazolam jiġi mgħoti parenteralment, ara sezzjoni 4.5.

Livelli aktar baxxi tal-prodotti mediċinali lopinavir/ritonavir

Prodotti magħmulin mil-ħxejjex	St. John's wort	Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni fil-plażma u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta' lopinavir u ritonavir (ara sezzjoni 4.5).
--------------------------------	-----------------	--

Is-soluzzjoni orali ta' Kaletra hija kontr-indikata fi tfal taht l'età ta' 14-il ġurnata, nisa tqal, pazjenti b' disfunzjoni tal-fwied jew kliwi u pazjenti li huma trattati b' disulfiram jew metronidazole, minhabba tossiċità potenzjali mill-eċċipjent propylene glycol (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti b' kundizzjonijiet ko-eżistenti

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kaletra ma gietx stabbilita f'pazjenti bi problemi tal-fwied sottostanti. Kaletra huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied serju ħafna (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'epatite B jew Ċ u ttrattati b' taħlita ta' terapija antiretrovirali qiedgħin f' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi serji ħafna u potenzjalment fatali għall-fwied. F'każ li terapiji antiretrovirali jittieħdu flimkien għal epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni tal-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti b' disfunzjoni tal-fwied ġa eżistenti, inkluża l-epatite kronika għandhom żieda fil-frekwenza funzjoni tal-fwied mhux normali waqt terapija kkombinata antiretrovirali, u għandhom ikunu monitorati

kif titlob il-pratika standard. Jekk hemm evidenza ta' aggravar ta' mard fil-fwied f'dawn il-pazjenti, l-interuzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandu jkun ikkunsidrat.

Livelli għoljin ta' enzimi transaminases flimkien ma' livelli għoljin jew mhux għoljin ta' bilirubin kienu rrapurtati f'individwi nfettati b'tip wiehed ta' HIV-1. Dawn kienu rrapurtati wkoll f'individwi ttrattati għal profilassi ta' wara l-espozizzjoni kemm jista' jkun kmieni bħal sebat ijiem wara l-bidu tat-trattament b'lopinavir/ritonavir mogħtija flimkien ma' agenti antiretrovirali oħra. F'ċertu każijiet, id-disfunzjoni tal-fwied kienet serja.

Testijiet tal-laboratorju xierqa għandhom isiru qabel il-bidu tat-trattament b'lopinavir/ritonavir u monitoraġġ mill-qrib għandu jsir waqt it-trattament.

Indeboliment renali

Peress lit-tneħħija mill-kliewi ta' lopinavir u ritonavir huwa negligibli, židiet fil-konċentrazzjoni fil-plażma mhumiex mistennija f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Minhabba li lopinavir u ritonavir jingħaqdu hafna mall-proteini, aktarx li ma jitneħħewx bid-dijalizi tad-demem jew bid-dijalizi peritoneali.

Emofilija

Kien hemm rapporti ta' žieda fit-telf ta' demm, li jinkludu ematomi spontanji fil-ġilda u artroži tad-demem f'pazjenti b'emofilija tip A u B li ġew ittrattati b'inibituri tal-*protease*. F'xi ftit pazjenti ġie mogħti ukollil-fattur VIII. F'izjed min-nofs il-kaži rrapurtati, t-trattament b'inibituri tal-*protease* tkompla jew ġie re-introdott jekk it-trattament kien twaqqaf. Relazzjoni kawżali kienet evokata, avolja il-mekkaniżmu ta' azzjoni ma ġietx eluċidata. Pazjenti emofiliċi għandhom ikunu magħrrfa bill-possibilita ta' žieda fit-telf ta' demm.

Pankreatite

Każijiet ta' pankreatite ġew irrapurtati f'pazjenti li qed jieħdu Kaletra, inklużi dawk li žvillupaw ipertrigliceridimja. F'bosta minn dawn il-każijiet, il-pazjenti kellhom storja ta' pankreatite preċedenti jew/u terapiji, meħudin flimkien, ta' prodotti mediċinali oħra assoċċjati ma pankreatite. Elevazzjoni markata triglicerida huwa fattur ta' riskju ta' žvillup ta' pankreatite. Pazjenti bill-marda ta' l-HIV avvanzata jista' jkollom riskju ta' trigliceridi elevati u pankreatite.

Il-pankreatite għandha tkun ikkunsidrata jekk sintomi kliniċi (nawsja, rimettar, uġiġħ addominali) jew valuri tal-laboratorju mhux normali (bħal žieda fis-serum *lipase* u valuri tal-*amilase*) sugġestivi ta' pankreatite isehħu. Pazjenti li jkollhom dawn is-sinjali jew sintomi għandhom ikunu evalwati u it-terapija b'Kaletra għandha tkun sospiża jekk issir dijanjosi ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.8).

Sindromi ta' Rikostituzzjoni Infjammatorja

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'immunodeficienza serja hafna meta tinbeda kombinazzjoni ta' trattament antiretrovirali (CART), reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista toħroġ u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjoniet bħal dawn ġew osservati matul l-ewwel ftit ġimghat jew xhur mill-bidu tat-trattament ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ta' ċitomegalovirus, ġeneralizzata u/jew infezzjonijiet mikobakterjali, u pulmonite *Pneumocystis jiroveci*. Sintomi infjammatorji għandhom jiġu evalwati u t-trattamenti mogħtija meta jkun neċessarju.

Disturbi awtoimmunitarji (bħal marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapurtati wkoll li ġraw f'sitwazzjoni ta' rikostituzzjoni immunitarja; madankollu, iż-żmienijiet li ġew irrapurtati li deħru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfegġu xhur wara li jkun beda it-trattament.

Ostjonekroži

Avolja l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala affettwata minn ħafna fatturi (inklużi użu ta' kortikosteroidi, użu ta' alkoħol, suppressjoni immunitarja serja ħafna, indiċi tal-piż tal-ġisem għoli) każijiet ta' osteonekroži ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti fi stat avanzat ta' HIV u/jew esposizzjoni twila għal terapija antiretrovirali (CART). Pazjenti għandhom jiġu avżati li jfittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġiegh jew ebusija fil-ġogi, jew diffikulta fil-movimenti.

Titwil ta' l-intervall PR

Ġie ppruvat li f'xi suġġetti adulti li huma f'saħħithom lopinavir/ritonavir jikkawża titwil mhux kbir li ma jurix sintomi ta' l-intervall PR. F'pazjenti li jirċievu lopinavir/ritonavir ġew irrappurtati każi rari ta' imblukkar atrioventrikulari tat-tieni jew tat-tielet grad f'pazjenti b'mard eżistenti fl-istruttura tal-qalb u li kellhom abnormalitajiet eżistenti fis-sistema tat-trasmissjoni ta' l-impulsi fin-nervituri jew f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw mediċini magħrufa li jtaflu l-intervall PR (bħal verapamil jew atazanavir). F'pazjenti bħal dawn, Kaletra għandu jintuża b'kawtela (ara sezzjoni 5.1).

Parametri tal-piż u metabolici

Żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm jista' jseħħ waqt it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment jkunu marbuta ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li din għandha x'taqsam ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demmm, referenza għandha ssir għal linji gwida stabbiliti fi trattament tal-HIV. Disturbi tal-lipidi għandhom jiġu kkontrollati b'mod klinikament xieraq.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Kaletra fiha lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma inibituri ta' l-iżoforma P450 CYP3A. Kaletra x'aktarx li jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' prodotti mediċinali li primarjament huma metabolizzati minn CYP3A. Dawn iż-żidiet ta' koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali ko-somministrati jistgħu jżidu jew jipprolungaw l-effett terapewtiku u l-avvenimenti avversi (ara sezzjoni 4.3 u 4.5).

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 bħal inibituri tal-*protease* jistgħu jżidu l-espożizzjoni ta' bedaquiline li potenzjalment tista' żżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' bedaquiline. Għalhekk, kombinazzjoni ta' bedaquiline ma' lopinavir/ritonavir għandhatigi evitata. Madankollu, jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju, ko-amministrazzjoni ta' bedaquiline ma' lopinavir/ritonavir għandhassir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rrakkomandat (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).

L-għoti ta' delamanid flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A (bħal lopinavir/ritonavir) jista' jżid l-espożizzjoni għall-metabolit ta' delamanid, li ġie assoċjat mat-titwil tal-QTc. Għalhekk, jekk l-għoti ta' delamanid flimkien ma' lopinavir/ritonavir huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rrakkomandat monitoraġġ ta' ECG frekwenti ħafna matul il-perjodu kollu tat-trattament ta' delamanid (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta' delamanid).

Interazzjonijiet fatali tal-mediċina u ta' periklu għall-ħajja ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'colchicine u inibituri qawwija ta' CYP3A bħal ritonavir. Amministrazzjoni b'mod konkomitanti flimkien ma' colchicine huwa kontra-indikat, f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi u/jew fil-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Il-kombinazzjoni ta' Kaletra ma':

- tadalafil, indikat għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, mhijiex irrakkomandata (ara sezzjoni 4.5);
- riociguat mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5);
- vorapaxarmhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5);

- fusidic acid għal infezzjonijiet tal-għadam u l-ġoġi mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5);
- salmeterol mhijiex irrakomandata (ara sezzjoni 4.5));
- rivaroxaban mhux irrakomandat (ara sezzjoni 4.5).

It-taħlit ta' Kaletra u atorvastatin mhux rakkomandat. Jekk jiġi deċiż li l-użu ta' atorvastatin huwa strettament neċessarju, għandha tingħata l-iżgħar doża possibbli ta' atorvastatin taħt osservazzjoni mill-qrib għas-sigurtà tal-pazjent. Kawtiela għandha tintwera u doži ridotti għandhom jiġu kkunsidrati jekk Kaletra jintuża flimkien ma' rosuvastatin. Jekk it-trattament b'inibitur HMG-CoA *reductase* huwa indikat, pravastatin jew fluvastatin huma rakkomandati (ara sezzjoni 4.5).

Inibituri ta' PDE5

Kawtiela partikolari għandha tintwera meta sildenafil jew tadalafil jiġu preskritti għal trattament ta' disturbi fl-erezzjoni maskili f'pazjenti li qed jirċievu Kaletra. L-għoti ta' Kaletra flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali hu mistenni iżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom b'mod sostanzjali u jista' jwassal għal-żieda fir-reazzjonijiet avversi bħal pressjoni baxxa, sincope, tibdil fil-vista u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' avanafil jew vardenafil flimkien ma' lopinavir/ritonavir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' sildenafil meta preskritti għall-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari flimkien ma' Kaletra huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Kawtiela partikolari għandha tintwera meta Kaletra qed jiġi preskritti ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa li jinduċu titwil fl-intervallu QT bħal chlorpheniramine, quinidine, erythromycin, clarithromycin. Tassew, Kaletra jista' iżid il-konċentrazzjonijiet ta' prodotti mediċinali ko-amministrati u dan jista' jirriżulta f'żieda fir-reazzjonijiet avversi kardijaċi assoċjati. Avvenimenti kardijaċi ġew irrappurtati fi studji ta' qabel l-użu kliniku, allura, l-effetti kardijaċi potenzjali ta' Kaletra ma jistgħuwx jkunu esklużi (ara sezzjoni 4.8 u 5.3).

L-għoti ta' Kaletra flimkien ma' rifampicin m'huwiex rakkomandat. Rifampicin użat flimkien ma' Kaletra jista' jikkawża tnaqqis kbir fil-konċentrazzjoni ta' lopinavir li sussegwentement jista' inaqqas il-konċentrazzjoni l-effett terapewtiku ta' lopinavir b'mod sinifikattiv. Esponiment adegwat għal lopinavir/ritonavir jista' jintlaħaq meta tiġi użata doża oghla ta' Kaletra, iżda dan huwa assoċjat ma' riskju oghla ta' tossiċità fil-fwied u gastrointestinali. Għalhekk, dan l-għoti flimkien għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx strettament neċessarju (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta' Kaletra u fluticasone jew glukokortikoidi oħra li huma metabolizzati minn CYP3A4, bħal budesonide u triamcinolone, mhux irrikmandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tat-trattament ma jkunx ikbar mir-riskju tal-effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inklużi s-sindromu ta' Cushing u suppressjoni adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Oħrajn

Pazjenti li qed jieħdu is-soluzzjoni orali ta' Kaletra, partikolarment dawk li għandhom indeboliment fil-kliwi jew inqas kapaċità li jimmetabolizzaw propylene glycol (eż. Dawk ta' orġini Asjatika), għandhom ikunu mmonitorati għar-reazzjonijiet avversi potenzjalment relatati ma' tossiċità ta' propylene glycol (i.e. attacchi ta' puplesija, sturdament, takikardija, iperosmolarita, acidozi lattika, tossiċità tal-kliwi, emolisi tad-demem) (ara sezzjoni 4.3).

Kaletra mhijiex trattament għall-infezzjoni ta' l-HIV jew AIDS. Nies li qed jieħdu Kaletra jistgħu xorta jiżvillupaw infezzjonijiet jew mard assoċjat mall-marda ta' l-HIV u AIDS.

Minbarra il-propylene glycol kif ġie spjegat hawn fuq, is-soluzzjoni orali ta' Kaletra fiha alkoħol (42% v/v) li huwa ta' ħsara potenzjali għal min ibati min mard tal-fwied, alkoħoliżmu, epilessja, ħsara jew mard fil-moħħ u għal nisa tqal u tfal. Jista' jimmodifika jew iżid l-effetti ta' mediċini oħra. Is-soluzzjoni orali ta' Kaletra fiha daqs 0.8g ta' fructose għal kull doża meta tittiehed kif irrikmandata. Din

tista ma taqbilx ma min għandu intolleranza ta' fructose ereditarja. Is-soluzzjoni oralo ta' Kaletra fih daqs 0.3g ta' glycerol għal kull doża. Tista tikkawża uġiġh ta' ras u qlib gastrointestinali meta jinghataw doži għolja involontarjament. Barra minn hekk, polyoxol 40 castor oil idroġenat u potassju preżenti fis-soluzzjoni orali ta' Kaletra jistgħu jikkawżaw taqlib gastrointestinali f'doži għolja mehudin involontarjament. Pazjenti fuq dieta baxxa f'potassju għandhom jiġu mwissa.

Riskju partikolari ta' tossiċità fir-rigward tal-ammont tal-alkoħol u propylene glycol li hemm f'Kaletra soluzzjoni orali

Professjonisti tas-saħħa għandhom ikunu jafu li s-soluzzjoni orali ta' Kaletra hija kkonċentrata hafna u fiha 42.4% (v/v) alkoħol u 15.3% propylene glycol (w/v). Kull 1 ml ta' soluzzjoni orali ta' Kaletra fiha 356.3 mg ta' alkoħol u 152.7 mg ta' propylene glycol.

Attenzjoni speċjali għandha tinghata għal kalkolu eżatt tad-doża ta' Kaletra, għal mod kif tiġi interpretata ir-riċetta, informazzjoni waqt li jinghata l-prodott u struzzjonijiet tad-dożaġġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni u riskju ta' doża eċċessiva. Dan huwa importanti speċjalment għat-trabi u tfal żgħar.

Għandhom ikunu kkunsidrati l-ammonti totali ta' alkoħol u propylene glycol mill-mediċini kollha, inkluża s-soluzzjoni orali ta' Kaletra, li ser jinghataw lit-tfal sabiex tkun evitata tossiċità minn dawn l-eċċipjenti. Trabi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tossiċità relatata mas-soluzzjoni orali ta' Kaletra inkluż: osmolarità għolja, bi jew minghajr lactic acidosis, tossiċità fil-kliewi, depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) (inklużi sturdament, koma, u apneja), aċċessjonijiet, ipotonja, aritmiji kardijaċi u bidliet fl-ECG, u emolisi. Każijiet ta' tossiċità kardijaka (inklużi interruzzjonikompleta atriyo-ventrikulari (AV), bradikardija, u kardjomijopatija), lactic acidosis, insuffiċjenza akuta tal-fwied, depressjoni tas-CNS u kumplikazzjonijiet respiratorji li jistgħu jwasslu għall-mewt, osservati wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, kienu rrappurtati, l-aktar fi trabi li twieldu qabel iż-żmien u li qed jirċievu s-soluzzjoni orali ta' Kaletra (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.9).

Ibbażat fuq is-sejbiet fi studju pedjatriku (esponimenti osservati kienu bejn wiehed u iehor 35% AUC₁₂ u 75% inqas C_{min} milli fl-adulti), tfal żgħar minn 14-il jum sa 3 xhur jista' jkollhom esponiment subottimali b'riskju potenzjali ta' soppressjoni u emergenza ta' reżistenza viroloġiċi inadegwati (ara sezzjoni 5.2).

Minhabba li Kaletra soluzzjoni orali fih alkoħol, mhuwiex irrakkomandat għall-użu ma' tubi tal-polyurethane tal-ikel minhabba potenzjal ta' inkompatibilità.

Sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 1 ml, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Kaletra fih lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma inibituri ta' l-iżoforma ta' P450, CYP3A, *in vitro*. Ko-amministrazzjoni ta' Kaletra u prodotti mediċinali primarjament metabolizzati minn CYP3A jistgħu jirriżultaw f'żieda fill-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-prodotti mediċinali l-ohra, li tista żżid jew itawwal l-effett terapewtiku jew ir-reazzjonijiet avversi. Kaletra ma jinibix CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 jew CYP1A2 f'konċentrazzjonijiet kliniċi rilevanti (ara sezzjoni 4.3).

Kaletra ġie muri *in vivo* li jinduċi l-metabolizmu tiegħu nnifsu u li jżid il-biotrassformazzjoni ta' xi prodotti mediċinali metabolizzati minn enżimi taċ-ċitokromju P450 (inklużi CYP2C9 u CYP2C19) u bil-glukorinidazzjoni. Dan jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjoni fil-plażma u tnaqqis potenzjali fl-effikaċja ta' prodotti mediċinali ko-amministrati.

Prodotti mediċinali li huma kontra-indikati specificament minhabba l-ammont ta' l-interazzjonijiet u l-potenzjal għall-avvenimenti avversi serji ħafna huma imnizzla f' sezzjoni 4.3.

Fit-tabella t'hawn taht hawn imnizzla l-interazzjonijiet magħrufa u dawk teoretiċi ta' Kaletra ma' ċerti prodotti mediċinali antiretrovirali u oħrajn li m'humiex antiretrovirali. Din il-lista mhix intenzjonata li tkun lista inklussiva jew komprensiva. Għandhom jiġu kkonsultati l-SmPCs individwali.

Tabella ta' l-interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn Kaletra u prodotti mediċinali li jittiehdu ma' Kaletra huma mnizzla fit-tabella t'hawn taht (iż-żidiet huma indikati bhala "↑", tnaqqis bhala "↓", l-ebda tibdil "↔", darba kuljum bhala "QD", darbtejn kuljum bhala "BID" u tliet darbiet kuljum bhala "TID").

Sakemm ma jkunx indikat mod ieħor, l-istudji mnizzla hawn taht saru bid-dożagġ rakkomandat ta' lopinavir/ritonavir (jiġifieri 400/100 mg darbtejn kuljum).

Mediċina li tinghata ma' Kaletra skond il-klassi terapewtika	L-effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla fil-Medja Ġeometrika(%) f' AUC, C _{max} , C _{min} Mekkanizmu ta' l-interazzjoni	Rakkomandazzjoni klinika dwar l-ghoti ta' prodotti mediċinali oħra flimkien ma' Kaletra
<i>Agenti Antiretrovirali</i>		
<i>Inibituri nukleoside/nukleotidereverse transcriptase(NRTIs)</i>		
Stavudine, Lamivudine	Lopinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
Abacavir, Zidovudine	Abacavir, Zidovudine: Jista' jkun hemm tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet minhabba zieda fil-glukoronidazzjoni kkawżata minn lopinavir/ritonavir..	L-importanza klinika tat-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' abacavir u zidovudine mhix magħrufa.
Tenofovir disoproxil fumarate (DF), 300 mg QD (ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża. Koncentrazzjonijiet oġhla ta' tenofovir jistgħu jikkawżaw zieda fl-effetti avversi assoċjati ma' tenofovir, inklużi disturbi fil-kliewi.
<i>Inibituri non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs):</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Id-dożagġ tal-pilloli Kaletra għandu jiżded għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta dawn jingħataw flimkien ma' efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Relattiv għal 400/100 mg BID meta jingħata waħdu)	

Nevirapine, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Id-dożaġġ tal-pilloli Kaletra għandu jiżdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta dawn jingħataw flimkien ma' nevirapine.
Etravirine (Lopinavir/ritonavir pillola 400/100mgBID)	Etravirine : AUC:↓35% C _{min} :↓45% C _{max} :↓30% Lopinavir : AUC:↔ C _{min} :↓20% C _{max} :↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100mgBID)	Rilpivirine: AUC:↑52% C _{min} :↑74% C _{max} :↑29% Lopinavir: AUC:↔ C _{min} :↓11% C _{max} :↔ (inibizzjoni tal-enzimiCYP3A)	L-ġhoti ta' Kaletraflimkien ma' rilpivirinejwassal għal żieda tal-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma, iżda m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
<i>Antagonisti ta' HIV CCR5</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A b' lopinavir/ritonavir.	Id-doża ta' maraviroc għanda tiġi mnaqqa għal-150 mg darbtejn kuljum waqt ko-amministrazzjoni b' Kaletra 400/100 mg darbtejn kuljum.
<i>Inibitur tal- Integrase</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓30% Lopinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

<p><i>L-ġhoti ta' Kaletra flimkien ma' inibituri oħra ta' HIV-protease (PIs):</i> Skond il-linji gwida tat-trattament applikabbli bhalissa, b'mod ġenerali, it-terapija doppja b'inibituri tal-<i>protease</i> mhix rakkomandata.</p>		
<p>Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p> <p>jew</p> <p>Fosamprenavir (1400 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)</p>	<p>Fosamprenavir: Tnaqqis sinifikanti fil- koncentrazzjonijiet ta' amprenavir.</p>	<p>Meta mqabbel ma' doži standard ta' fosamprenavir/ritonavir, l-ġhoti ta' doži miżjuda ta' fosamprenavir (1400 mg BID) flimkien ma' Kaletra (533/133 mg BID) lil pazjenti li diġà kienu nġhataw inibituri tal-<i>protease</i> wassal għal inċidenza akbar ta' effetti avversi gastro-intestinali u żidiet fit-trigliceridi mar-reġimen li nġhata miegħu mingħajr ma kien hemm żidiet fl-effikaċja viroloġika. L-ġhoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali mhux rakkomandat.</p>
<p>Indinavir, 600 mg BID</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3.5-darbiet C_{max}: ↓ (relattiv għal indinavir 800 mg TID waħdu) Lopinavir: ↔ (relattiv għal paragun storiku)</p>	<p>F'dak li jirrigwarda l-effikaċja u s-sigurtà, id-doži għal din it-tahlita li sippost għandhom jingħataw għadhom ma ġewx stabbiliti.</p>
<p>Saquinavir 1000 mg BID</p>	<p>Saquinavir: ↔</p>	<p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)</p>	<p>Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{MAX}: ↓ 47%</p>	<p>L-ġhoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali mhux rakkomandat.</p>
<p><i>Aġenti li jnaqqsu l-aċidu</i></p>		
<p>Omeprazole (40 mg QD)</p>	<p>Omeprazole: ↔ Lopinavir: ↔</p>	<p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.</p>
<p>Ranitidine (150 mg doża waħda)</p>	<p>Ranitidine: ↔</p>	<p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.</p>
<p><i>Mediċini li jimblukaw ir-riċettur α1-Adrenoreceptor</i></p>		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Alfuzosin: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm żieda fil-koncentrazzjoni ta' alfuzosin fil-plażma.</p>	<p>Peress li jista' jkun hemm żieda f'tossicità relatata ma' alfuzosin, inkluż pressjoni baxxa, l-ġhoti ta' Kaletra flimkien ma' alfuzosin hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p><i>Mediċini analġeżiċi</i></p>		
<p>Fentanyl</p>	<p>Fentanyl: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A4, jista' jkun hemm żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma. Dan jirriżulta f'riskju</p>	<p>Monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti avversi (notevolment dipressjoni respiratorja kif ukoll effett sedattiv) hu rakkomandat meta</p>

	akbar ta' zieda fl-effetti sekondarji (dipressjoni respiratorja, effett sedattiv).	fentanyl jinghata flimkien ma' Kaletra.
<i>Medicina ghal kontra l-angina</i>		
Ranolazine	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' ranolazine huma mistennija li jizdiedu.	L-għoti flimkien ta' Kaletra u ranolazine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Medicini li jahdmu fuq ir-ritmu tat-thabbit tal-qalb</i>		
Amiodarone, Dronedarone	Amiodarone, Dronedarone: Koncentrazzjonijiet jistghu jizdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn lopinavir/ritonavir..	L-għoti flimkien ta' Kaletra u amiodarone jew dronedarone huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3) minhabba li r-riskju ta' thabbit irregolari tal-qalb jew reazzjonijiet ohra avversiserji jistjizdied.
Digoxin	Digoxin: Minhabba li lopinavir/ritonavir. jimpedixxi l-glikoproteina-P, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjoni fil-plazma. Iz-zieda fil-livell ta' digoxin tista' tonqos maż-żmien ma' l-izvilipp ta' l-induzzjoni ta' P-gp.	Meta Kaletra jinghata flimkien ma' digoxin, għandha tiġi eżerċitata kawtela u fejn possibbli, għandha ssir osservazzjoni tal-medicina terapewtika għall-koncentrazzjonijiet ta' digoxin. Għandha tiġi eżerċitata kawtela kbira meta Kaletra jinghata lil pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu digoxin u dan peress li l-effett kbir ta' impediment ta' ritonavir fuq P-gp huwa mistenni li jzid il-livelli ta' digoxin b' mod sinifikanti. L-introduzzjoni ta' digoxin fuq pazjenti li jkunu digà qegħdin jiehdu Kaletra x'aktarx li jwassal għal zidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' digoxin li huma inqas minn daww mistennija.
Bepidil, Systemic Lidocaine, u Quinidine	Bepidil, Systemic Lidocaine, Quinidine: Jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjonijiet meta dawn jinghataw flimkien ma' lopinavir/ritonavir..	Għandha tiġi eżerċitata kawtela, u fejn possibbli għandha ssir osservazzjoni tal-medicina terapewtika għall-koncentrazzjoni.

<i>Antibijotiċi</i>		
Clarithromycin	Clarithromycin: Minhabba li lopinavir/ritonavir. jimpedixxi CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm żidiet moderati f' AUC ta' clarithromycin.	Fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-kliewi (CrCL <30 ml/min) għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin (ara sezzjoni 4.4). Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta clarithromycin jingħata flimkien ma' Kaletra lil pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi.
<i>Aġenti għal kontra l-kanċer u inibituri ta' kinase</i>		
Abemaciclib	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir.	Il-ko-amministrazzjoni ta' abemaciclib ma' Kaletra għandha tiġi evitata. Jekk din il-ko-amministrazzjoni ma' tistax tiġi evitata, irreferi għall-SmPC ta' abemaciclib għal rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' abemaciclib.
Apalutamide	Apalutamide huwa induttur moderat sa qawwi ta' CYP3A4 u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal lopinavir/ritonavir. Il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' apalutamide jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	Tnaqqis fl-esponiment għal Kaletra jista' jirriżulta f' telf potenzjali ta' rispons viroloġiku. Barra minn hekk, l-ghoti flimkien ta' apalutamide u Kaletra jista' jwassal għal avvenimenti avversi serji li jinkludu aċċessjoni minhabba livelli ogħla ta' apalutamide. L-użu ta' Kaletra flimkien ma' apalutamide mhux rakkomandat.
Afatinib (Ritonavir 200 mg darbtejn kuljum)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ L-ammont taż-żieda jiddependi fuq il-hin ta' amministrazzjoni ta' ritonavir. Minhabba l-BCRP (proteina rezistenti għall-kanċer tas-sider/ ABCG2) u inibizzjoni akuta ta' P-gp minn lopinavir/ritonavir.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-amministrazzjoni ta' afatinib ma' Kaletra. Irreferi għall-SmPC ta' afatinib għalrakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' afatinib.
Ceritinib	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-CYP3A u inibizzjoni ta' P-gp minn lopinavir/ritonavir..	Għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-amministrazzjoni ta' ceritinib ma' Kaletra. Irreferi għall-SmPC ta' ceritinib għalrakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' ceritinib.

<p>Il-biċċa l-kbira ta' inibituri ta' tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, vincristine, vinblastine</p>	<p>Il-biċċa l-kbira ta' inibituri ta' tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine: Minhabba li lopinavir/ritonavir. jimpedixxi CYP3A4, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjonijiet fis-serum. Dan jirriżulta f'riskju akbar ta' zieda fl-effetti avversi.</p>	<p>It-tolleranza għal dawn l-aġenti għal kontra l-kanċer għandha tiġi osservata b'attenzjoni.</p>
<p>Encorafenib</p>	<p>Il-koncentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.</p>	<p>L-għoti ta' encorafenib flimkien ma' Kaletra jista' jżid l-esponiment għal encorafenib li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità, inkluż ir-riskju ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall tal-QT. L-għoti flimkien ta' encorafenib u Kaletra għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jiġi kkunsidrat li jegħleb ir-riskju u jehtieg li jintuża Kaletra, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għas-sigurtà.</p>
<p>Fostamatinib</p>	<p>Żieda fl-esponiment għall-metabolit R406 ta' fostamatinib.</p>	<p>L-għoti ta' fostamatinib flimkien ma' Kaletra jista' jżid l-esponiment għall-metabolit R406 ta' fostamatinib, li jirriżulta f'avvenimenti avversi relatati mad-doża bħal tossiċità fil-fwied, newtopenja, pressjoni għolja, jew dijarea. Irreferi għall-SmPC ta' fostamatinib għal rakkomandazzjonijiet dwar it-tnaqqis fid-doża jekk isehhu avvenimenti bħal dawn.</p>
<p>Ibrutinib</p>	<p>Il-koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir / ritonavir.</p>	<p>Ko-amministrazzjoni ta' ibrutinib u Kaletra jista' jżid l-espożizzjoni ta' ibrutinib li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità inkluż ir-riskju ta' sindromu tal-lisi tat-tumur. Ko-amministrazzjoni ta' ibrutinib u Kaletra għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jitqies li huwa akbar mir-riskju u Kaletra għandu jintuża, naqqas id-doża ta' ibrutinib għal 140 mg u mmonetra mill-qrib il-pazjent għal tossiċità.</p>

Neratinib	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir.	L-użu fl-istess hin ta' neratinib ma' Kaletra huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja inkluż tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).
Venetoclax	Minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir / ritonavir.	Il-konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, li jirriżulta f'żieda fir-riskju tas-sindromu ta' lisi tat-tumur meta tinbeda d-doża u matul il-fażi ta' żieda fid-doża (ara sezzjoni 4.3 u irreferi għall-SmPC ta' venetoclax). Għal pazjenti li temmew il-fażi ta' żieda fid-doża u qegħdin fuq doża stabbli kuljum ta' venetoclax, naqqas id-doża ta' venetoclax b'mill-inqas 75% meta użata b'inibituri qawwija ta' CYP3A (irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għal struzzjonijiet fuq id-dożagġ). Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal sinjali relatati ma' tossiċitajiet ta' venetoclax.
<i>Mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demem</i>		
Warfarin	Warfarin: Minhabba li Kaletra jinduċi CYP2C9, meta warfarin jingħata flimkien ma' lopinavir/ritonavir, il-konċentrazzjonijiet jistgħu jiġu affetwati.	Huwa rakkomandat li jiġi monitorjat l-INR (international normalised ratio).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg darbtejn kuljum)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Minhabba inibizzjoni ta' CYP3A u ta' P-gp b'lopinavir/ritonavir.	Ko-amministrazzjoni ta' rivaroxaban u Kaletra jista' jżid l-espożizzjoni ta' rivaroxaban li jista' jżid ir-riskju ta' emoraġġja. L-użu ta' rivaroxaban mhux rakkomandat f'pazjenti li qed jirċievu trattament konkomitanti b' Kaletra (ara sezzjoni 4.4).
Dabigatran etexilate, Edoxaban	Dabigatran etexilate, Edoxaban: Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' P-gp minn lopinavir/ritonavir.	Monitoraġġ kliniku u/jew tnaqqis fid-doża tal-mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demem orali diretti (DOAC, <i>direct oral anticoagulants</i>) għandhom jiġu kkunsidrati meta DOAC trasportat minn P-gp imma mhux metabolizzat minn CYP3A4, inklużi dabigatran etexilate u edoxaban, jingħata flimkien ma' Kaletra.

Vorapaxar	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdienu minhabba l-inibizzjoni CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' vorapaxar ma' Kaletra mhuwiex rrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPCta' vorapaxar).
-----------	---	---

<i>Medicini għal kontra l-konvulzjoni</i>		
Phenytoin	<p>Phenytoin: Minhabba li lopinavir/ritonavir jinduċi CYP2C9 u CYP2C19, kien hemm tnaqqis moderat fil-konċentrazzjonijiet fissi.</p> <p>Lopinavir: Minhabba li phenytoin jinduċi CYP3A jirriżulta tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet.</p>	<p>Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta phenytoin jingħata flimkien ma' Kaletra.</p> <p>Il-livelli ta' phenytoin għandhom jiġu monitorjati meta dan jingħata flimkien ma' Kaletra.</p> <p>Meta Kaletra jingħata flimkien ma' phenytoin, jista' jagħti l-każ li tkun trid tiżdiid id-doża ta' Kaletra. Fil-prattika klinika, l-aġġustament tad-doża ma ġiex evalwat.</p>
Carbamazepine u Phenobarbital	<p>Carbamazepine: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum.</p> <p>Lopinavir: Minhabba li carbamazepine u phenobarbital jinduċu CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet.</p>	<p>Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta carbamazepine jew phenobarbital jingħataw flimkien ma' Kaletra.</p> <p>Il-livelli ta' carbamazepine u phenobarbital għandhom jiġu monitorjati meta dawn jingħataw flimkien ma' lopinavir/ritonavir.</p> <p>Meta Kaletra jingħataw flimkien ma' carbamazepine jew Phenobarbital, jista' jagħti l-każ li tkun trid tiżdiid id-doża ta' Kaletra. Fil-prattika klinika, l-aġġustament tad-doża ma ġiex evalwat.</p>

Lamotrigine u Valproate	<p>Lamotrigine: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Minhabba l-induzzjoni ta' glucuronidation ta' lamotrigine</p> <p>Valproate: ↓</p>	<p>Pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal-tnaqqis fl-effett ta' VPA meta Kaletra u l-aċtu valproic jew valproate jingħataw fl-istess hin.</p> <p><u>F'pazjenti li ser jibdeu jew iwaqqfu Kaletra waqt li qed jiehdu doża ta' manteniment ta' lamotrigine:</u> Jista' jkun li d-doża ta' lamotrigine ikolla b'zonn tiġi miżjuda jekk tiżdied il-Kaletra, jew imnaqqsa jekk Kaletra tkun imwaqqfa; għalhekk għandu jiġi mmonitorjat il-lamotrigine fil-plażma, speċjalment qabel u waqt il-ġimgħatejn wara li jinbeda jew jitwaqqaf it-trattament b'Kaletra, sabiex jiġi stabbilit jekk ikunx hemm b'zonn ta' aġġustament tad-doża ta' lamotrigine.</p> <p><u>F' pazjenti li qiegħdin jiehdu Kaletra u li ser jibdeu lamotrigine:</u> m'għandux ikun hemm b'zonn aġġustament tad-doża għal kif tiġi skalata d-doża rakkomandata.</p>
<i>Antidipressanti u Mediċini għal kontra l-ansjetà</i>		
<p>Trazodone doża waħda</p> <p>(Ritonavir, 200 mg BID)</p>	<p>Trazodone: AUC: ↑ 2.4-darbiet</p> <p>Wara li ngħataw trazodone u ritonavir flimkien, ġew osservati l-effetti avversi ta' nawsja, sturdament, pressjoni baxxa u sinkope.</p>	<p>Mhux magħruf jekk it-tahlit ta' Kaletra jikkawżax zieda simili meta jkun hemm esponiment għal trazodone. It-tahlit ta' dawn il-mediċini għandu jsir b'kawtela u għandha tiġi kkunsidrata doża iżgħar ta' trazodone.</p>
<i>Mediċini għal kontra l-fungu</i>		
Ketoconazole u Itraconazole	Ketoconazole, Itraconazole: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum.	Doži għolja ta' ketoconazole u itraconazole (> 200 mg/kuljum) m'humiex rakkomandati.
Voriconazole	Voriconazole: Jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet.	L-għoti flimkien ta' voriconazole u doża żgħira ta' ritonavir (100 mg BID) kif fih Kaletra għandu jiġi evitat sakemm ma tkunx saret evalwazzjoni tal-benefiċji/riskji għall-pazjent li tkun tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.

<i>Medicini għal kontra l-gotta</i>		
Colchicine doża waħda (Ritonavir 200 mg darbtejn kuljum)	Colchicine: AUC : ↑ 3 darbiet C _{max} : ↑ 1.8 darbiet Minhabba li ritonavir jimpedixxi P-gp u/jew CYP3A4.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' colchicine f'pazjenti bi b'indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwiedhuwa kontraindikatinhabba zieda potenzjali ta' reazzjonijiet serji u/jew periklu għall-ħajja bħal tossicità newromuskolari relatata ma' colchicine (inkluż rabdomijolizi)(ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tat-treatment b'colchicine huwa rakkomandat f'pazjenti b'funzjoni renali jew epatiku normali jekk it-treatment b'Kaletra huwa meħtieġ. Irreferi għall-informazzjoni tal-preskrizzjoni ta' colchicine.
<i>Medicini li jaħdmu kontra l-istamina</i>		
Astemizole Terfenadine	Il-koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' astemizole u terfenadine huwa kontra-indikat minhabba li jista' jżid ir-riskju ta' arritmiji serji minn dawn l-aġenti (ara sezzjoni 4.3).
<i>Medicini għal kontra il-mikrobi</i>		
Fusidic Acid	Fusidic Acid: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxu CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjonijiet.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' fusidic acid huwa kontraindikati f'indijazzjonijiet dermatologiċi minhabba zieda fl-avvenimenti avversi relatati ma' fusidic acid, speċjalment rabdomijolizi (ara sezzjoni 4.3). Monitoraġġ kliniku mil-viċin għal avvenimenti avversi muskolari huwa rakkomandabbli ħafna meta jintuża għal infezzjoni fl-għadam u ġoġi fejn il-ko-amministrazzjoni ma tistax tkun evitata (ara sezzjoni 4.4).

<i>Medicini li jahdmu kontra l-mycobacterials</i>		
<p>Bedaquiline (doża waħda)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100mg BID (darbtejn kuljum), doži multipli)</p>	<p>Bedaquiline: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>Effett aktar evidenti fuq esponimenti ta' bedaquiline fil- plażma jista' jiġi osservat waqt ko-amministrazzjoni prolongata ma' lopinavir/ritonavir.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP3A4 x'aktarx li tiġri minhabba lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Minhabba r-riskju ta' effetti avversi relatati ma' bedaquiline, il-kombinazzjoni ta' bedaquiline u Kaletra għandhatigi evitata. Jekk il-benefiċċju huwa akbar mir-riskju, l-ko-amministrazzjoni ta' bedaquiline ma' Kaletra għandhassir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l- monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 urreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑22%</p> <p>DM-6705 (delamanid metabolit attiv): AUC: ↑30%</p> <p>Effett aktar qawwi fuq l- esponiment ta' DM 6705 jista' jiġi osservat waqt ko- amministrazzjoni prolongata ma' lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Minhabba r-riskju ta' titwil tal- QTc assoċjati ma' DM 6705, jekk l-ko-amministrazzjoni ta' delamanid ma' Kaletra huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rakkomandat monitoraġġ ta' ECG frekwenti ħafna matul il- perjodu kollu tat-trattament ta' delamanid (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' delamanid).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutin (medicina prinċipali u metabolit attiv 25-O-desacetyl): AUC: ↑ 5.7-darbiet C_{max}: ↑ 3.5-darbiet</p>	<p>Meta jingħata flimkien ma' Kaletra, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hija 150 mg 3 darbiet fil- gimgha fi granet fissi (per eżempju t-Tnejn - l-Erbgħa- l- Gimgha). Izjed monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin inkluż newtopenja u uveite huwa meħtieġ minhabba żieda mistennija fl-espożizzjoni ta' rifabutin. Aktar tnaqqis fid- doża ta' rifabutin għal 150 mg darbtejn fil-gimgha fil-granet fissi huwa rakkomandat f'pazjenti li doża ta' 150 mg 3 darbiet fil- gimgha mhix itollerata. Wiehed għandu jżomm f'moħħu li doża ta' 150 mg darbtejn fil-gimgha tista' ma tippovdix l-aħjar espożizzjoni ta' rifabutin, u għalhekk dan jista' jwassal għal riskju ta' rezistenza ta' rifamycin u falliment tat-trattament. M'hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament fid-doża ta' Kaletra.</p>

Rifampicin	Lopinavir: Minhabba li rifampicin jinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis kbir fil-koncentrazzjonijiet ta' lopinavir.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' rifampicin mhux rakkomandat peress li t-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' lopinavir jista' min-naħa tiegħu jnaqqas b'mod sinifikanti l-effett terapewtiku ta' lopinavir. Agġustamet fid-doża ta' Kaletra 400 mg/400 mg (jiġifieri Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) darbtejn kuljum ikkumpensa għall-effett ta' rifampicin li jinduċi CYP 3A4. Madanakollu, aġġustament bħal dan fid-doża jista' jiġi assoċjat ma' żidiet f' ALT/AST u ma' żieda fid-disturbi gastrointestinali. Għalhekk, l-ghoti flimkien ta' dawn il-medicini għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx strettament neċessarju. Jekk jiġi deċiż li l-ghoti ta' dawn il-medicini flimkien ma jistax jiġi evitat, tista' tingħata doża miżjuda ta' Kaletra ta' 400 mg/400 mg darbtejn kuljum flimkien ma' rifampicin taħt osservazzjoni mill-qrib għas-sigurtà u għall-effett terapewtiku. Id-doża ta' Kaletra għandha tiżdied bil-mod il-mod biss wara li jkun beda jingħata rifampicin (ara sezzjoni 4.4).
------------	--	--

<i>Medicini għal kontra l-psikosi</i>		
Lurasidone	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' lurasidone huma mistennija li jiżdiedu.	L-ghoti flimkien ma' lurasidone huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Pimozide	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' pimozide huma mistennija li jiżdiedu.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' pimozide huwa kontra-indikat minhabba li jista' jżid ir-riskju ta' anormalitajiet ematoloġiċi serji jew effetti avversi serji oħra minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.3)
Quetiapine	Il-koncentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A.	Amministrazzjoni konkomitanti ta' Kaletra ma' quetiapine huwa kontra-indikat għax jista' jżid it-tossicità relatata ma' quetiapine.

<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam	Midazolam mittiehed mill-ħalq: AUC: ↑ 13-il darba Midazolam Parenterali: AUC: ↑ 4-darbiet Minabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A	Kaletra m'għandux jingħata flimkien ma' midazolam mittiehed mill-ħalq (ara sezzjoni 5.3), u għandha tiċi eżerċitata kawtela meta Kaletra jingħata flimkien ma' midazolam parenterali. Jekk Kaletra jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f' post għall-kura intensiva (ICU) jew post simili fejn issir osservazzjoni klinika mill-qrib u fejn ikun hemm tregħija medika adegwata f'każ illi jkun hemm deppressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni twila aktar milli sippost. Għandu jiġu kkunsidrat aġġustament tad-doża ta' midazolam speċjalment jekk tingħata iżjed minn doża waħda ta' midazolam.
<i>Beta₂-adrenoceptor agonist (ihalli effett fit-tul)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxu CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm zieda fil-konċentrazzjonijiet.	Il-kombinazzjoni tista' tirriżulta f'zieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari assoċjati ma' salmeterol, inkluż dewmien tal-QT, palpitazzjoni u takikardija tas-sinus. Għalhekk, l-għoti ta' Kaletra flimkien ma' salmeterol mhux irrakomandat (ara sezzjoni 4.4).
<i>Imblukkaturi tal-kanali tal-kalċju</i>		
Felodipine, Nifedipine, u Nicardipine	Felodipine, Nifedipine, Nicardipine: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-konċentrazzjonijiet.	Meta dawn il-medicini jingħataw flimkien ma' Kaletra, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni klinika ta' l-effetti terapewtiċi u avversi.

<i>Kortikosteroidi</i>		
Dexamethasone	Lopinavir: Minhabba li dexamethasone jinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet.	Meta dawn il-mediċini jinghataw flimkien ma' Kaletra, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni klinika tal-effikaċja antivirali.
Miġbud mill-immifsejn, injettabbli jew applikat fl-immieher fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone	Fluticasone propionate: 50µg applikat fl-immieher erba' darbiet kuljum: Koncentrazzjoni fil-plażma ↑ Livelli ta' cortisol ↓ 86%	Effetti ikbar jistgħu jkunu mistennija meta fluticasone propionate jingibed mill-immifsejn. Ġew irrappurtati effetti sistemici ta' kortikosteroidi li jinkludu s-sindromu ta' Cushing u soppressjoni adrenalni f'pazjenti li jieħdu ritonavir u fluticasone propionate miġbud mill-immifsejn jew applikat fl-immieher; dan jista' jiġri wkoll b'kortikosteroidi oħra metabolizzati mill-proċess ta' P450 3A eż budesonide u triamcinolone. Għalhekk, l-għoti ta' Kaletra flimkien ma' dawn il-glukokortikoidi mhux rakkomandat sakemm il-benefiċju li jista' joħroġ mit-trattament ma jkunx ikbar mir-riskju tal-effetti sistemici tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoid b'osservazzjoni mill-qrib tal-effetti lokali u sistemici jew qlib għal glukokortikoid li mhux substrat għal CYP3A4 (eż beclomethasone). Barra minn hekk, f'każ li jitwaqqfu l-glukokortikoidi, jista' jkun li t-tnaqqis f'it f'it tad-doża jkollu jsir fuq perjodu ta' żmien itwal.

<i>Inibituri ta' Phosphodiesterase(PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-il darba Minhabba li lopinavir/ritonavir jinibixxi CYP3A.	L-użu ta' avanafil ma' Kaletra huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-darbiet Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A4.	<u>Għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun:</u> L-għoti ta' Kaletra flimkien ma' sildenafil huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' Kaletra flimkien ma' taladafil mhux irrakomandat.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-il darba Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	<u>Għal disfunzjoni erettili:</u> Għandha tigi eżerċitata kawtela kbira meta sildenafil jew tadalafil jingħata lil pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu Kaletra, u għandu jkun hemm iżjed osservazzjoni għall-effetti avversi li jinkludu pressjoni baxxa, sinkope, tibdil fil-vista u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.4). Meta jingħataw flimkien ma' Kaletra d-doži ta' sildenafil ma jistgħux jaqbzu l- 25 mg kull 48 siegħa u d-doži ta' tadalafil ma jistgħux jaqbzu l- 10 mg kull 72 siegħa.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-darba Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	L-użu ta' vardenafil flimkien ma' Kaletra huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).
<i>Derivattivi tal-Ergotina</i>		
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	Il-koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-għoti flimkien ta' Kaletra u derivattivi tal-ergotina huma kontra-indikati minhabba li jista' jwassal għal tossiċità akuta tal- ergot, inkluż vażospazmu u iskemija (ara sezzjoni 4.3).
<i>Aġenti li jahdmu fuq il-passaġġ ta' fluwidi fis-sistema gastrointestinali</i>		
Cisapride	Il-koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-għoti flimkien ta' Kaletra u cisapride huwa kontra-indikat minhabba li jista' jżid ir-riskju ta' aritmiji serji minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.3).

<i>Antivirali li jagixxu direttament kontra l-HCV</i>		
<p>Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)</p>	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2.71- darbiet C_{max}: ↑ 1.87- darbiet C₂₄: ↑ 3.58- darbiet</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11.86- il darba C_{max}: ↑ 6.31- darbiet C₂₄: ↑ 20.70- il darba</p> <p>(Taħlita ta' mekkaniżmi inkluż inibizzjoni ta' CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>L-ġhoti flimkien ta' elbasvir/grazoprevir ma' Kaletra huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Glecaprevir/pibrentasvir</p>	<p>Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' P-glycoprotein, BCRP u OATP1B minn lopinavir/ritonavir.</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' Kaletra mhux irrakkomandat minhabba riskju akbar ta' żidiet fil-livelli ta' ALT assoċjati ma' żieda fl-esponiment għal glecaprevir.</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2.17- darbiet C_{max}: ↑ 2.04- darbiet C_{trough}: ↑ 2.36- darbiet</p> <p>(Inibizzjoni tat-trasportaturi/effluss ta' CYP3A)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>L-ġhoti flimkien kontra-indikat.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD mġhotijin ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi dasabuvir jew mingħajrhom. L-effett fuq DAAs u lopinavir kien simili għal dak osservat meta lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID kien amministrat (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6.10- darbiet C_{max}: ↑ 4.76- darbiet C_{trough}: ↑ 12.33- il darba</p> <p>(Inibizzjoni tat-trasportaturi/effluss ta' CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	

Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Konċentrazzjonijiet fis-serum ta' sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir jistgħu jiżdedu minhabba inibizzjoni ta' P-glycoprotein, BCRP u OATP1B/3 minn lopinavir/ritonavir. Madankollu, iż-żieda fl-esponiment għal voxilaprevir biss hija kkunsidrata klinikament rilevanti,	Mhux irrakkomandat li tamministra Kaletra ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Inibituri ta' HCV protease</i>		
Simeprevir 200 mg kuljum (ritonavir 100 mg BID [darbtejn kuljum])	Simeprevir: AUC: ↑7.2darbiet C _{max} : ↑ 4.7darbiet C _{min} : ↑ 14.4- il darba	Mhux rakkomandat li Kaletra u simeprevir jiġu amministrati flimkien.
<i>Prodotti magħmulin mill-ħxejjex</i>		
Fexfiex tar-Raba' (St John's wort)(<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Minhabba li l-preparazzjoni tal-ħxejjex tal-fexfiex tar-raba' (St John's Wort) tinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet.	Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom il-fexfiex tar-raba' (St John's wort) m'għandhomx jingħataw flimkien ma' lopinavir u ritonavir. Jekk pazjent ikun diġà qiegħed jiehū l-fexfiex tar-raba' (St John's wort), waqqafulu u jekk ikun possibbli iċċekkja l-livelli virali. Jista' jkun hemm żieda fil-livelli ta' lopinavir u ritonavir meta jitwaqqaf il-fexfiex tar-raba' (St John's wort). Jista' jkun hemm bżonn li jsir aġġustament tad-doża ta' Kaletra. L-effett li jinduċi jista' jidm għal mill-inqas ġimagħtejn wara li tkun twaqqaf it-trattament bil-fexfiex tar-raba' (St John's wort) (ara sezzjoni 4.3). Għalhekk, Kaletra jista' jinbeda mingħajr periklu ġimagħtejn wara li jkun twaqqaf il-fexfiex tar-raba' (St. John's wort).
<i>Immuno-suppressanti</i>		
Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), u Tacrolimus	Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), Tacrolimus: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet.	Sakemm il-livelli fil-plażma ta' dawn il-prodotti jkunu stabbli, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni terapewtika iktar spiss tal-konċentrazzjoni.

<i>Agenti li jnaqqsu l-lipidi</i>		
Lovastatin u Simvastatin	Lovastatin, Simvastatin: Żieda kbira fil-konċentrazzjoni fil-plażma minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	Peress li żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' inibituri HMG-CoA <i>reductase</i> jistgħu jikkawżaw mijopatija, inkluż rabdomiolożi, it-taħlit ta' dawn l-agenti flimkien ma' Kaletra huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).
<i>Agenti li jimmodifikaw il-lipidi</i>		
Lomitapide	Impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-esponiment ta' lomitapide, b'impedituri b'saħħithom ikabbru l-esponiment għal madwar 27 darba. Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxu CYP3A, il-konċentrazzjonijiet ta' lomitapide huma mistennija li jiżiedu.	L-użu konkomitanti ta' Kaletra ma' lomitapide huwa kontra-indikat (ara l-informazzjoni dwar kif jiġi preskritt lomitapide) (ara sezzjoni 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5.9-darbiet C _{max} : ↑ 4.7-darbiet Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	L-għoti flimkien ta' Kaletra u atorvastatin mhux rakkomandat, Jekk jiġi deċiż li l-użu ta' atorvastatin huwa strettament neċessarju, għandha tingħata l-iżgħar doża possibbli ta' atorvastatin taħt osservazzjoni xierqa għas-sigurtà (ara sezzjoni 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-darbiet C _{max} : ↑ 5-darbiet Filwaqt li huwa ammont żgħir ta' rosuvastatin li jiġi metabolizzat minn CYP3A4, għet osservata żieda fil-konċentrazzjoni tiegħu fil-plażma. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni jista' jkun ikkawżat minn inibizzjoni tal-proteini tat-trasport.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela u għandhom jiġu kkunsidrati dożi mnaqqsa meta Kaletra jingħata flimkien ma' rosuvastatin (ara sezzjoni 4.4).
Fluvastatin jew Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Ma hi mistennija l-ebda interazzjoni li hi klinikament rilevanti. Pravastatin ma jiġix metabolizzat minn CYP450. Fluvastatin jiġi parzjalment metabolizzat minn CYP2C9.	Fluvastatin jew pravastatin huwa rakkomandat f'każi fejn jiġi ordnat trattament b'inibitur HMG-CoA <i>reductase</i> .
<i>Opioids</i>		
Buprenorphine, 16 mg QD	Buprenorphine: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
Methadone	Methadone: ↓	Huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' methadone.

<i>Kontraċettivi Orali</i>		
Ethinyl Oestradiol	Ethinyl Oestradiol: ↓	F'każ li Kaletra jingħata flimkien ma' kontraċettivi li fihom ethinyl oestradiol (tkun xi tkun il-formolazzjoni tal-kontraċettiv eż orali jew garża li tipprovdi medicina li tgħaddi minn ġol-ġilda), għandhom jintużaw metodi ta' kontraċezzjoni addizzjonali.
<i>Mediċini użati biex wiehed jieqaf mit-tippjip</i>		
Bupropion	Bupropion u l-metabolit attiv tiegħu, hydroxybupropion: AUC u C _{max} ↓ ~50% Dan l-effett jista' jkun ikkawżat mill-induzzjoni tal-metabolizmu ta' bupropion.	Jekk jiġi deċiż li l-għoti ta' Kaletra flimkien ma' bupropion ma jistax jiġi evitat, dan għandu jsir taht osservazzjoni klinika mill-qrib għall-effikaċja ta' bupropion, mingħajr ma jinqabeż id-dożaġġ rakkomandat minkejja l-induzzjoni osservata.
<i>Terapija ta' sostituzzjoni ta' ormon tat-tirojde</i>		
Levothyroxine	Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqeghid fis-suq li jindikaw interazzjoni potenzjali bejn il-prodotti li fihom ritonavir u levothyroxine.	L-ormon li jstimula t-tirojde (TSH) għandu jiġi mmonitorjat f'pazjenti ttrattati b'levothyroxine mill-inqas l-ewwel xahar wara li jibda u / jew itemm it-trattament b'lopinavir / ritonavir.
<i>Aġenti li jfetthu l-vini</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Minhabba li bosentan jinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lopinavir/ritonavir Bosentan: AUC: ↑ 5 darbiet C _{max} : ↑ 6 darbiet <u>Fil-bidu, bosentan</u> C _{min} : ↑ bejn wieħed u ieħor b'48 darba. Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta Kaletra tingħata flimkien ma' bosentan. Meta Kaletra tingħata flimkien ma' bosentan, l-effikaċja tat-terapija tal-HIV għandha tkun immonitorjata u l-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal tossiċità ta' bosentan, speċjalment matul l-ewwel ġimgħa ta' ko-amministrazzjoni.
Riociguat	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżiedu minhabba l-inibizzjoni CYP3A u P-gp minn lopinavir/ritonavir.	L-għoti flimkien ta' riociguat ma' Kaletra mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' riociguat).
<i>Prodotti mediċinali oħra</i>		
Skont il-profilu metaboliku magħrufa, m'humiex mistennija interazzjonijiet li huma klinikament sinifikanti bejn Kaletra u dapson, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin jew fluconazole.		

4.6 Fertilità, tqala u Treddigh

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta jiġi deċiż li jintużaw l-aġenti antiretrovirali għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV fin-nisa tqal u konsegwentement għal tnaqqis fir-riskju ta' trasmissjoni ta' HIV mil-omm għat-

tarbija, informazzjoni mill-istudju fuq l-animali kif ukoll l-esperjenza klinika fin-nisa tqal għandhom ikunu kkunsidrati sabiex jikkarakterizzaw is-sigurtà tal-fetu.

Lopinavir/ritonavir għe evalwat f' iktar minn 3000 nisa waqt it-tqala, li jinkludu aktar minn 1000 li kienu esposti matul l-ewwel tlett xhur tat-tqala.

Fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq permezz tar-Registru tat-tqala antiretrovirali, stabbilit f' Jannar 1989, żieda fir-riskju li jidhru aktar difetti mat-twelid b' Kaletra ma għewx irrapurtati fost aktar minn 1000 nisa esposti matul l-ewwel tlett xhur. Il-prevalenza tad-difetti mat-twelid wara kull esponiment fl-ewwel tlett xhur għal lopinavir hija komparabbli mal-prevalenza osservata fil-popolazzjoni ġenerali. Ma dehret l-ebda segwenza ta' difetti mat-twelid li jindikaw etjoloġija komuni. Studji fl-animali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Fuq bażi tal-informazzjoni msemmija, huwa improbabbli li jkun hemm riskju ta' malformazzjoni fil-bnedmin. Lopinavir jista' jintuża waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ klinikament.

Treddiġh

Studji fil-firien urew li lopinavir huwa mneħhi fil-halib tas-sider. Mhuwiex magħruf jekk dan il-prodott mediċinali huwiex mneħhi fil-halib tas-sider uman. Bħala regola ġenerali, huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV m'għandhomx irreddgħu t-trabi tagħhom sabiex jevvitaw it-trażmissjoni ta' l-HIV.

Fertilità

Studji fuq l-animali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità. M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fuq il-bnedmin dwar l-effett ta' lopinavir/ritonavir fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li għew irrapurtati każi ta' nawseja waqt it-trattament b' Kaletra (ara sezzjoni 4.8).

Is-soluzzjoni orali ta' Kaletra fih approssimament 42% v/v alkoħol.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

a. Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' Kaletra għet investigata f' aktar minn 2600 pazjent fi studji kliniċi fażi II-IV, li minnhom aktar minn 700 pazjent kienu rċevew doża ta' 800/200 mg (6 kapsoli jew 4 pilloli) darba kuljum. Bħal inibituri oħra ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs), f' xi ftit studji, Kaletra kien użat ikkombinat ma' efavirenz jew nevirapine.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li huma assoċjati mat-terapija b' Kaletra waqt studji kliniċi kienu dijarrea, dardir, rimettar, żieda fit-trigliceridi fid-demmm u żieda fil-kolesterol fid-demmm. Tista tara dijarrea, dardir u rimettar fil bidu tat-trattament waqt żieda fit-trigliceridi fid-demmm u żieda fil-kolesterol fid-demmm jistgħu jidru wara. Avvenimenti avversi kkawżati mit trattament wasslu għal waqfien qabel il-waqt ta' l-istudju f' fażi II-IV għal 7% tal-individwi.

Huwa importanti li ninnutaw li każi ta' pankreatite għew rappurtati f' pazjenti li qed jiehdu Kaletra, inkluzi dawk li żvillupaw ipertrigliceridemija. Izjed u iżjed, każi rari ta' židiet fl-intervall PR għew rrapurtati waqt t-terapija b' Kaletra. (ara sezzjoni 4.4).

b. Tabella ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi min studji kliniċi u esperjenza adulti u pedjatriċi warat-tqegħid fis-suq:

L-avvenimenti li jmiss ġew identifikati bħala reazzjonijiet avversi. Il-kategorija tal-frekwenza tinkudi l-avvenimenti kollha li ġew irrapurtati b'intensità moderata għal severa, irrispettivament mill-assessjar tal-kazijiet individuali. Ir-reazzjonijiet avversi huma murija bi klassi tas-sistema ta' l-organi. F'kull grupp ta' frekwenza, effetti mhux mixtieqa huma murija f'ordni ta' tnaqqis fis-serjeta': komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Effetti mhux mixtieqa fi studji kliniċi u ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti adulti		
Klassi tas-Sistema ta' l-Organu	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni tal-apparat respiratorju ta' fuq
	Komuni	Infezzjoni tal-apparat respiratorju ta' isfel, infezzjonijiet fil-ġilda li jinkludu ċellolite, folliculite u furunklu.
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Anemija, lewkopenija, newtopenja, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema imunitarja	Komuni	Ipersensittività' li tinkludi urtikarja u angjoedema
	Mhux komuni	Sindromu ta' rikostituzzjoniinfjammatorja
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux komuni	Ipogonadiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Disturbi fiz-zokkor fid-demem li jinkludu diabete <i>mellitus</i> , zieda fit-trigliceridi fid-demem u zieda fil-kolesterol fid-demem, nuqqas fil-piż, nuqqas fl-aptit
	Mhux komuni	Zieda fil-piż, zieda fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ansjeta
	Mhux komuni	Ħolm mhux normali, tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Ugħigħ ta' ras (li tinkludi emikranja), newropatija (li tinkludi newropatija periferali), sturdament, nuqqas ta' rقاد
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari, konvulżjoni, disgezja, agezja, roghda
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	Vizjoni mhux normali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Tisfir tal-widnejn, vertigo
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Aterosklerożi bħal infart mijokardijaku, imblukkar atrioventrikulari, valv <i>tricuspid</i> li ma jaħdimx kif suppost.
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja

	Mhux komuni	Trombozi fil-vini fil-fond
Disturbi Gastro-intestinali	Komuni hafna	Dijarrea, nawsja
	Komuni	Pankreatite ¹ , rimettar, mard ta' <i>reflux</i> gastro-esofagali, gastroenterite u kolite, uġiegh addominali (fuq u isfel), tinfiħ addominali, ħruq fl-istoku, morliti, gass
	Mhux komuni	Emorragija gastrointestinali li tinkludi ulcerazzjoni gastrointestinali, duodenite, gastrite u emorragija min wara, stomatite u ulcerazzjoni fil-ħalq, inkontinenza ta' l-iskart tal-ġisem, konstipazzjoni, nixfa fil-ħalq
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Epatite li tinkludi zieda fl-AST, ALT u GGT
	Mhux komuni	Suffejra, stenozi epatika, epatomegalite, kolangite, iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx li jinkludi raxx makulopapulari, dermatite/raxx li jinkludi ekzema u dermatite ta' seborreja, perspirazzjoni eċċessiva bil-lejl, prurite
	Mhux komuni	Telf tax-xagħar, kapillarite, vaskulite
	Rari	Sindromu ta' Stevens-Johnson, <i>erythema multiforme</i>
Disturbi muskolu-skeltrali u tal- <i>connective tissue</i>	Komuni	Mialġja, uġiegh muskolu-skeltrali li jinkludi artralġja u uġiegh tad-dahar, disturbi fil-muskoli bħal dgħjufija u spażmi
	Mhux komuni	Rabdomijolizi, osteonekrozi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Nuqqas fit-tneħħija tal- <i>Creatinine</i> , infjammazzjoni fil kliewi, demm fl-urina
	Mhux magħrufa	Nefrolitjażi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Disturbi fl-erezzjoni, disturbi fil-menstruazzjoni - amenorrea, menorraġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja li tinkludi astenja

¹ ara sezzjoni 4.4: pankreatite u lipidi

c. Deskrizzjoni ta' certu reazzjonijietaversi

Is-sindromu ta' *Cushing* ġie rrapurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir jew fluconazole propionate amministrat man-nifs jew mill imnieher; dan jista jidher ukoll makortikosteroidi oħra li huma metabolizzati bis-sistema ta' P450 3A e.ż. budesonide (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Gew rapurtati zieda ficreatine phosphokinase (CPK), mialġja, mijożite u rament rabdomijolizi, ma inibituri tal-proteaż, speċjalment f'kombinazzjoni ma inibituri ta' *nucleoside reverse transcriptase*.

Parametri tal-metaboliċi

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħujżidiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infettati bl-HIV u li kellhom nuqqas serju ta' immunita meta inbeda trattament b' terapija antiretrovirali kkombinata (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjoni li ma tidhirx jew li hi opportunistika fil-post. Disturbi awtoimmunitarji (bhal marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapurtati wkoll li graw f' sitwazzjoni ta' riattivazzjoni immunitarja; madankollu, iż-żmienijiet li ġew irrapurtati li dehru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfeġġu xhur wara li jkun beda it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrapurtati każijiet ta' osteonekrozi, speċjalment f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b' mod ġenerali, mard avanzat tal-HIV jew espożizzjoni fit-tul għal terapija antiretrovirali kkombinata (CART). Il-frekwenza ta' dan mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

d. Popolazzjoni Pedjatrika

Fit-tfal b'età ta' 14-il ġurnata u ikbar, in-natura tal-profil ta' sigurta' huwa simili għal dak fl-adulti (ara t-tabella f' sezzjoni b).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Preżentement, hemm esperjenza limitata fil-bnedmin b' doża qawwija u eċċessiva ta' Kaletra.

Doża eċċessivi tas-soluzzjoni orali ta' Kaletra kienu rrapurtati (inkluż riżultat fatali). L-avvenimenti li ġejjin, assoċjati ma' dozi eċċessivi fi trabi li twieldu qabel iż-żmien li saru mingħajr ebda intenzjoni, kienu rrapurtati: interruzzjoni kompleta atrio-ventrikulari, kardjomijopatiya, lactic acidosis, u insuffiċjenza akuta tal-kliewi.

Is-sinjali kliniċi avversi osservati fil-klieb kienu jinkludu salivazzjoni, emeži u dijarrea / skart tal-ġisem mhux normali. Is-sinjali ta' tossiċità osservati fil-ġrieden, firien jew klieb jinkludu tnaqqis fl-attività, ataksja, għelubija esaġerata, diżidratazzjoni u roġha.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b' Kaletra. It-trattament ta' doża eċċessiva b' Kaletra għandu jikonsisti minn miżuri ġenerali ta' support li jinkludi monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni ta' l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk indikat, eliminazzjoni ta' sustanza attiva mhux assorbita għandu jiġi milhuq b' emeži jew taħsila gastrika. Amministrazzjoni ta' faħam attiv jista' jintweża biex jgħin fit-tneħħija tas-sustanza attiva mhux attivata. Minhabba li Kaletra jingħaqad hafna mal-proteini, d-dijalizi tista' ma tkunx ta' benefiċċju fit-tneħħija tas-sustanza attiva.

Għaldaqstant, f'każ ta' doża eċċessiva tas-soluzzjoni orali ta' Kaletra, kemm alkohol kif ukoll propylene glycol jistgħu jitneħħew bid-dijalizi.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: mediċina antivirali għal użu sistemiku, mediċina antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet inibituri protejaż, Kodiċi ATC: J05AR10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lopinavir jipprovdi l-attività antivirali ta' Kaletra. Lopinavir huwa inibitur tal-*proteases* ta' HIV-1 u HIV-2. Inibizzjoni ta' HIV *protease* jipprevjeni il-qtugħ tal-poliproteina *gag-pol*, u b'hekk jirriżulta fil-produzzjoni ta' virus immatur, mhux infettiv.

Effetti fuq l-elettrokardjogramm

L-intervall QTcF ġie evalwat fi studju tat-tip *crossover* li sar b'ordni addoċ li kien ikkontrollat mill-plaċebo u attiv (moxifloxacin 400mg darba kuljum) li sar fuq 39 pazjent f'saħħtu, fejn f'Ġurnata 3, ġie mkejjejl 10 darbiet fi 12-il siegħa. Id-differenzi medji massimi (95% *upper confidence bound*) fil-QTcF mill-plaċebo kienu ta' 3.6 (6.3) u 13.1 (15.8) fil-każ fejn ingħatat doża ta' 400/100 mg LPV/r darbtejn kuljum u 800/200 mg LPV/r aktar milli jingħata fit-terapija darbtejn kuljum, rispettivament. It-titwil ikkawżat ta' l-intervall QRS minn 6 ms għal 9.5 ms b'doża għolja ta' lopinavir/ritonavir (800/200 mg darbtejn kuljum) jikkontribwixxi għat-titwil fil QT. Iż-żewġ reġimen irriżultaw f'esponimenti f'Ġurnata 3, li kienu ta' bejn wieħed u ieħor 1.5 u 3 darbiet oghla minn dawk osservati meta ngħataw id-dozi fissi rrakkomandati ta' LPV/r darba kuljum jew darbtejn kuljum. L-ebda suġġett ma garrab żieda fil-QTcF li hi ≥ 60 ms mil-linja bażi jew intervall QTcF li jeċċedi l-limitu li hu potenzjalment klinikament rilevanti ta' 500 ms.

Titwil mhux kbir ta' l-intervall PR ġie nnutat ukoll fl-istess studju f'Ġurnata 3, f'suġġetti li kienu qegħdin jirċievu lopinavir/ritonavir. Fl-intervall ta' 12-il siegħa ta' wara li ngħatat id-doża, it-tibdil medju mil-linja bażi fl-intervall PR varja minn 11.6 ms sa 24.4 ms. L-intervall PR massimu kien ta' 286 msec u ma ġie osservat l-ebda imblukkar tal-qalb tat-tieni jew tat-tielet grad (ara sezzjoni 4.4).

Attività antivirali in vitro:

L-attività antivirali *in vitro* ta' lopinavir kontra razzi ta' l-HIV tal-laboratorju u kliniċi kienet evalwata f'linji ta' ċelluli limfoblastiċi infettati b'mod akut, u limfoċiti tad-demem periferali, rispettivament. Fl-assenza ta' serum uman, il-medja IC₅₀ ta' lopinavir kontra hames razzi differenti ta' HIV-1 tal-laboratorju kien 19 nM. Fl-assenza u preżenza ta' 50% serum uman, il-medja IC₅₀ ta' lopinavir kontra HIV-1_{IIIIB} f'ċelluli MT4 kien 17 nM u 102 nM, rispettivament. Fl-assenza ta' serum uman, il-medja IC₅₀ ta' lopinavir kien 6.5 nM kontra bosta iżolati kliniċi HIV-1.

Reżistenza

Selezzjoni ta' reżistenza in vitro

Iżolati HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir ġew mgħażula *in vitro*. HIV-1 ġie mogħddi *in vitro* ma' lopinavir waħdu u ma' lopinavir flimkien ma' ritonavir f'koncentrazzjonijiet proporzjonati, ;i jirrapreżentaw medda ta' koncentrazzjonijiet proporzjonati tal-plażma osservati waqt it-terapija b'Kaletra. Analizi ġenotipiku u fenotipiku ta' virus selezzjonati b'dan il-passaġġ jisuggerixxu li l-preżenza ta' ritonavir, f'dawn il-koncentrazzjonijiet proporzjonati, ma jinfluenzax b' modd miżurabli is-selezzjoni ta' virus reżistenti għal lopinavir. Kollox ma kollox, il-karatterizzazzjoni *in vitro* ta' *cross-resistance* fenotipika bejn lopinavir u inibituri tal-*protease* oħrajn tissuggerixxi li t-tnaqqis fis-suxxettibilità għal lopinavir tikkorrelata mill-qrib ma tnaqqis fis-suxxettibilità għal ritonavir u indinavir, iżda ma tikkorrelatax mill-qrib ma tnaqqis fis-suxxettibilità għal amprenavir, saquinavir, u nelfinavir.

Analizi ta' rezistenza f'pazjenti li qatt ma esponew ruhhom qabel għal ARV

Fi studji kliniċi li kellhom numru limitat ta' iżolati analizzati, is-selezzjoni ta' rezistenza għal lopinavir ma gietx osservata f'pazjenti li ma hadux t-trattament qabel u li ma kellhomx rezistenza sinjifikanti għal-inibitur tal-proteaz fil-linja bażi. Ara deskrizzjoni aktar iddettaljata tal-istudji kliniċi.

Analizi tar-rezistenza f'pazjenti b'esperjenza ta' PI

Is-selezzjoni tar-rezistenza għall-lopinavir f'pazjenti li kienu f'lewn qabel it-terapija ta' inibituri tal-*protease* kienet karatterizzata b'analizzar ta' l-iżolati loġitudonali minn 19 sugġetti b'esperjenza għal inibituri tal-*protease* fi 2 mill-istudji tat-tieni fażi u f'1 mill-istudji tat-tielet fażi. Dawn kienu esperjenzaw suppressjoni viroloġika mhux kompluta jew kellhom virus li ma baqax suppressat wara reazzjoni tal-bidu għal Kaletra jew ukoll li wrew rezistenza inkrementali *in vitro* bejn il-linja bażi u definit bħala t-tfaċċar ta' mutazzjonijiet godda jew bidla għal suxxettibilità fenotipika dopjja għal lopinavir). Rezistenza inkrementali kienet l-iktar komuni f'sugġetti li l-iżolati tal-linja bażi tagħhom kellhom hafna mutazzjonijiet assoċjati ma' inibituri tal-*proteases*, imma $b' < 40$ inqas suxxettibilità għal lopinavir fil-linja bażi. Mutazzjonijiet V82A, I54V u M46I kienu l-iktar li harġu. Mutazzjonijiet L33F, I50V u V321 ikkombinati ma 147V/A kienu wkoll osservati. Id-19-il iżolati wrew żieda ta' 4.3-il darba f' IC_{50} meta mqabbla ma iżolati tal-linja bażi (minn 6.2-il darba għal 43-il darba, mqabbla ma virus tat-tip mhux kkultivat).

Korrelati ġenotipiċi ta' suxxettibilità fenotipika mnaqqsa għal lopinavir fil-virus selezzjonati minn inibituri oħra tal-*protease*. L-attività antivirali *in vitro* ta' lopinavir kontra 112 iżolati klinici meħuda minn pazjenti li kienu qed ifallu t-terapija b'wiehed jew iżjed mill-inibituri tal-*protease* kienu analizzati. F'dan il-kwadru, il-mutazzjonijiet f'HIV *protease* kienu assoċjati bi tnaqqis ta' suxxettibilità *in vitro* għal lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V u L90M. Il-medjan EC_{50} ta' lopinavir kontra l-iżolati bi 0-3, 4-5, 6-7 u 8-10 mutazzjonijiet fil-pożizzjonijiet tal-amino aċidi kif indikat hawn fuq kienu 0.8, 2.7 13.5 u 44.0-il darba oghla mill- EC_{50} kontra HIV tat-tip mhux ikkultivat, rispettivament. Is-16 il-virus li urew > 20 -il darba bidla fis-suxxettibilità kollha kien fihom mutazzjonijiet fil-posizzjonijiet 10, 54, 63 u 82 u /jew 84. Madanakollu, kien fihom medjan ta' 3 mutazzjonijiet fil-pożizzjonijiet tal-amino aċidi 20, 24, 46, 53, 71 u 90. Mal-mutazzjonijiet spjegati hawn fuq, kienu wkoll osservati il-mutazzjonijiet V321 u I47A f'iżolati li marru lura b'suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir fil-pazjenti b'esperjenza ta' inibituri tal-*protease* li kienu jirċievu terapija ta' Kaletra u mutazzjonijiet I47A u L76V ġew osservati f'iżolati li marru lura b'suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir f' pazjenti li kienu jirċievu terapija ta' Kaletra.

Il-konklużjonijiet relatati ma ir-relevanza ta' mutazzjonijiet partikolari jistgħu jinbidlu meta jkun hemm informazzjoni ġdida. U huwa rrakkomandat li tiċċekkja ma sistemi godda ta' interpretazzjoni biex jigi analizzat ir-riżultat tat-test ta' rezistenza.

L-attività antivirali ta' Kaletra f'pazjenti li qed ifallu fit-terapija ta' inibituri tal-protease

Ir-rilevanza klinika tas-suxxettibilità *in vitro* għal lopinavir giet eżaminata billi ġie analizzat ir-respons viroloġiku tat-terapija b'Kaletra, fir-rigward tal-linja bażi tal-ġenotip u fenotip virali, fi 56 pazjent li qabel kienu qed ifallu t-terapija b'inibituri multipli tal-*protease*. Il- EC_{50} ta' lopinavir kontra il- 56 iżolati virali tal-linja bażi varjaw bejn 0.6 u 96-il darba oghla mill- EC_{50} kontra HIV ta' tip mhux ikkultivat. Wara 48 ġimgħa ta' trattament b'Kaletra, efavirenz u inibituri tan-*nucleoside reverse transcriptase*, plazma HIV RNA ≤ 400 kopji/ml kienu osservati fi 93% (25/27), 73% (11/15), u 25% (2/8) ta' pazjenti bi < 10 il darba, 10 għal 40-darba, u > 40 darba tnaqqis fis-suxxettibilità għal lopinavir fil-linja bażi, rispettivament. Addizzjonalment, respons viroloġiku kien osservat fi 91% (21/23), 71% (15/21) u 33% (2/6) pazjenti bi 0-5, 6-7, u 8-10 mutazzjonijiet ta' dawk hawn fuq msemmija f'HIV *protease* assoċjat bi tnaqqis fis-suxxettibilità *in vitro* għal lopinavir. Minhabba li dawn il-pazjenti ma kienux esposti qabel għal Kaletra jew efavirenz, parti mir-respons jista' jigi attribwit għal efavirenz, partikolarment f'pazjenti li qed ihażnu virus b'rezistenza għolja għal lopinavir. L-istudju ma kienx fih kontrol fejn pazjenti ma kienux qed jingħataw Kaletra.

Cross-resistance

Attività ta' inibituri oħra tal-*protease* kontra l-iżolati li żviluppaw reżistenza inkrementali għal lopinavir wara terapja ta' Kaletra f'pazjenti b'esperjenza ta' inibituri tal-*protease*. Il-preżenza ta' *cross-resistance* għal inibituri oħra tal-*protease* ġiet analizzata fi 18-il iżolat li marru lura, li kienu wrew żvilupp reżistenza għal lopinavir matul 3 mill-istudju tat-tieni fażi u minn 1 mill-istudju tat-tielet fażi ta' Kaletra f'pazjenti b'esperjenza ta' inibituri tal-*protease*. It-tinja tal-medjan IC₅₀ ta' lopinavir ta' dawn it-18-il iżolat fil-linja bażi u li marru lura kienet 6.9-il darba u 63-il darba rispettivament, mqabbel ma virus tat-tip mhux ikkultivat. Ġeneralment iżolati li marru lura jew żammew (jekk reżistenti-inkroċjati fil-linja bażi) jew żviluppaw *cross-resistance* għal indinavir, saquinavir u atazanavir. Tnaqqis modest f'attività ta' amprenavir ġew innutati b'żieda medjana ta' IC₅₀ minn 3.7-il darba għal 8-il darba f'iżolati tal-linja bażi jew li marru lura rispettivament. L-iżolati żammew is-suxxetibilita għal tipranavir b'żieda medjana ta' IC₅₀ fil-linja bażi u f'dawk li marru lura ta' 1.9-il darba u 1.8-il darba rispettivament, mqabbla ma virus tat-tip mhux ikkultivat. Jekk jogħġbok irreferi għal Aptivus karatteristiċi tal-prodott fil-qosor għal iktar informazzjoni dwar l-użu ta' tipranavir, inkluzi il-ġenotipiċi preditturi tar-rispons, fit-trattament ta' infezzjoni ta' l-HIV reżistenti għall-lopinavir.

Rizultati kliniċi

L-effetti ta' Kaletra (kkombinata ma aġenti antiretrovirali oħra) fuq markaturi bijoloġiċi (livelli ta' plażma HIV RNA u għadd ta' CD4+ T-cell) ġew investigati fi studji kkontrollat ta' Kaletra li damu 48 għal 360 ġimgħa.

Użu fl-adulti

Pazjenti li qatt ma hadu terapja antiretrovirali

Studju M98-863 kien fortuwitu u proċess *double-blind* bi 653 pazjenti ġodda għal trattament antiretrovirali fejn ġie investigat Kaletra (400/100 mg darbtejn kuljum) mqabbel ma' nelfinavir (750 mg tlett darbiet kuljum) stavudine u lamivudine. Il-linja bażi medja tal-għadd ta' CD4+ T-cell kien ta' 259 ċelloli/mm³ (bejn 2 sa 949 ċellola log₁₀ kopji/ml) u l-linja bażi medja tal- HIV-1 RNA fil-plażma kienet 4.9 log₁₀ kopji/ml (limiti 2.6 għal 6.5 log₁₀ kopji/ml).

Tabella 1

Rizultati ta' ġimgħa 48: Studju M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 kopji/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kopji/ml*†	67%	52%
Żieda medja mill-linja bażi fl-għadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	207	195

* bl-intenzjoni li tkun trattata l-analiżi fejn pazjenti b'valuri nieqsa huma kkunsidrati fallimenti viroloġiċi

† p<0.001

Mija u tlett il-pazjent trattati b' nelfinavir u 74 pazjent trattati b' lopinavir/ritonavir kellhom HIV RNA il-fuq min 400 kopja/ml waqt li kienu fuq trattament min ġimgħa 24 sa ġimgħa 96. Min dawn, iżolati minn 96 pazjent trattat b' nelfinavir u 51 pazjent trattat b' lopinavir/ritonavir setgħu ġew studjati wkoll għal testijiet ta' reżistenza. Ir-reżistenza għal nelfinavir, hekk definita bħala l-preżenza ta' mutazzjoni D30N jew L90M tal-proteaz, ġiet osservata f' 41/96 (43%) tal-pazjenti. Ir-reżistenza għal lopinavir, hekk definita bħala l-preżenza ta' mutazzjonijiet tal-proteaz fis-sit primarju jew attiv (ara

hawn fuq), giet osservata f' 0/51 (0%) tal-pazjenti. Nuqqas ta' rezistenza għal lopinavir giet ikkonfermata b'analizi fenotipika.

Respons virologiku sostenut għal Kaletra (ikkombinat ma' inibituri nukleoside/nukleotide *reverse transcriptase*) gie osservat anke fi studju Fazi II zghir (M97-720) tul 360 gimgħa ta' trattament. Fl-istudju, mitt pazjent originarjament gew ittrattati b'Kaletra (inkluż 51 pazjent li kienu qegħdin jirċievu 400/100 mg darbtejn kuljum u 49 pazjent li kienu qegħdin jirċievu jew 200/100 mg darbtejn kuljum jew 400/200 mg darbtejn kuljum). Bejn gimgħa 48 u gimgħa 72, il-pazjenti kollha qalbu għal Kaletra *open-label* meta ngħataw id-doża ta' 400/100 mg darbtejn kuljum. Disgħa u tletin pazjent (39%) ma komplewx l-istudju, li jinkudu 16 (16%) waqfiet minħabba avvenimenti avversi, u li waqfa minnhom kienet assoċjata ma mewt. Wiehed u sittin pazjent spiċċaw l-istudju kollu (35 pazjent irċewew id-doża rakkomandata ta' 400/100 mg darbtejn kuljum matul l-istudju kollu).

Tabella 2

Riżultati ta' gimgħa 360: Studju M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kopji/ml	61%
HIV RNA < 50 kopji /ml	59%
Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	501

Matul 360 gimgħa ta' trattament, analiżi ġenotipika ta' iżolati virali giet konkluża b'success f' 19 minn 28 pazjent li kellhom ikkonfermat HIV RNA l-fuq min 400 kopja/ml, ma wera l-ebda mutazzjoni tal-proteaz fis-sit primarju jew attiv (*amino acids* f'pużizzjonijiet 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 u 90) jew rezistenza fenotipika tal-proteaz.

Pazjenti li kellhom trattament antiretrovirali qabel

M97-765 hu prova fortuwita, *double-blind* li qed jevalwa Kaletra f'żewġ livelli ta' doži (400/100 mg u 400/200 mg, it-tnejn li huma darbtejn kuljum) u nevirapine (200 mg darbtejn kuljum) u żewġ inibituri ta' *reverse transcriptase* f' 70 pazjenti b'esperjenza ta' inibituri tal-*protease*, imma novizzi għal inibituri ta' *non-nucleoside reverse transcriptase*. Il-linja bażi medjana fl-għadd ta' ċelluli CD₄ kien 349 ċelluli/mm³ (limiti 72 għal 807 ċelluli/mm³) u l-linja bażi medjana tal-plażma HIV-1 RNA kienet 4.0 log₁₀ kopji/ml (limiti 2.9 għal 5.8 log₁₀ kopji/ml).

Tabella 3

Riżultati ta' gimgħa 24: Studju M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
HIV RNA < 400 kopji/ml (ITT)*	75%
HIV RNA < 50 kopji/ml (ITT)*	58%
Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	174

* bl-intenzjoni li tkun trattata l-analiżi fejn pazjenti b'valuri nieqsa huma kkunsidrati fallimenti virologiċi

M98-957 huwa studju fortuwitu *open-label* fejn it-terapija Kaletra giet evalwata f'żewġ livelli ta' doži (400/100 mg u 533/133 mg, it-tnejn li huma darbtejn kuljum) u efavirenz (600 mg darba kuljum) u inibituri *reverse nucleoside transcriptase* f' 57 pazjenti b'esperjenza ta' inibituri tal-*protease*, imma

novizzi għal inibituri ta' *non-nucleoside reverse transcriptase*. Bejn il-ġimgha 24 u 48, pazjenti fortuwitament mogħtija doża ta' 400/100 mg kienu konvertiti għal doża ta' 533/133 mg. Il-medjan tal-linja bażi fl-ghadd tač-čelluli CD₄ kien 220 čelluli/ml (limiti 13 għal 1030 čelluli/ml).

Tabella 4

Rizultati ta' ġimgha 48: Studju M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
HIV RNA < 400 kopji/ml*	65%
Žieda medja mill-lija bażi fl-ghadd ta' CD ₄ +T-cell (čelloli/mm ³)	94

* bl-intenzjoni li tkun trattata l-analizi fejn pazjenti b'valuri nieqsa huma kkunsidrati fallimenti viroloġiċi

Użu Pedjatriku

M98-940 kien studju *open-label* ta' tahlita likwida orali ta' Kaletra f' 100 novizzi għat-terapija antiretrovirali (44%) u (56%) pazjenti pedjatriċi bl-esperjenza ta' dawn it-trattamenti. Il-pazjenti kollha kienu novizzi għal inibituri *non-nucleoside reverse transcriptase*. Pazjenti randomi kienu mogħtija 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir kull m² jew 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir kull m². Pazjenti novizzi ingħataw inibituri *nucleoside reverse transcriptase*. Pazjenti b'esperjenza ingħataw nevirapine u sa żewġ inibituri *nucleoside reverse transcriptase*. Sigurta', effikaċja u l-profil farmakokinetiċi taż-żewġ dużaġġi kienu analizati wara 3 ġimghat terapija f'kull pazjent. Sussegwentement il-pazjenti kollha komplew fuq id-doża 300/75 mg kull m². Pazjenti kellhom età medja ta' 5 snin (minn 6 xhur sa 12-il sena) b'14 li kellhom anqas minn sentejn u 6 pazjenti sena jew anqas. Il-linja bażi medja fl-ghadd ta' čelluli CD₄+ T-cell kien 838 čelluli/mm³ u l-medja linja bażi plazma HIV-1 RNA kienet 4.7 log₁₀ kopji/ml.

Tabella 5

Rizultati ta' ġimgha 48: Studju M98-940*		
	Dawk li ma ħadux medicina antiretrovirali qabel (N=44)	Dawk li ħadu medicina antiretrovirali qabel (N=56)
HIV RNA < 400 kopji/ml	84%	75%
Žieda medja mill-lija bażi fl-ghadd ta' CD ₄ +T-cell (čelloli/mm ³)	404	284

* intenzjoni li tiġi ttrattata analizi fejn pazjenti b'valuri nieqsa huma kkunsidrati fallimenti viroloġiċi

Studju P1030 kien *open-label*, prova ta' nsib ta' doża li evalwat il-profil farmakokinetiku, tollerabilità, is-sigurta' u l-effikaċja ta' Kaletra soluzzjoni orali f' doża ta' 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir kull m² darbtejn kuljum flimkien ma' 2 NRTIs fi trabi infettati b'HIV-1 bl-età ta' ≥ 14 ġurnata u <6 xhur. Mad-dhul, il-medjan (firxa) HIV-1 RNA kien 6.0 (4.7-7.2) log₁₀ kopji/ml u l-medjan (firxa) tal-persentaġġ

CD4 + T-cell kien 41 (16-59).

Tabella 6

Rizultati ta' Ġimgha 24: Studju P1030		
	Età: ≥ 14-il ġurnata u < 6 ġimghat (N=10)	Age: ≥ 6 ġimghat u < 6 xhur (N=21)
HIV RNA < 400 kopji/ml*	70%	48%
Bidla medjana mil-linja bażi fl-ġhadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	- 1% (95% CI: -10, 18) (n=6)	+ 4% (95% CI: -1, 9) (n=19)

*Proporzjon ta' individwi li kellhom HIV-1 <400 kopja/ml u kienu baqġu fuq l-istudju ta' trattament

Studju P1060 kien prova kkontrollat fortuwitu ta' nevirapine kontra terapija ibbażata fuq lopinavir/ritonavir f' suġġetti b'età minn 2 sa 36-il xahar infettati bl-HIV-1 li kienu (Cohort I) u ma kienux (Cohort II) ġew esposti għal nevirapine waqt it-tqala għall-prevenzjoni ta' trażmissjoni bejn l-omm u t-tarbija.

Lopinavir/ritonavir inghataw darbtejn kuljum b' 16/4 mg/kg għal suġġetti ta' xahrejn sa <6 xhur, 12/3 mg/kg għal suġġetti ≥ 6 xhur u <15 kg, 10/2.5 mg/kg għal suġġetti ≥ 6 xhur u ≥ 15 kg sa <40 kg, jew 400/100 mg għal suġġetti ≥ 40 kg. Id-dożagġ ibbażat fuq nevirapine kien 160-200 mg/m² darba kuljum għal 14-il ġurnata, imbagħad 160-200 mg/m² kull 12-il siegħa. Iz-żewġ fergħat ta' trattament kienu jinkludu zidovudine 180 mg/m² kull 12-il siegħa u lamivudine 4 mg/kg kull 12-il siegħa. Is-segwitu medjan kien ta' 48 ġimghat f' Cohort I u 72 ġimghat f' Cohort II. Mad-dhul, l-età medjana kienet ta' 0.7 snin, l-ġhadd medjan ta' CD4 T-cell kien 1147 ċelloli/mm³, il-medjan ta' CD4 T-cell kien 19%, u l-medjan ta' HIV 1 RNA kien > 750,000 kopji/ml. Fost 13-il suġġett b'falliment tal-virus bi grupp lopinavir/ritonavir bi data ta' reżistenza disponibbli l-ebda reżistenza għal lopinavir/ritonavir ma nstabet.

Tabella 7

Rizultati ta' Ġimgha 24: Studju P1060				
	Cohort I		Cohort II	
	lopinavir/ritonavir (N=82)	nevirapine (N=82)	lopinavir/ritonavir (N=140)	nevirapine (N=147)
Falliment viroloġiku*	21.7%	39.6%	19.3%	40.8%

*Iddefinit bħala livell ta' plazma ikkonfermat f' HIV-1 RNA > 400 kopji/ml wara 24 ġimgha jew rikaduta virali > 4000 kopji/ml wara Ġimgha 24. Rata ta' falliment globali li tiġbor id-differenza ta' trattament madwar l-istrata ta' età, ippeżat bil-preċiżjoni tal-estimi fi ħdan kull stratum ta' età p = 0.015 (Cohort I); p < 0.001 (Cohort II)

L-istudju CHER kien studju fortuwitu, *open label* li jqabbel 3 strateġiji ta' trattament (trattament iddifferit, trattament kmieni għal 40 ġimgha, jew trattament kmieni għal 96-il ġimgha) fit-tfal li kisbu HIV-1 infezzjoni qabel it-twelid. Id-dożagġ tat-trattament kien zidovudine u lamivudine flimkien ma' 300 mg lopinavir /75 mg ritonavir kull m² darbtejn kuljum sa età ta' 6 xhur, imbagħad 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir kull m² darbtejn kuljum. Ma kienx hemm irrappurtati avvenimenti ta'

falliment attribwiti f'terapija bi tossicità limitata.

Tabella 8

Proporzjon ta' Periklu għall-Mewt jew Nuqqas Ta' Terapija Ppreferuta Relattiva		
Għat-Trattament ART iddifferit: CHER Studju		
	Fergħa ta' 40 ġimgha (N=13)	Fergħa ta' 96 ġimghat (N=13)
Proporzjon ta' periklu għall-mewt jew falliment ta' terapija*	0.319	0.332

*Falliment iddefinit bħala kliniku, progressjoni immunoloġika tal-marda, falliment viroloġiku jew dożagġ bi tossicità limitata ta' ART
 $p=0.0005$ (fergħa ta' 40 ġimgha); $p<0.0008$ (fergħa ta' 96 ġimghat)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' lopinavir ko-amministrat ma ritonavir ġew evalwati f'voluntiera adulti f'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV; ma' ġiet innutata l-ebda differenza sostanzjali bejn iż-żewġ gruppi. Essenzjalment il-lopinavir huwa kompletament metabolizzat minn CYP3A. Ir-ritonavir jinibixxi l-metabolizmu ta' lopinavir, b'konsegwenza li jżid il-livelli fil-plażma ta' lopinavir. Tul studji, s-somministrazzjoni tal-Kaletra 400/100 mg darbtejn kuljum tagħti medja tal-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' lopinavir *steady-state* 15 sa 20-darba oghla minn dawk ta' ritonavir f'pazjenti infettati bl-HIV. Il-livelli tal-plażma ta' ritonavir huma anqas minn 7% ta' dawk miksuba wara doża ta' ritonavir ta' 600 mg darbtejn kuljum. L-EC₅₀ antivirali *in vitro* ta' lopinavir huwa approssimattivament 10-darbiet inqas minn dak ta' ritonavir. Għalhekk l-attività antivirali tal-Kaletra hija dovuta għal-lopinavir.

Assorbiment

Dużagġ multiplu b' 400/100 mg Kaletra darbtejn kuljum għal ġimghatejn u mingħajr restrizzjoni fuq l-ikel iproduċiet medja \pm SD l-ogħla konċentrazzjoni ta' lopinavir fil-plażma lopinavir (C_{max}) ta' 12.3 ± 5.4 $\mu\text{g/ml}$, li ntlahqet approssimattivament 4 sigħat wara s-somministrazzjoni. Il-medja *steady state* tal-konċentrazzjoni minima qabel id-doża ta' filgħodu kienet 8.1 ± 5.7 $\mu\text{g/ml}$. Lopinavir AUC fuq intervall ta' dożagġ ta' 12 il-siegha kellu medja ta' 113.2 ± 60.5 $\mu\text{g/ml}$. Il-bijodisponibilità assoluta ta' lopinavir ko-formulata ma'ritonavir fil-bniedem, ma' ġietx stabbilita.

Effetti tal-Ikel fuq l-assorbiment mill-halq

Kapsuli rotob u likwidu Kaletra ġew murija li huma bijoekwivalenti taht kundizzjonijiet mhux ta' sawm, (ikla b'kontenut ta' xaħam moderat). Is-somministrazzjoni ta' doża unika 400/100 mg ta' kapsuli rotob Kaletra flimkien ma' ikla b'kontenut ta' xaħam moderat (500 – 682 kcal, 22.7 – 25.1% mix-xaħam) ġiet assoċjata ma' zieda medja ta' 48% u 23% fil-lopinavir AUC u C_{max} , rispettivament, relattivament għas-sawm. Għat-tahlita likwida orali ta' Kaletra, iż-żidiet korrispondenti f'lopinavir AUC u C_{max} kienu 80% u 54%, rispettivament. Is-somministrazzjoni ta' Kaletra flimkien ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam (872 kcal, 55.8% mix-xaħam)żiedet l-AUC u C_{max} ta' lopinavir bi 96% u 43%, rispettivament, għal kapsuli rotob, u 130% u 56%, rispettivament, għat-tahlita likwida orali. Sabiex tkabbar il-bijodisponibilità u timminimizza l-varjabilità l-Kaletra għandha tittiehed mal-ikel.

Distribuzzjoni

Fi *steady-state* lopinavir huwa approssimattivament 98-99% marbut mal-proteini tas-serum. Lopinavir jgħaqqad kemm mal-aċidu glikoproteina *alpha-1(AAG)* u mal-albumina, imma għandha affinita oghla mal-AAG. Fi *steady-state* t-tagħqid tal-proteina ta' lopinavir jibqqa kostanti fuq l-medda ta'

konċentrazzjonijiet osservati wara 400/100 mg Kaletra darbtejn kuljum, u hija simili bejn volontiera b'saħħithom u pazjenti li huma HIV-posittivi.

Biotrasformazzjoni

Esperimenti *in vitro* b'mikrożomi epatici umani jindikaw illi primarjament lopinavir jgħaddi minn metabolizmu ossidattiv. Il-lopinavir huwa estensivament metabolizzat mis-sistema ċitokroma epatika P450, kważi esklussivament mill-iżożima CYP3A. Ir-ritonavir huwa inibitur ta' CYP3A potenti li jinibixxi il-metabolizmu ta' lopinavir u għalhekk iżid il-livelli tal-plażma ta' lopinavir. Studji ta' ¹⁴C- lopinavir fil-bniedem urew illi 89% tar-radjoattivita' tal-plażma wara doża unika ta' 400/100 mg Kaletra kienet dovuta għas-sustanza attiva originali. Mill-inqas 13- il metabolita ossidattivi ta' lopinavir ġew identifikati fil-bniedem. Il-par (koppja) epimeriku/a 4-oxo u 4-idroximetabolita huma l-metaboliti maġġuri b'attività antivirali, imma jikkomprenđu biss ammonti żgħar hafna mit-total kollu tar-radjoattivita' tal-plażma. Ritonavir ġie muri li jinduċi l-enzimi metabolici, b'hekk jirriżulta fl-induzzjoni tal-metabolizmu tiegħu stess u aktarx l-induzzjoni tal-metabolizmu ta' lopinavir. Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir ta' qabel id-doża maż-żmien jonqsu matul l-għoti ta' dużaġġ multiplu, u jstabilizzaw ruħhom wara approssimattivament 10 tijem sa 2 ġimghat.

Eliminazzjoni

Wara doża ta' 400/100 mg ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, approssimattivament 10.4 ± 2.3% u 82.6 ± 2.5% ta' doża somministrata ta' ¹⁴C-lopinavir tista' tiġi stabbilita fl-urina u fl-iskart imneħħi mill-ġisem, rispettivament. Lopinavir mhux mibdul kien approssimattivament 2.2% u 19.8% tad-doża somministrata fl-urina u fl-iskart imneħħi mill-ġisem, rispettivament. Wara dużaġġ multiplu inqas minn 3% tad-doża ta' lopinavir hija mneħħija mhux mibdula fl-urina. Il-*half-life* effettiva ta' lopinavir (massimu sa minimu) tul intervall ta' dużaġġ ta' 12 il-siegha kellu medja ta' 5 - 6 sigħat, u t-tneħħija orali (CL/F) apparenti ta' lopinavir hi 6 sa 7 l/siegha.

Pazjenti Speċjali

Pedjatriċi

Data minn provi kliniċi fi tfal ta' taħt is-sentejn età jinkludu farmakokinetika ta' Kaletra 300/75 mg/m² darbtejn kuljum ġew studjati f'total ta' 31 pazjent pedjatriku li jvarjaw fl-età minn 14-il ġurnata sa 6 xhur. Il-farmakokinetika ta' Kaletra 300/75 mg/m² darbtejn kuljum b'nevirapine u 230/57.5 mg/m² darbtejn kuljum waħdu ġew studjati fi 53 pazjent pedjatriku li jvarjaw fl-età minn 6 xhur sa 12-il sena. Il-medja (SD) għall-istudji huma rrapportati fit-tabella hawn taħt. Il- 230/57.5 mg/m² dożaġġ darbtejn kuljum mingħajr nevirapine u t- 300/75 mg/m² dożaġġ darbtejn kuljum b'nevirapine pprovdew konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' lopinavir simili għal dawk ottenuti f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu 400/100 mg dożaġġ darbtejn kuljum mingħajr nevirapine.

C _{max} (µg/ml)	C _{min} (µg/ml)	AUC ₁₂ (µg•h/ml)
Età ≥ 14-il ġurnata sa < 6 ġimghat cohort (N = 9):		
5.17 (1.84)	1.40 (0.48)	43.39 (14.80)
Age ≥ 6 ġimghat sa < 6 xhur cohort (N = 18):		
9.39 (4.91)	1.95 (1.80)	74.50 (37.87)
Age ≥ 6 xhur sa < 12-il sena cohort (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
Adulti^c		
12.3 (5.4)	8.1 (5.7)	113.2 (60.5)

a. Kaletra soluzzjoni orali 230/57.5 mg/m² dożaġġ darbtejn kuljum mingħajr nevirapine

b. Kaletra soluzzjoni orali 300/75 mg/m² dożaġġ darbtejn kuljum ma' nevirapine

c. Kaletra pilloli miksija b'rita 400/100 mg darbtejn kuljum fi stat fiss

Sess, Razza u Età

Il-farmakokinetika ta' Kaletra ma' gietx studjata f'persuni akbar fl-età. F'pazjenti adulti ma' giet innutata l-ebda differenza farmakokinetika li huma relatati ma' l-età jew is-sess. Differenzi farmakokinetiċi minhabba razza ma' ġewx identifikati.

Problemi fil-kliewi

Farmakokinetiċi ta' Kaletra ma' ġewx studjati f'pazjenti li jsofru minn problemi fil-kliewi. Izda peress li t-tneħħija ta' lopinavir mill-kliewi hija negligibbli, f'pazjenti bi problemi fil-kliewi tnaqqis fit-total tat-tneħħija mill-ġisem ma' hijiex mistennija.

Problemi Epatiċi

Il-parametri farmakokinetiċi *steady-state* ta' lopinavir f'pazjenti infettati bl-HIV bi problemi epatiċi minn ħfief għal moderati ġew mqabbla ma' dawk ta' pazjenti infettati bl-HIV b'funzjoni epatika normali fi studju ta' dozi multipla b'lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum. Żieda limitata ta' approssimament 30% fil-koncentrazzjonijiet ta' lopinavir giet osservata, imma mhix mistennija li tkun ta' ebda rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji tossiċi fuq bażi ta' dozi ripetuti fil-gerriema u fil-klieb identifikaw bħala bersalli prinċipali organi bħal fwied, il-kliewi, it-taroġd, il-milsa u ċelluli tad-demm ħomor ċirkulanti. Bidliet epatiċi urew nefha ċellulari b'degenerazzjoni fokali. Fil-waqt li l-esposizzjoni li minnu ħarġu dawn il-bidliet kien komparabbli mal-jew inqas mill-esponiment kliniku uman, dozi fl-annimali kienu iktar minn 6 darbiet id-doża klinika rakkomandata. Degenerazzjoni renali tubulari ħafifa kienet ristretta għall-ġrieden esposti b'almenu darbtejn l-esponiment rakkomandat għall-bniedem; il-kilwa ma' kenitx effettwata fil-far u fil-klieb. Serum thyroxine imnaqqas wassal għall-rilaxxament akbar ta' TSH li rriżulta f'ipertrofija taċ-ċellula follikulari fil-glandola tajrod tal-far. Dawn il-bidliet kienu mregġa lura wara l-irtirar tas-sustanza attiva u kienu assenti fil-ġrieden u fil-klieb. Anisoċitożi *Coombs-negative* u pojkiloċitożi kienu osservati fil-far, izda mhux fil-ġrieden u l-klieb. Milsa minfuħa bl-istjoċitożi ġew innutati fil-far izda mhux fi speċi oħra. Is-serum kolosterol kien għoli fil-gerriema izda mhux fil-klieb, waqt li t-trigliceridi kienu għolja biss fil-ġrieden.

Waqt studju *in vitro* kanali kardijaċi tal-potassju umani klonati (HERG) kienu inibiti bi 30% fl-ogħla koncentrazzjonijiet ta' lopinavir/ritonavir ippruvati, li kienu jikkorrispondu għal esponiment għal lopinavir ta' total ta' 7 darbiet u 15 il-darba livelli ta' plazma quċċata libera li ġew ottenuti fil-bniedem bid-doża terapewtika massima li giet irrikmandata. B'kuntrast, koncentrazzjonijiet simili ta' lopinavir/ritonavir ma' urew l-ebda dewmien fir-ripolarizzazzjoni fil-fibri kardijaċi Purkinje tal-klieb. Koncentrazzjonijiet iktar baxxi ta' lopinavir/ritonavir ma' ipprođuċewx imblokk kurrenti tal-potassju (HERG) sinifikanti. Studji dwar id-distribuzzjoni tat-tessuti li saru fuq il-far ma' ssuġġerewx żamma kardijaka sinifikanti tas-sustanza attiva; 72 siegħa AUC fil-qalb kienet approssimattivament 50% tal-plażma AUC imkejla. Għalhekk huwa raġjonevoli li wieħed jistenna li l-livelli kardijaċi ta' lopinavir ma' jkunux sinifikantement oghla mill-livelli tal-plażma.

Fil-klieb, mewġ U prominenti fuq l-elektrokardjogramma ġew osservati (bħala li kienu) assoċjati ma' intervall PR prolongat u mal-bradikardja. Huwa preżunt li dawn l-effetti huma kawża ta' disturb minn elektrolite.

Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tagħrif ta' qabel l-użu kliniku, ma' huwiex magħruf, izda l-effetti potenzjali kardijaċi ta' dan il-prodott fil-bniedem ma' jista' jigi eskluż (ara ukoll sezzjoni 4.4. u 4.8).

Fil-far, embrijofetotossicità (telf ta' tqala, vijabilità) fetali imnaqqsa, piżijiet tal-korp fetali imnaqqsa, frekwenza akbar ta' varjazzjonijiet skeletalni u tossicità ta' l-iżvilupp ta' wara t-twelid (għixien imnaqqsa taż-żgħar) giet osservata f'dożaġġi tossiċi materni. L-esponiment sitematiku għall

lopinavir/ritonavir fid-dożaggi materni u żviluppatorji kien iktar baxx mill-esposizzjoni terapewtiku ppjanat fil-bniedem.

Studji karċinogeniċi fuq perijodu twil, tal-lopinavir/ritonavir fil-ġrieden żvela induzzjoni mhux ġenotossika u mitogenika ta' tumuri fil-fwied, li ġeneralment huma kkunsidrati li għandhom ffit rilevanza ta' riskju għall bniedem. Studji karċinogeniċi fil-far ma' żvelaw l-ebda sejbiet tumorigeniċi. Lopinavir/ritonavir ma' instabx li hu mutaġeniku jew klastoġeniku f' serje sħiħa ta' provi *in vitro* u *in vivo* inklużi l-prova *Ames bacterial reverse mutation*, il-prova tal-limfoma fil-ġurdien, it-test mikronukleju fil-ġurdien u provi ta' aberrazzjoni kromosomatika fil-limfoċiti umani.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Is-soluzzjoni orali fiha:

Alkoħol (42.4% v/v),

high fructose corn syrup,

propylene glycol (15.3% w/v),

ilma ppurifikat,

glycerol,

povidone,

Magnasweet-110 flavour (taħlita ta' monoammonium glycyrrhizinate and glycerol),

vanilla flavour (containing p-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzaldehyde, vanillic acid, vanillin, heliotropin, ethyl vanillin),

polyoxyl 40 hydrogenated castor oil,

cotton candy flavour (fih ethyl maltol, ethyl vanillin, acetoin, dihydrocoumarin, propylene glycol),

acesulfame potassium,

saccharin sodium,

sodium chloride,

peppermint oil,

sodium citrate,

citric acid,

levomenthol.

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Ħażna waqt l-użu: Jekk miżmum barra mill-frigġ, Tahżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C u armi l-kontenut mhux użat wara 42 ġurnata (6 ġimġat). Qed tiġi avżat li tikteb id-data tat-tneħħija mill-frigġ fuq il-pakkett ta' barra.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kaletra soluzzjoni orali tiġi fi fliexken kulur ambra għal doġi multipli magħmulin minn polyethylene terephthalate (PET), ta' daqs ta' 60 ml.

Żewġ daqsijiet tal-pakkett disponibbli għal Kalettra soluzzjoni orali:

- 120 ml (2 fliexken x 60 ml) bi 2 x 2 ml siringi bi gradazzjonijiet ta' 0.1 ml. Għal volumi sa 2 ml. Għal volumi akbar hemm disponibbli pakkett alternattiv.
- 300 ml (5 fliexken x 60 ml) bi 5 x 5 ml siringi bi gradazzjonijiet ta' 0.1 ml. Għal volumi akbar minn 2 ml. Għal volumi iżgħar hemm disponibbli pakkett alternattiv.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/172/003

EU/1/01/172/009

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni : 20 ta' Marzu 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 20 ta' Marzu 2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg lopinavir ko-formulata ma' 50 mg ritonavir bhala qanqiel farmakokinetiku.

Għal-lista kompluta ta'eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Ħamra b'"AL" imnaqqxa fiha fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kaletra huwa indikat flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħra għat-trattament ta' adulti, adoloxxenti u tfal il-fuq minn sentejn infettati b il- *human immunodeficiency virus* (HIV-1).

Ix-xelta li tuża Kaletra biex tittrata pazjenti infettati bl-HIV-1 prettrattati bil-kbir bi inibituri tal-*protease* għandha tkun ibbażzata fuq testijiet ta' rezistenza virali individwali u storja ta' trattament tal-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kaletra għandu jiġi preskritt minn tobbja li għandhom esperjenza fi trattamenti ta' infezzjoni ta' HIV.

Il-pilloli Kaletra għandhom jinbelgħu sħaħ, u mhux jiġu mimgħudin, imkissra jew mgħaffġa.

Pożoloġija

Adulti u adoloxxenti

Id-dużaġġ standard irrikmandat ta' Kaletra huwa ta' 400/100 mg (żewġ pilloli ta' 200/50 mg) darbtejn kuljum waħedhom jew ma' l-ikel. F'pazjent adulti, f' każijiet fejn ikun hemm meħtieġ dożaġġ ta' darba kuljum, il-pilloli Kaletra jistgħu jiġu mogħtija bhala 800/200 mg (erba' pilloli ta' 200/50 mg) għal-darba kuljum waħedhom jew ma' l-ikel. L-użu ta' dożaġġ wieħed kuljum għandu jkun limitat għal daww il-pazjenti adulti li jesperjenzaw biss ftit mutazzjonijiet assoċjati ma' inibituri tal-*protease* (PI) (jiġifieri inqas minn tliet mutazzjonijiet PI kif indikat fi studji kliniċi, ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni kompluta tal-popolazzjoni) u għandu jiġi kkunsidrat ir-riskju ta' nuqqas fis-sostenibilita' ta' supressjoni virali (ara sezzjoni 5.1) u riskju akbar ta' dijarrea (ara sezzjoni 4.8) meta mqabbel mad-dożaġġ rrakomandat ta' darbtejn kuljum. Soluzzjoni orali hija disponibbli għal min għandu diffikultà biex jibla'. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tas-soluzzjoni orali Kaletra għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ.

Popolazzjoni pedjatrika (sentejn u fuqhom)

Id-doża adulta tal-pilloli ta' Kaletra, 2 pilloli (400/100 mg darbtejn kuljum), tista tingħata fi tfal li jiżnu 40kg jew iktar, b'arja tal-wiċċ tal-gisem (BSA*) ikbar minn 1.4m². Għal tfal li jiżnu inqas minn 40kg jew li għandhom BSA ta' bejn 0.5 u 1.4 m² u li jafu jibilgħu il-pilloli, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-pilloli Kaletra 100 mg/25 mg. Fil-każ ta' tfal li ma jafux jibilgħu, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tas-soluzzjoni orali Kaletra. Abbażi tad-*data* disponibbli bħalissa, Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum lil pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.1).

* L-arja tal-wiċċ tal-gisem tista tiġi kkalkulata bill-fomula li jmiss

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Tul (centimetri) \times Piz (kilogrammi) / 3600)}$$

Tfal li għandhom inqas minn sentejn

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kaletra fi tfal li għandhom inqas minn sentejn għadhom ma gewx stabbiliti. L-informazzjoni li hija disponibbli fil-preżent tinstab f' sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija.

Terapija konkomitanti: Efavirenz jew nevirapine

It-tabella li jmiss fiha l-linji gwida dwar id-dożaġġ għall-pilloli Kaletra, ibbażati fuq BSA meta dawn jingħataw lit-tfal flimkien ma' efavirenz jew nevirapine.

Linji gwida dwar id-dożaġġ għat-tfal flimkien ma' l-għoti ta' efavirenz jew nevirapine	
L-erja tas-superfċje tal-gisem (m ²)	Id-doża rakkomandata ta' lopinavir/ritonavir (mg) darbtejn kuljum. Id-doża adegwata tista' tintlaħaq biż-żewġ dożaġġi disponibbli tal-pilloli Kaletra: 100/25 mg u 200/50 mg.*
≥ 0.5 to < 0.8	200/50 mg
≥ 0.8 to < 1.2	300/75 mg
≥ 1.2 to < 1.4	400/100 mg
≥ 1.4	500/125 mg

* Il-pilloli Kaletra m'għandhomx jiġu mimgħuda, imkissra jew mgħaffġa.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti infettati bl-HIV u b'indeboliment tal-fwied hafif għal moderat, għet osservata zieda approssimattiva ta' 30% ta' esposizzjoni għal lopinavi, imma mhix mistennija li tkun klinikament ta' importanza (ara sezzjoni 5.2). Ma hawnx informazzjoni ta' użu f' pazjenti b'indeboliment serju hafna tal-fwied. Kaletra ma għandux jingħata lil dawn il pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-kliewi

Peress lihuwa ammont żgħir hafna ta' lopinavir u ritonavir li jitneħħa mill-kliewi, mhux mistennija zidiet fil-koncentrazzjoni fil-plażma f' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Minħabba li lopinavir u ritonavir jingħaqdu hafna mall-proteini, aktarx li ma jitneħħewx ammonti kbar minnhom bid-dijalizi tad-demem jew bid-dijalizi peritoneali.

Tqala u wara t-tqala

- L-ebda agġustament fid-doża mhuwa meħtieġ jekk lopinavir/ritonavir jinghata waqt it-tqala jew wara t-tqala.
- Amministrazzjoni ta' lopinavir/ritonavir darba kuljum mhux rrakkomandat f' nisa tqal minħabba nuqqas ta' *data* farmakokinetika u *data* klinika f' nisa tqal.

Mod ta' kif jinghata

Il-pilloli Kaletra jittiehdu mill-ħalq u għandhom jinbelġu shaħ mhux jiġu mimgħudin, imkissra jew mgħaffġa. Il-pilloli Kaletra jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mhux mal-ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Insuffiċjenza serja hafna tal-fwied.

Kaletra fih lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma inibituri ta' l-iżoforma ta' P450- CYP3A. Kaletra m'għandux jiġi ko-amministrat ma prodotti mediċinali dipendenti fuq CYP3A għat-tnehhija mill-ġisem u prodotti mediċinali li konċentrazzjoni elevata fil-plażma tagħhom hija assoċjata ma avvenimenti serji u/jew li huma ta' periklu għall-ħajja. Dawn il-prodotti mediċinali jinkludu

Klassi tal-prodott mediċinali	Prodotti mediċinali f'din il-klassi	Raġuni
Livelli aktar għoljin tal-prodotti mediċinali li jinghataw b' mod konkomitanti		
Mediċini li jimblukaw ir-riċettur α 1-Adrenoreceptor	Alfuzosin	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' alfuzosin, li tista' tikkaguna pressjoni baxxa hafna. L-amministrazzjoni konkomitanti ma' alfuzosin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-angina	Ranolazine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ranolazine li jista' jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u /jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini li jaħdmu fuq ir-rittmu tat-tħabbit tal-qalb	Amiodarone, dronedarone	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' amiodarone u dronedarone. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' tħabbit irregolari tal-qalb jew reazzjonijiet avversi serji oħra (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini antibijotiċi	Fusidic Acid	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma tal-fusidic acid. L-amministrazzjoni konkomitanti ma' fusidic acid huwa kontraindikata f' infezzjonijiet dermatoloġiċi (ara sezzjoni 4.5).

Mediċina għal kontra l-kanċer	Neratinib	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' neratinib fil-plażma li jistgħu jżidu il-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Venetoclax	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' venetoclax fil-plażma. Żieda fir-riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur fil-bidu tad-doża u matul il-faži tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-gotta	Colchicine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' colchicine. Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja f'pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
Mediċini li jaħdmu kontra l-istamina	Astemizole, terfenadine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' astemizole u terfenadine. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' thabbit irregolari tal-qalb serju kkaġunat minn dawn l-aġenti (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini Anti-Psikotiċi/ Newrolettici	Lurasidone	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lurasidone li jista' jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Pimozide	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' pimozide. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' abnormalitajiet ematoloġiċi serji, jew effetti avversi serji oħra kkaġunati minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.5).
	Quetiapine	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' quetiapine li tista' twassal għal stat ta' koma. L-amministrazzjoni konkomitanti ma' quetiapine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).
Derivattivi ta' l-Ergotina	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' derivattivi ta' l-ergotina li twassal għal tossiċità akuta ta' l-ergotina, li tinkludi għeluq tal-vini u iskemija (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini li jaħdmu fuq il-passaġġ ta' fluwidi fis-sistema gastrointestinali	Cisapride	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cisapride. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' thabbit irregolari tal-qalb serju kkaġunata minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.5).
Virus tal-epatite Ċ li jaħdmu direttament kontra l-virali	Elbasvir/grazoprevir	Żieda fir-riskju ta' elevazzjonijiet ta' alanine transaminase (ALT) (ara sezzjoni 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' paritaprevir fil-plażma; b'hekk, jiżied ir-riskju ta' elevazzjonijiet ta' alanine transaminase (ALT) (ara sezzjoni 4.5).

Aġenti li jimmodifikaw il-lipidi

Impeditur ta' Reductase HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lovastatin u simvastatin; għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' mijopatija, li jinkludi rabdomijoli (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur tal-proteina li tittrasferixxi l-triglicerida microsomal (MTTP - microsomal triglyceride transfer protein)	Lomitapide	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lomitapide (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur ta' phosphodiesterase (PDE5)	Avanafil	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).
	Sildenafil	Meta jintuża biss għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (PAH), l-użu tiegħu huwa kontro-indikat. Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil. Għalhekk, jżied il-potenzjal ta' iżjed effetti avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu pressjoni baxxa ħafna u sinkope). Għall-għoti ta' sildenafil flimkien ma' mediċini oħra lil pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili, ara sezzjoni 4.4 u 4.5.
	Vardenafil	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' vardenafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5)
Mediċini Sedattivi/Ipnotiċi	Midazolam mittiehed mill-ħalq, triazolam	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' midazolam mittiehed mill-ħalq u triazolam. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' sedazzjoni estrema u dipressjoni respiratorja kkaġunati minn dawn l-aġenti. Sabiex tiġi eżerċitata kawtela meta midazolam jiġi mgħoti parenteralment, ara sezzjoni 4.5.

Livelli aktar baxxi tal-prodotti mediċinali lopinavir/ritonavir

Prodotti magħmulin mil-ħxejjex	St. John's wort	Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) minħabba r-riskju ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni fil-plażma u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta' lopinavir u ritonavir (ara sezzjoni 4.5).
--------------------------------	-----------------	--

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti b' kundizzjonijiet ko-eżistenti

Indeboliment tal-fwied:

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kaletra ma gietx stabbilita f'pazjenti bi problemi tal-fwied sottostanti. Kaletra huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied serju ħafna (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'epatite B jew Ċ u ttrattati b' taħlita ta' terapija antiretrovirali qiedghin f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi serji ħafna u potenzjalment fatali għall-fwied. F'każ li terapiji antiretrovirali jittiehdu flimkien għal epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni tal-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied ġa eżistenti, inkluża l-epatite kronika għandhom żieda fil-frekwenza funzjoni tal-fwied mhux normali waqt terapija kkombinata antiretrovirali, u għandhom ikunu monitorati kif titlob il-pratika standard. Jekk hemm evidenza ta' aggravar ta' mard fil-fwied f'dawn il-pazjenti, l-interuzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandu jkun ikkunsidrat.

Livelli għoljin ta' enzimi transaminases flimkien ma' livelli għoljin jew mhux għoljin ta' bilirubin kienu rrapurtati f'individwi nfettati b'tip wiehed ta' HIV-1. Dawn kienu rrapurtati wkoll f'individwi ttrattati għal profilassi ta' wara l-espożizzjoni kemm jista' jkun kmieni bħal sebat ijiem wara l-bidu tat-trattament b'lopinavir/ritonavir mogħtija flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħra. F'ċertu każijiet, id-disfunzjoni tal-fwied kienet serja.

Testijiet tal-laboratorju xierqa għandhom isiru qabel il-bidu tat-trattament b'lopinavir/ritonavir u monitoraġġ mill-qrib għandu jsir waqt it-trattament.

Indeboliment renali

Peress lit-tneħħija mill-kliewi ta' lopinavir u ritonavir huwa negligibbli, żidiet fil-konċentrazzjoni fil-plażma mhumiex mistennija f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Minħabba li lopinavir u ritonavir jingħaqdu ħafna mall-proteini, aktarx li ma jitneħħewx bid-dijalizi tad-demem jew bid-dijalizi peritoneali.

Emofilija

Kien hemm rapporti ta' żieda fit-telf ta' demm, li jinkludu ematomi spontanji fil-ġilda u artrozi tad-demem f'pazjenti b'emofilija tip A u B li ġew ittrattati b'inibituri tal-*protease*. F'xi ftit pazjenti ġie mogħti ukoll il-fattur VIII. F'izjed min-nofs il-każi rrapurtati, t-trattament b'inibituri tal-*protease* tkompla jew ġie re-introdott jekk it-trattament kien twaqqaf. Relazzjoni kawżali kienet evokata, avolja il-mekkaniżmu ta' azzjoni ma gietx eluċidata. Pazjenti emofilici għandhom ikunu magħrffa bill-possibilita ta' żieda fit-telf ta' demm.

Pankreatite

Każijiet ta' pankreatite ġew irrapurtati f'pazjenti li qed jiehdu Kaletra, inklużi dawk li żvillupaw ipertrigliceridimja. F'bosta minn dawn il-każijiet, il-pazjenti kellhom storja ta' pankreatite preċedenti jew/u terapiji, meħudin flimkien, ta' prodotti mediċinali oħra assoċċjati ma pankreatite. Elevazzjoni markata triglicerida huwa fattur ta' riskju ta' żvillup ta' pankreatite. Pazjenti bill-marda ta' l-HIV avvanzata jista' jkollom riskju ta' trigliceridi elevati u pankreatite.

Il-pankreatite għandha tkun ikkunsidrata jekk sintomi kliniċi (nawsja, rimettar, uġiġħ addominali) jew valuri tal-laboratorju mhux normali (bħal żieda fis-serum *lipase* u valuri tal-*amilase*) suġġestivi ta' pankreatite isehħu. Pazjenti li jkollhom dawn is-sinjali jew sintomi għandhom ikunu evalwati u it-terapija b'Kaletra għandha tkun sospiża jekk issir dijanjosi ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu ta' Rikostituzzjoni Infjammatorja

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'immunodeficienza serja hafna meta tinbeda kombinazzjoni ta' trattament antiretrovirali (CART), reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista tohroġ u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjoniet bħal dawn ġew osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu tat-trattament ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ta' ċitomegalovirus, ġeneralizzata u/jew infezzjonijiet mikobakterjali, u pulmonite *Pneumocystis jiroveci*. Sintomi infjammatorji għandhom jiġu evalwati u t-trattamenti mogħtija meta jkun neċessarju.

Disturbi awtoimmunitarji (bħal marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapurtati wkoll li ġraw f'sitwazzjoni ta' rikostituzzjoni immunitarja; madankollu, iż-żmienijiet li ġew irrapurtati li deħru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfegġu xhur wara li jkun beda it-trattament.

Ostjonekrozi

Avolja l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala affettwata minn hafna fatturi (inklużi użu ta' kortikosteroidi, użu ta' alkoħol, suppressjoni immunitarja serja hafna, indici tal-piż tal-ġisem għoli) każijiet ta' osteonekrozi ġew irrapurtati partikolarment f'pazjenti fi stat avanzat ta' HIV u/jew esposizzjoni twila għal terapija antiretrovirali (CART). Pazjenti għandhom jiġu avżati li jfittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġieġh jew ebusija fil-ġogi, jew diffikulta fil-movimenti.

Titwil ta' l-intervall PR

Ġie ppruvat li f'xi suġġetti adulti li huma f'saħħithom lopinavir/ritonavir jikkawża titwil mhux kbir li ma jurix sintomi ta' l-intervall PR. F'pazjenti li jirċievu lopinavir/ritonavir ġew irrapurtati każi rari ta' imblukkar atrioventrikulari tat-tieni jew tat-tielet grad f'pazjenti b'mard eżistenti fl-istruttura tal-qalb u li kellhom abnormalitajiet eżistenti fis-sistema tat-trasmizzjoni ta' l-impulsi fin-nervituri jew f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw medicini magħrufa li jtaqlu l-intervall PR (bħal verapamil jew atazanavir). F'pazjenti bħal dawn, Kaletra għandu jintuża b'kawtela (ara sezzjoni 5.1).

Parametri tal-piż u metabolici

Żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm jista' jseħh waqt it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment jkunu marbuta ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li din għandha x'taqsam ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demmm, referenza għandha ssir għal linji gwida stabilliti fi trattament tal-HIV. Disturbi tal-lipidi għandhom jiġu kkontrollati b'mod klinikament xieraq.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Kaletra fiha lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma inibituri ta' l-iżoforma P450 CYP3A. Kaletra x'aktarx li jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' prodotti mediċinali li primarjament huma metabolizzati minn CYP3A. Dawn iż-żidiet ta' koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali ko-somministrati jistgħu jżidu jew jipprolungaw l-effett terapewtiku u l-avvenimenti avversi (ara sezzjoni 4.3 u 4.5).

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 bħal inibituri tal-*protease* jistgħu jżidu l-espożizzjoni ta' bedaquiline li potenzjalment tista' żżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' bedaquiline. Għalhekk, kombinazzjoni ta' bedaquiline ma' lopinavir/ritonavir għandha tiġi evitata. Madankollu, jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju, ko-amministrazzjoni ta' bedaquiline ma' lopinavir/ritonavir għandhassir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).

L-għoti ta' delamanid flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A (bħal lopinavir/ritonavir) jista' jżid l-espożizzjoni għall-metabolit ta' delamanid, li ġie assoċjat mat-titwil tal-QTc. Għalhekk, jekk l-għoti ta' delamanid flimkien ma' lopinavir/ritonavir huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rakkomandat monitoraġġ

ta' ECG frekwenti hafna matul il-perjodu kollu tat-trattament ta' delamanid (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta' delamanid).

Interazzjonijiet fatali tal-medicina u ta' periklu għall-hajja ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'colchicine u inibituri qawwija ta' CYP3A bħal ritonavir. Amministrazzjoni b'mod konkomitanti flimkien ma' colchicinehuwa kontraindikata, f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi u/jew fil-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Il-kombinazzjoni ta' Kaletra ma':

- taladafil, indikat għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, mhijiex irrakomandata (ara sezzjoni 4.5);
- riociguat mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5);
- vorapaxar mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5);
- fusidic acid għal infezzjonijiet tal-għadam u l-ġoġi mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5);
- salmeterol mhijiex irrakomandata (ara sezzjoni 4.5);
- rivaroxaban mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

It-tahlit ta' Kaletra u atorvastatin mhux rakkomandat. Jekk jiġi deċiż li l-użu ta' atorvastatin huwa strettament neċessarju, għandha tingħata l-iżgħar doża possibbli ta' atorvastatin taħt osservazzjoni mill-qrib għas-sigurtà tal-pazjent. Kawtiela għandha tintwera u dozi ridotti għandhom jiġu kkunsidrati jekk Kaletra jintuża flimkien ma' rosuvastatin. Jekk it-trattament b'inibitur HMG-CoA *reductase* huwa indikat, pravastatin jew fluvastatin huma rakkomandati (ara sezzjoni 4.5).

Inibituri ta' PDE5

Kawtiela partikolari għandha tintwera meta sildenafil jew taladafil jiġu preskritti għal trattament ta' disturbi fl-erezzjoni maskili f'pazjenti li qed jirċievu Kaletra. L-għoti ta' Kaletra flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali hu mistenni iżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom b'mod sostanzjali u jista' jwassal għal-żieda fir-reazzjonijiet avversi bħal pressjoni baxxa, sincope, tibdil fil-vista u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' avanafil jew vardenafil flimkien ma' lopinavir/ritonavir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' sildenafil meta preskritti għall-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari flimkien ma' Kaletra huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Kawtiela partikolari għandha tintwera meta Kaletra qed jiġi preskritta ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa li jinduċu titwil fl-intervalli QT bħal chlorpheniramine, quinidine, erythromycin, clarithromycin. Tassew, Kaletra jista' iżid il-konċentrazzjonijiet ta' prodotti mediċinali ko-amministrati u dan jista' jirriżulta f'żieda fir-reazzjonijiet avversi kardijaċi assoċjati. Avvenimenti kardijaċi ġew irrappurtati fi studji ta' qabel l-użu kliniku, allura, l-effetti kardijaċi potenzjali ta' Kaletra ma jistgħuwx jkunu esklużi (ara sezzjoni 4.8 u 5.3).

L-għoti ta' Kaletra flimkien ma' rifampicin m'huwiex rakkomandat. Rifampicin użat flimkien ma' Kaletra jista' jikkawża tnaqqis kbir fil-konċentrazzjoni ta' lopinavir li sussegwentement jista' inaqqas il-konċentrazzjoni l-effett terapewtiku ta' lopinavir b'mod sinifikattiv. Esponiment adegwat għal lopinavir/ritonavir jista' jintlaħaq meta tiġi użata doża oġhla ta' Kaletra, iżda dan huwa assoċjat ma' riskju oġhla ta' tossiċità fil-fwied u gastrointestinali. Għalhekk, dan l-għoti flimkien għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx strettament neċessarju (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta' Kaletra u fluticasone jew glukokortikojdi oħra li huma metabolizzati minn CYP3A4, bħal budesonide u triamcinolone, mhux irrakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tat-trattament ma jkunx ikbar mir-riskju tal-effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inklużi s-sindromu ta' Cushing u suppressjoni adrenalni (ara sezzjoni 4.5).

Oħrajn

Kaletra mhijiex trattament għall-infezzjoni ta' l-HIV jew AIDS. Nies li qed jiehdu Kaletra jistgħu xorta jiżvillupaw infezzjonijiet jew mard assoċjat mall-marda ta' l-HIV u AIDS.

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Kaletra fih lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma inibituri ta' l-iżoforma ta' P450, CYP3A, *in vitro*. Ko-amministrazzjoni ta' Kaletra u prodotti mediċinali primarjament metabolizzati minn CYP3A jistgħu jirriżultaw f'żieda fill-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-prodotti mediċinali l-oħra, li tista' żżid jew ittawwal l-effett terapewtiku jew ir-reazzjonijiet avversi. Kaletra ma jinibix CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 jew CYP1A2 f'konċentrazzjonijiet kliniċi rilevanti (ara sezzjoni 4.3).

Kaletra ġie muri *in vivo* li jinduċi l-metaboliżmu tiegħu nnifsu u li jżid il-biotrassformazzjoni ta' xi prodotti mediċinali metabolizzati minn enzimi taċ-ċitokromju P450 (inklużi CYP2C9 u CYP2C19) u bil-glukorinidazzjoni. Dan jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjoni fil-plażma u tnaqqis potenzjali fl-effikaċja ta' prodotti mediċinali ko-amministrati.

Prodotti mediċinali li huma kontra-indikati specifkament minħabba l-ammont ta' l-interazzjonijiet u l-potenzjal għall-avvenimenti avversi serji ħafna huma imniżżla f' sezzjoni 4.3.

L-istudji kollha dwar l-effetti ta' medicina fuq medicina oħra, meta ma jingħadx il-kuntlarju, kienu magħmula bl-uzu tal-kapsuli Kaletra, li jaġhtu esponiment ta' lopinavir li hu bejn wieħed u ieħor 20% inqas milli jaġhtu l-pilloli ta' 200/50 mg.

Fit-tabella t'hawn taht hawn imniżżla l-interazzjonijiet magħrufa u dawk teoretiċi ta' Kaletra ma' ċerti prodotti mediċinali antiretrovirali u oħrajn li m'humiex antiretrovirali. Din il-lista mhix intenzjonata li tkun lista inklussiva jew komprensiva. Għandhom jiġu kkonsultati l-SmPCs individwali.

Tabella ta' l-interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn Kaletra u prodotti mediċinali li jittiehdu ma' Kaletra huma mniżżla fit-tabella t'hawn taht (iż-żidiet huma indikati bħala "↑", tnaqqis bħala "↓", l-ebda tibdil "↔", darba kuljum bħala "QD", darbtejn kuljum bħala "BID" u tliet darbiet kuljum bħala "TID").

Sakemm ma jkunx indikat mod ieħor, l-istudji mniżżla hawn taht saru bid-dożaġġ rakkomandat ta' lopinavir/ritonavir (jiġifieri 400/100 mg darbtejn kuljum).

Mediċina li tinghata ma' Kaletra skond il-klassi terapewtika	L-effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla fil-Medja Ġeometrika(%) f' AUC, C_{max}, C_{min} Mekkaniżmu ta' l-interazzjoni	Rakkomandazzjoni klinika dwar l-ghoti ta' prodotti mediċinali ohra flimkien ma' Kaletra
<i>Aġenti Antiretrovirali</i>		
<i>Inibituri nukleoside/nukleotidereverse transcriptase(NRTIs)</i>		
Stavudine, Lamivudine	Lopinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
Abacavir, Zidovudine	Abacavir, Zidovudine: Jista' jkun hemm tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet minhabba zieda fil-glukoronidazzjoni kkawżata minn lopinavir/ritonavir.	L-importanza klinika tat-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' abacavir u zidovudine mhix magħrufa.
Tenofovir, disoproxil fumarate (DF), 300 mg QD (ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża. Koncentrazzjonijiet oghla ta' tenofovir jistgħu jikkawżaw zieda fl-effetti avversi assoċjati ma' tenofovir, inklużi disturbi fil-kliwi.
<i>Inibituri non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs):</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Id-dożaġġ tal-pilloli Kaletra għandu jiżdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta dawn jingħataw flimkien ma' efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Relattiv għal 400/100 mg BID meta jingħata waħdu)	Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum flimkien ma' efavirenz.
Nevirapine, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Id-dożaġġ tal-pilloli Kaletra għandu jiżdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta dawn jingħataw flimkien ma' nevirapine. Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum flimkien ma' nevirapine.
Etravirine (Lopinavir/ritonavir pillola 400/100mgBID)	Etravirine : AUC:↓35% C _{min} :↓45% C _{max} :↓30% Lopinavir : AUC:↔ C _{min} :↓20% C _{max} :↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100mgBID)	Rilpivirine: AUC: ↑52% C _{min} : ↑74% C _{max} : ↑29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓11% C _{max} : ↔ (inibizzjoni tal-enzimiCYP3A)	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' rilpivirine jwassal għal zieda tal-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma, iżda m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
<i>Antagonisti ta' HIV CCR5</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A b' lopinavir/ritonavir.	Id-doża ta' maraviroc għanda tiġi mnaqqsa għal-150 mg darbtejn kuljum waqt ko-amministrazzjoni b' Kaletra 400/100 mg darbtejn kuljum.
<i>Inibitur tal- Integrase</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
<i>L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' inibituri oħra ta' HIV-protease (PIs):</i> Skond il-linji gwida tat-trattament applikabbli bhalissa, b' mod ġenerali, it-terapija doppja b' inibituri tal- <i>protease</i> mhix rakkomandata.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) jew Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' amprenavir.	Meta mqabbel ma' doži standard ta' fosamprenavir/ritonavir, l-ghoti ta' doži miżjuda ta' fosamprenavir (1400 mg BID) flimkien ma' Kaletra(533/133 mg BID) lil pazjenti li digà kienu ngħataw inibituri tal- <i>protease</i> wassal għal inċidenza akbar ta' effetti avversi gastro-intestinali u zidiet fit-trigliceridi mar-regimen li ngħata miegħu mingħajr ma kien hemm zidiet fl-effikaċja virologika. L-ghoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali mhux rakkomandat. Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum flimkien ma' amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3.5-darbiet C _{max} : ↓ (relattiv għal indinavir 800 mg TID waħdu) Lopinavir: ↔ (relattiv għal paragun storiku)	F'dak li jirrigwarda l-effikaċja u s-sigurtà, id-doži għal din it-tahlita li sippost għandhom jingħataw għadhom ma ġewx stabbiliti.

Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% Cmin: ↓ 70% Cmax: ↓ 47%	L-ġhoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali mhux rakkomandat.
<i>Aġenti li jnaqqsu l-aċidu</i>		
Omeprazole (40 mg QD)	Omeprazole: ↔ Lopinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
Ranitidine (150 mg doża waħda)	Ranitidine: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
<i>Mediċini li jimblukkaw ir-riċettur α1-Adrenoreceptor</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm żieda fil-konċentrazzjoni ta' alfuzosin fil-plażma.	Peress li jista' jkun hemm żieda f'tossicità relatata ma' alfuzosin, inkluż pressjoni baxxa, l-ġhoti ta' Kaletra flimkien ma' alfuzosin hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Mediċini analġeżiċi</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A4, jista' jkun hemm żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma. Dan jirriżulta f'riskju akbar ta' żieda fl-effetti sekondarji (dipressjoni respiratorja, effett sedattiv).	Monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti avversi (notevolment dipressjoni respiratorja kif ukoll effett sedattiv) hu rakkomandat meta fentanyl jinghata flimkien ma' Kaletra.
<i>Mediċina għal kontra l-angina</i>		
Ranolazine	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta' ranolazine huma mistennija li jiżdiedu.	L-ġhoti flimkien ta' Kaletra u ranolazine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Mediċini li jaħdmu fuq ir-ritmu tat-thabbit tal-qalb</i>		
Amiodarone, Dronedarone	Amiodarone, Dronedarone: Konċentrazzjonijiet jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn lopinavir/ritonavir.	L-ġhoti flimkien ta' Kaletra u amiodarone jew dronedarone huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3) minhabba li r-riskju ta' thabbit irregolari tal-qalb jew reazzjonijiet oħra avversi serji jista' jiżdied.

Digoxin	Digoxin: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi l-glikoproteina-P, jista' jkun hemm żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma. Iż-żieda fil-livell ta' digoxin tista' tonqos maż-żmien ma' l-iżvilipp ta' l-induzzjoni ta' P-gp.	Meta Kaletra jingħata flimkien ma' digoxin, għandha tiġi eżerċitata kawtela u fejn possibbli, għandha ssir osservazzjoni tal-medicina terapewtika għall-konċentrazzjonijiet ta' digoxin. Għandha tiġi eżerċitata kawtela kbira meta Kaletra jingħata lil pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu digoxin u dan peress li l-effett kbir ta' impediment ta' ritonavir fuq P-gp huwa mistenni li jżid il-livelli ta' digoxin b' mod sinifikanti. L-introduzzjoni ta' digoxin fuq pazjenti li jkunu diġà qegħdin jiehdu Kaletra x'aktarx li jwassal għal żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' digoxin li huma inqas minn dawk mistennija.
Bepridil, Systemic Lidocaine, u Quinidine	Bepridil, Systemic Lidocaine, Quinidine: Jista' jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet meta dawn jingħataw flimkien ma' lopinavir/ritonavir.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela, u fejn possibbli għandha ssir osservazzjoni tal-medicina terapewtika għall-konċentrazzjoni.
<i>Antibijotiċi</i>		
Clarithromycin	Clarithromycin: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm żidiet moderati f' AUC ta' clarithromycin.	Fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-kliwi (CrCL <30 ml/min) għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin (ara sezzjoni 4.4). Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta clarithromycin jingħata flimkien ma' Kaletra lil pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-funzjoni tal-fwied jew tal-kliwi.
<i>Aġenti għal kontra l-kanċer u inibituri ta' kinase</i>		
Abemaciclib	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir.	Il-ko-amministrazzjoni ta' abemaciclib ma' Kaletra għandha tiġi evitata. Jekk din il-ko-amministrazzjoni ma' tistax tiġi evitata, irreferi għall-SmPC ta' abemaciclib għal rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doġa. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' abemaciclib.

Apalutamide	<p>Apalutamide huwa induttur moderat sa qawwi ta' CYP3A4 u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal lopinavir/ritonavir.</p> <p>Il-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' apalutamide jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Tnaqqis fl-esponiment għal Kaletra jista' jirriżulta f'telf potenzjali ta' rispons viroloġiku.</p> <p>Barra minn hekk, l-għoti flimkien ta' apalutamide u Kaletra jista' jwassal għal avvenimenti avversi serji li jinkludu aċċessjoni minhabba livelli oghla ta' apalutamide. L-użu ta' Kaletra flimkien ma' apalutamide mhuwiex rakkomandat.</p>
<p>Afatinib</p> <p>(Ritonavir 200 mg darbtejn kuljum)</p>	<p>Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑</p> <p>L-ammont taż-żieda jiddependi fuq il-hin ta' amministrazzjoni ta' ritonavir.</p> <p>Minhabba l-BCRP (proteina rezistenti għall-kanċer tas-sider/ ABCG2) u inibizzjoni akuta ta' P-gp minn lopinavir/ritonavir</p>	<p>Għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-amministrazzjoni ta' afatinib ma' Kaletra. Irreferi għall-SmPC ta' afatinib għal rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' afatinib.</p>
Ceritinib	<p>Koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-CYP3A u inibizzjoni ta' P-gp minn lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-amministrazzjoni ta' ceritinib ma' Kaletra. Irreferi għall-SmPC ta' ceritinib għal rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' ceritinib.</p>
<p>Il-biċċa l-kbira ta' inibituri ta' tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, vincristine, vinblastine</p>	<p>Il-biċċa l-kbira ta' inibituri ta' tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A4, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjonijiet fis-serum. Dan jirriżulta f'riskju akbar ta' zieda fl-effetti avversi.</p>	<p>It-tolleranza għal dawn l-aġenti għal kontra l-kanċer għandha tiġi osservata b'attenzjoni.</p>
Encorafenib	<p>Il-koncentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.</p>	<p>L-għoti ta' encorafenib flimkien ma' Kaletra jista' jżid l-esponiment għal encorafenib li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità, inkluż ir-riskju ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall tal-QT. L-għoti flimkien ta' encorafenib u Kaletra għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jiġi kkunsidrat li jegħleb ir-riskju u jeħtieġ li jintuża Kaletra, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għas-sigurtà.</p>
Fostamatinib	<p>Żieda fl-esponiment għall-metabolit R406 ta' fostamatinib.</p>	<p>L-għoti ta' fostamatinib flimkien ma' Kaletra jista' jżid l-esponiment</p>

		għall-metabolit R406 ta' fostamatinib, li jirriżulta f'avvenimenti avversi relatati mad-doża bħal tossiċità fil-fwied, newtropsenja, pressjoni għolja, jew dijarea. Irreferi għall-SmPC ta' fostamatinib għal rakkomandazzjonijiet dwar it-tnaqqis fid-doża jekk isehħu avvenimenti bħal dawn.
Ibrutinib	Il-konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir / ritonavir.	Ko-amministrazzjoni ta' ibrutinib u Kaletra jista' jżid l-espożizzjoni ta' ibrutinib li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità inkluż ir-riskju ta' sindromu tal-lisi tat-tumur. Ko-amministrazzjoni ta' ibrutinib u Kaletra għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jittqies li huwa akbar mir-riskju u Kaletra għandu jintuża, naqqas id-doża ta' ibrutinib għal 140 mg u mmonetra mill-qrib il-pazjent għal tossiċità.
Neratinib	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir.	L-użu fl-istess hin ta' neratinib ma' Kaletra huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-hajja inkluż tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).
Venetoclax	Minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir / ritonavir.	Il-konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, li jirriżulta f'żieda fir-riskju tas-sindromu ta' lisi tat-tumur meta tinbeda d-doża u matul il-fażi ta' żieda fid-doża (ara sezzjoni 4.3 u irreferi għall- SmPC ta' Venetoclax). Għal pazjenti li temmew il-fażi ta' żieda fid-doża u qegħdin fuq doża stabbli kuljum ta' venetoclax, naqqas id-doża ta' venetoclax b'mill-inqas 75% meta użata b'inibituri qawwija ta' CYP3A (irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għal struzzjonijiet fuq id-dożaġġ). Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal sinjali relatati ma' tossiċitajiet ta' venetoclax.

<i>Medicini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demm</i>		
Warfarin	Warfarin: Minhabba li Kaletra jinduċi CYP2C9, meta warfarin jingħata flimkien ma' lopinavir/ritonavir, il-koncentrazzjonijiet jistgħu jiġu affetwati.	Huwa rrakkomandat li jiġi monitorjat l-INR (international normalised ratio).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg darbtejn kuljum)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Minhabba inibizzjoni ta' CYP3A u ta' P-gp b' lopinavir/ritonavir.	Ko-amministrazzjoni ta' rivaroxaban u Kaletra jista' jżid l-espożizzjoni ta' rivaroxaban li jista' jżid ir-riskju ta' emoraġġja. L-użu ta' rivaroxaban mhux rakkomandat f' pazjenti li qed jirċievu trattament konkomitanti b' Kaletra (ara sezzjoni 4.4).
Dabigatran etexilate, Edoxaban	Dabigatran etexilate, Edoxaban: Il-koncentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' P-gp minn lopinavir/ritonavir.	Monitoraġġ kliniku u/jew tnaqqis fid-doża tal-medicini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demm orali diretti (DOAC, <i>direct oral anticoagulants</i>) għandhom jiġu kkunsidrati meta DOAC trasportat minn P-gp imma mhux metabolizzat minn CYP3A4, inklużi dabigatran etexilate u edoxaban, jingħata flimkien ma' Kaletra.
Vorapaxar	Koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżiedu minhabba l-inibizzjoni CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-ġhoti flimkien ta' vorapaxar ma' Kaletra mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferu għall-SmPCta' vorapaxar).
<i>Medicini għal kontra l-konvulżjoni</i>		
Phenytoin	Phenytoin: Minhabba li lopinavir/ritonavir jinduċi CYP2C9 u CYP2C19, kien hemm tnaqqis moderat fil-koncentrazzjonijiet fissi. Lopinavir: Minhabba li phenytoin jinduċi CYP3A jirriżulta tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet.	Għandha tiġi eżercitata kawtela meta phenytoin jingħata flimkien ma' Kaletra. Il-livelli ta' phenytoin għandhom jiġu monitorjati meta dan jingħata flimkien ma' Kaletra. Meta Kaletra jingħata flimkien ma' phenytoin, jista' jagħti l-każ li tkun trid tiżdied id-doża ta' Kaletra. Fil-prattika klinika, l-aġġustament tad-doża ma' ġiex evalwat. Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum flimkien ma' phenytoin.

<p>Carbamazepine u Phenobarbital</p>	<p>Carbamazepine: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjonijiet fis-serum.</p> <p>Lopinavir: Minhabba li carbamazepine u phenobarbital jinduċu CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet.</p>	<p>Ghandha tiġi eżerċitata kawtela meta carbamazepine jew phenobarbital jingħataw flimkien ma' Kaletra.</p> <p>Il-livelli ta' carbamazepine u phenobarbital għandhom jiġu monitorjati meta dawn jingħataw flimkien ma' Kaletra. Meta Kaletra jingħata flimkien ma' carbamazepine jew Phenobarbital, jista' jagħti l-każ li tkun trid tiżdied id-doża ta' Kaletra. Fil-prattika klinika, l-aġġustament tad-doża ma giex evalwat. Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum flimkien ma' carbamazepine u phenobarbital.</p>
<p>Lamotrigine u Valproate</p>	<p>Lamotrigine: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Minhabba l-induzzjoni ta' glucuronidation ta' lamotrigine</p> <p>Valproate: ↓</p>	<p>Pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal-tnaqqis fl-effett ta' VPA meta Kaletra u l-aċtu valproic jew valproate jingħataw fl-istess hin.</p> <p><u>F' pazjenti li ser jibdeu jew iwaqqfu Kaletra waqt li qed jieħdu doża ta' manteniment ta' lamotrigine:</u> Jista' jkun li d-doża ta' lamotrigine ikolla b'żonn tiġi miżjuda jekk tiżdied il-Kaletra, jew imnaqqa jekk Kaletra tkun imwaqqa; għalhekk għandu jiġi mmonitorjat il-lamotrigine fil-plażma, speċjalment qabel u waqt il-gimghatejn wara li jinbeda jew jitwaqqaf it-trattament b'Kaletra, sabiex jiġi stabbilit jekk ikunx hemm b'żonn ta' aġġustament tad-doża ta' lamotrigine.</p> <p><u>F' pazjenti li qieghdin jieħdu Kaletra u li ser jibdeu lamotrigine:</u> m'għandux ikun hemm b'żonn aġġustament tad-doża għal kif tiġi skalata d-doża rakkomandata.</p>
<p><i>Antidipressanti u Medicini għal kontra l-ansjetà</i></p>		
<p>Trazodone doża waħda (Ritonavir, 200 mg BID)</p>	<p>Trazodone: AUC: ↑ 2.4-darbiet</p> <p>Wara li ngħataw trazodone u ritonavir flimkien, ġew osservati l-effetti avversi ta' nawsjja, sturdament, pressjoni baxxa u sinkope.</p>	<p>Mhux magħruf jekk it-taħlit ta' Kaletra jikkawżax zieda simili meta jkun hemm esponiment għal trazodone. It-taħlit ta' dawn il-medicini għandu jsir b'kawtela u għandha tiġi kkunsidrata doża iżgħar ta' trazodone.</p>

<i>Medicini għal kontra l-fungu</i>		
Ketoconazole u Itraconazole	Ketoconazole, Itraconazole: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjonijiet fis-serum.	Doži għolja ta' ketoconazole u itraconazole (> 200 mg/kuljum) m'humiex rakkomandati.
Voriconazole	Voriconazole: Jista' jkun hemm tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet.	L-ghoti flimkien ta' voriconazole u doża żgħira ta' ritonavir (100 mg BID) kif fih Kaletra għandu jiġi evitat sakemm ma tkunx saret evalwazzjoni tal-benefiċċji/riskji għall-pazjent li tkun tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.
<i>Medicini għal kontra l-gotta</i>		
Colchicine doża waħda (Ritonavir 200 mg darbtejn kuljum)	Colchicine: AUC : ↑ 3 darbiet C _{max} : ↑ 1.8 darbiet Minhabba li ritonavir jimpedixxi P-gp u/jew CYP3A4.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' colchicine f'pazjenti bi b'indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied huwa kontra-indikat minhabba zieda potenzjali ta' reazzjonijiet serji u / jew periklu għall-hajja bħal tossiċità newromuskolari relatata ma' colchicine (inkluż rabdomijolizi), (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tat-ttrattament b'colchicine huwa rakkomandat f'pazjenti b'funzjoni renali jew epatiku normali jekk it-trattament b'Kaletra huwa meħtieġ. Irreferi għall-informazzjoni tal-preskrizzjoni ta' colchicine.
<i>Medicini li jahdmu kontra l-istamina</i>		
Astemizole Terfenadine	Il-koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' astemizole u terfenadine huwa kontra-indikat minhabba li jista' jżid ir-riskju ta' aritmiji serji minn dawn l-aġenti (ara sezzjoni 4.3).
<i>Medicini għal kontra il-mikrobi</i>		
Fusidic Acid	Fusidic Acid: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxu CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjonijiet.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' fusidic acid huwa kontra-indikat f'indijazzjonijiet dermatoloġiċi minhabba zieda fl-avvenimenti avversi relatati ma' fusidic acid, speċjalment rabdomijolizi (ara sezzjoni 4.3). Monitoraġġ kliniku mil-viċin għal avvenimenti avversi muskolari huwa rakkomandabbli ħafna meta jintuża għal infezzjoni fl-għadam u ġoġi fejn il-koamministrazzjoni ma tistax tkun evitata (ara sezzjoni 4.4).

<i>Medicini li jahdmu kontra l-mycobacterials</i>		
<p>Bedaquiline (doża waħda)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100mg BID (darbtej kuljum), doži multipli)</p>	<p>Bedaquiline: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>Effett aktar evidenti fuq esponimenti ta' bedaquiline fil- plażma jista' jiġi osservat waqt ko-amministrazzjoni prolongata ma' lopinavir/ritonavir.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP3A4 x'aktarx li tiġri minhabba lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Minhabba r-riskju ta' effetti avversi relatati ma' bedaquiline, il- kombinazzjoni ta' bedaquiline u Kaletra għandhatigi evitata. Jekk il- benefiċċju huwa akbar mir-riskju, l- ko-amministrazzjoni ta' bedaquiline ma' Kaletra għandhassir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l- monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 urreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑22%</p> <p>DM-6705 (delamanid metabolit attiv): AUC: ↑30%</p> <p>Effett aktar qawwi fuq l- esponiment ta' DM 6705 jista' jiġi osservat waqt ko- amministrazzjoni prolongata ma' lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Minhabba r-riskju ta' titwil tal-QTc assoċjati ma' DM 6705, jekk l-ko- amministrazzjoni ta' delamanid ma' Kaletra huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rakkomandat monitoraġġ ta' ECG frekwenti ħafna matul il- perjodu kollu tat-treatment ta' delamanid (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' delamanid).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutin (medicina principali u metabolit attiv 25-O-desacetyl): AUC: ↑ 5.7-darbiet C_{max}: ↑ 3.5-darbiet</p>	<p>Meta jingħata flimkien ma' Kaletra, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hija 150 mg 3 darbiet fil- gimgha fi granet fissi (per eżempju t-Tnejn - l-Erbgħa- l-Ġimgha). Iżjed monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin inkluż newtropenja u uveite huwa meħtieġ minhabba żieda mistennija fl-espożizzjoni ta' rifabutin. Aktar tnaqis fid-doża ta' rifabutin għal 150 mg darbtejn fil-gimgha fil- granet fissi huwa rakkomandat f'pazjenti li doża ta' 150 mg 3 darbiet fil-gimgha mhix itollerata. Wieħed għandu jzomm f'moħħu li doża ta' 150 mg darbtejn fil-gimgha tista' ma tipprovdix l-aħjar espożizzjoni ta' rifabutin, u għalhekk dan jista' jwassal għal riskju ta' reżistenza ta' rifamycin u falliment tat-treatment. M'hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament fid- doża ta' Kaletra.</p>

Rifampicin	Lopinavir: Minhabba li rifampicin jinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis kbir fil-koncentrazzjonijiet ta' lopinavir.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' rifampicin mhux rakkomandat peress li t-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' lopinavir jista' min-naħa tiegħu jnaqqas b'mod sinifikanti l-effett terapewtiku ta' lopinavir. Aġġustamet fid-doża ta' Kaletra 400 mg/400 mg (jiġifieri Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) darbtejn kuljum ikkumpensa għall-effett ta' rifampicin li jinduċi CYP 3A4. Madanakollu, aġġustament bħal dan fid-doża jista' jiġi assoċjat ma' żidiet f' ALT/AST u ma' zieda fid-disturbi gastrointestinali. Għalhekk, l-ghoti flimkien ta' dawn il-mediċini għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx strettament neċessarju. Jekk jiġi deċiż li l-ghoti ta' dawn il-mediċini flimkien ma jistax jiġi evitat, tista' tingħata doża miżjuda ta' Kaletra ta' 400 mg/400 mg darbtejn kuljum flimkien ma' rifampicin taħt osservazzjoni mill-qrib għas-sigurtà u għall-effett terapewtiku. Id-doża ta' Kaletra għandha tiżdied bil-mod il-mod biss wara li jkun beda jingħata rifampicin (ara sezzjoni 4.4).
<i>Mediċini għal kontra l-psikosi</i>		
Lurasidone	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' lurasidone huma mistennija li jiżdiedu.	L-ghoti flimkien ma' lurasidone huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Pimozide	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' pimozide huma mistennija li jiżdiedu.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' pimozide huwa kontra-indikat minhabba li jista' jżid ir-riskju ta' anormalitajiet ematoloġiċi serji jew effetti avversi serji oħra minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.3)
Quetiapine	Il-koncentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A.	Amministrazzjoni konkomitanti ta' Kaletra ma' quetiapine huwa kontra-indikat għax jista' jżid it-tossiċità relatata ma' quetiapine.

<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam	Midazolam mittiehed mill-ħalq: AUC: ↑ 13-il darba Midazolam Parenterali: AUC: ↑ 4-darbiet Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A	Kaletra m'għandux jingħata flimkien ma' midazolam mittiehed mill-ħalq (ara sezzjoni 5.3), u għandha tiċi eżerċitata kawtela meta Kaletra jingħata flimkien ma' midazolam parenterali. Jekk Kaletra jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f' post għall-kura intensiva (ICU) jew post simili fejn issir osservazzjoni klinika mill-qrib u fejn ikun hemm treġġja medika adegwata f'każ illi jkun hemm deppressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni twila aktar milli sippost. Għandu jiġu kkunsidrat aġġustament tad-doża ta' midazolam speċjalment jekk tingħata iżjed minn doża waħda ta' midazolam.
<i>Beta₂-adrenoceptor agonist (ihalli effett fit-tul)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxu CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm zieda fil-konċentrazzjonijiet.	Il-kombinazzjoni tista' tirriżulta f'zieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari assoċjati ma' salmeterol, inkluż dewmien tal-QT, palpitazzjoni u takikardija tas-sinus. Għalhekk, l-għoti ta' Kaletra flimkien ma' salmeterol mhux irrakomandat (ara sezzjoni 4.4).
<i>Imblukkaturi tal-kanali tal-kalċju</i>		
Felodipine, Nifedipine, u Nicardipine	Felodipine, Nifedipine, Nicardipine: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-konċentrazzjonijiet.	Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' Kaletra, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni klinika ta' l-effetti terapewtiċi u avversi.
<i>Kortikosteroidi</i>		
Dexamethasone	Lopinavir: Minhabba li dexamethasone jinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet.	Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' Kaletra, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni klinika tal-effikaċja antivirali.

<p>Miġbud mill-immifsejn, injettabbli jew applikat fl-immieher fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone</p>	<p>Fluticasone propionate: 50µg applikat fl-immieher erba' darbiet kuljum: Konċentrazzjoni fil-plażma ↑ Livelli ta' cortisol ↓ 86%</p>	<p>Effetti ikbar jistgħu jkunu mistennija meta fluticasone propionate jingibed mill-immifsejn. Ġew irrappurtati effetti sistemici ta' kortikosteroidi li jinkludu s-sindromu ta' Cushing u soppressjoni adrenali f'pazjenti li jieħdu ritonavir u fluticasone propionate miġbud mill-immifsejn jew applikat fl-immieher; dan jista' jiġri wkoll b'kortikosteroidi oħra metabolizzati mill-proċess ta' P450 3A eż budesonide u triamcinolone. Għalhekk, l-għoti ta' Kaletra flimkien ma' dawn il-glukokortikoidi mhux rakkomandat sakemm il-benefiċju li jista' joħroġ mit-trattament ma jkunx ikbar mir-riskju tal-effetti sistemici tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidi b'osservazzjoni mill-qrib tal-effetti lokali u sistemici jew qlib għal glukokortikoidi li mhux substrat għal CYP3A4 (eż beclomethasone). Barra minn hekk, f'każ li jitwaqqfu l-glukokortikoidi, jista' jkun li t-tnaqqis ftit ftit tad-doża jkollu jsir fuq perjodu ta' żmien itwal.</p>
<p><i>Inibituri ta' Phosphodiesterase(PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg BID)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13-il darba Minhabba li lopinavir/ritonavir jinibixxi CYP3A.</p>	<p>L-użu ta' avanafil ma' Kaletra huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-darbiet Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A4.	Għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun: L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' sildenafil huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' taladafil mhux irrakomandat.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-il darba Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	Għal disfunzjoni erettili: Għandha tiġi eżerċitata kawtela kbira meta sildenafil jew tadalafil jingħata lil pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu Kaletra, u għandu jkun hemm iżjed osservazzjoni għall-effetti avversi li jinkludu pressjoni baxxa, sinkope, tibdil fil-vista u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.4). Meta jingħataw flimkien ma' Kaletra d-doži ta' sildenafil ma jistgħux jaqbżu 1-25 mg kull 48 siegħa u d-doži ta' tadalafil ma jistgħux jaqbżu 1-10 mg kull 72 siegħa.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-darba Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	L-użu ta' vardenafil flimkien ma' Kaletra huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).
<i>Derivattivi tal-Ergotina</i>		
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	Il-koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' Kaletra u derivattivi tal-ergotina huma kontra-indikati minhabba li jista' jwassal għal tossiċità akuta tal-ergot, inkluż vażospazmu u iskemija (ara sezzjoni 4.3).
<i>Aġenti li jaħdmu fuq il-passaġġ ta' fluwidi fis-sistema gastrointestinali</i>		
Cisapride	Il-koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' Kaletra u cisapride huwa kontra-indikat minhabba li jista' jżid ir-riskju ta' aritmiji serji minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.3).

<i>Antivirali li jagixxu direttament kontra l-HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2.71- darbiet C_{max}: ↑ 1.87- darbiet C₂₄: ↑ 3.58- darbiet</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11.86- il darba C_{max}: ↑ 6.31- darbiet C₂₄: ↑ 20.70- il darba</p> <p>(Taħlita ta' mekkaniżmi inkluż inibizzjoni ta' CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	L-ghoti flimkien ta' elbasvir/grazoprevir ma' Kaletra huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' P-glycoprotein, BCRP u OATP1B minn lopinavir/ritonavir.	L-użu fl-istess hin ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' Kaletra mhux irrakkomandat minhabba riskju akbar ta' żidiet fil-livelli ta' ALT assoċjati ma' zieda fl-esponiment għal glecaprevir.
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2.17- darbiet C_{max}: ↑ 2.04- darbiet C_{trough}: ↑ 2.36- darbiet</p> <p>(Inibizzjoni tat-trasportaturi/effluss ta' CYP3A)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	L-ghoti flimkien kontra-indikat. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD mgħotjin ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi dasabuvir jew mingħajrhom. L-effett fuq DAAs u lopinavir kien simili għal dak osservat meta lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID kien amministrat (ara sezzjoni 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6.10- darbiet C_{max}: ↑ 4.76- darbiet C_{trough}: ↑ 12.33- il darba</p> <p>(Inibizzjoni tat-trasportaturi/effluss ta' CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	

Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Konċentrazzjonijiet fis-serum ta' sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir jistgħu jiġdiedu minhabba inibizzjoni ta' P-glycoprotein, BCRP u OATP1B/3 minn lopinavir/ritonavir. Madankollu, iż-żieda fl-esponiment għal voxilaprevir biss hija kkunsidrata klinikament rilevanti,	Mhux irrakkomandat li tamministra Kaletra ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Inibituri ta' HCV protease</i>		
Simeprevir 200 mg daily (ritonavir 100 mg BID [darbtejn kuljum])	Simeprevir: AUC: ↑7.2 darbiet C _{max} : ↑ 4.7 darbiet C _{min} : ↑ 14.4- il darba	Mhux rakkomandat li Kaletra u simeprevir jiġu amministrati flimkien.
<i>Prodotti magħmulin mill-ħxejjex</i>		
Fexfiex tar-Raba' (St John's wort)(<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Minhabba li l-preparazzjoni tal-ħxejjex tal-fexfiex tar-raba' (St John's Wort) tinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet.	Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom il-fexfiex tar-raba' (St John's wort) m'għandhomx jingħataw flimkien ma' lopinavir u ritonavir. Jekk pazjent ikun diġà qiegħed jieh u l-fexfiex tar-raba' (St John's wort), waqqafu u jekk ikun possibbli iċċekkja l-livelli virali. Jista' jkun hemm zieda fil-livelli ta' lopinavir u ritonavir meta jitwaqqaf il-fexfiex tar-raba' (St John's wort). Jista' jkun hemm bżonn li jsir aġġustament tad-doża ta' Kaletra. L-effett li jinduċi jista' jidm għal mill-inqas ġimagħtejn wara li jkun twaqqaf it-trattament bil-fexfiex tar-raba' (St John's wort) (ara sezzjoni 4.3). Għalhekk, Kaletra jista' jinbeda mingħajr periklu ġimagħtejn wara li jkun twaqqaf il-fexfiex tar-raba' (St. John's wort).
<i>Immuno-suppressanti</i>		
Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), u Tacrolimus	Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), Tacrolimus: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-konċentrazzjonijiet.	Sakemm il-livelli fil-plażma ta' dawn il-prodotti jkunu stabbli, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni terapewtika iktar spiss tal-konċentrazzjoni.
<i>Aġenti li jnaqqsu l-lipidi</i>		
Lovastatin u Simvastatin	Lovastatin, Simvastatin: Zieda kbira fil-konċentrazzjoni fil-plażma minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	Peress li židiet fil-konċentrazzjonijiet ta' inibituri HMG-CoA <i>reductase</i> jistgħu jikkawżaw mijopatija, inkluż rabdomioloži, it-taħlit ta' dawn l-aġenti flimkien ma' Kaletra huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).

<i>Agenti li jimmodifikaw il-lipidi</i>		
Lomitapide	Impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-esponiment ta' lomitapide, b'impedituri b'saħħithom ikabbru l-esponiment għal madwar 27 darba. Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxu CYP3A, il-konċentrazzjonijiet ta' lomitapide huma mistennija li jiżdiedu.	L-użu konkomitanti ta' Kaletra ma' lomitapide huwa kontraindikant (ara l-informazzjoni dwar kif jiġi preskritt lomitapide) (ara sezzjoni 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5.9-darbiet C _{max} : ↑ 4.7-darbiet Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	L-għoti flimkien ta' Kaletra u atorvastatin mhux rakkomandat, Jekk jiġi deċiż li l-użu ta' atorvastatin huwa strettament neċessarju, għandha tingħata l-iżgħar doża possibbli ta' atorvastatin taħt osservazzjoni xierqa għas-sigurtà (ara sezzjoni 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-darbiet C _{max} : ↑ 5-darbiet Filwaqt li huwa ammont żgħir ta' rosuvastatin li jiġi metabolizzat minn CYP3A4, għet osservata zieda fil-konċentrazzjoni tiegħu fil-plażma. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni jista' jkun ikkawżat minn inibizzjoni tal-proteini tat-trasport.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela u għandhom jiġu kkunsidrati dożi mnaqqsa meta Kaletra jingħata flimkien ma' rosuvastatin (ara sezzjoni 4.4).
Fluvastatin jew Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Ma hi mistennija l-ebda interazzjoni li hi klinikament rilevanti. Pravastatin ma jiġix metabolizzat minn CYP450. Fluvastatin jiġi parzjalment metabolizzat minn CYP2C9.	Fluvastatin jew pravastatin huwa rakkomandat f'każi fejn jiġi ordnat trattament b'inibitur HMG-CoA <i>reductase</i> .
<i>Opioids</i>		
Buprenorphine, 16 mg QD	Buprenorphine: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
Methadone	Methadone: ↓	Huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' methadone.

<i>Kontraċettivi Orali</i>		
Ethinyl Oestradiol	Ethinyl Oestradiol: ↓	F'każ li Kaletra jingħata flimkien ma' kontraċettivi li fihom ethinyl oestradiol (tkun xi tkun il-formolazzjoni tal-kontraċettiv eż orali jew garża li tipprovdni medicina li tgħaddi minn ġol-ġilda), għandhom jintużaw metodi ta' kontraċezzjoni addizzjonali.
<i>Mediċini użati biex wiehed jieqaf mit-tipjip</i>		
Bupropion	Bupropion u l-metabolit attiv tiegħu, hydroxybupropion: AUC u C _{max} ↓ ~50% Dan l-effett jista' jkun ikkawżat mill-induzzjoni tal-metabolizmu ta' bupropion.	Jekk jiġi deċiż li l-għoti ta' Kaletra flimkien ma' bupropion ma jstax jiġi evitat, dan għandu jsir taht osservazzjoni klinika mill-qrib għall-effikaċja ta' bupropion, mingħajr ma jinqabeż id-dożaġġ rakkomandat minkejja l-induzzjoni osservata.
<i>Terapija ta' sostituzzjoni ta' ormon tat-tirojde</i>		
Levothyroxine	Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq li jindikaw interazzjoni potenzjali bejn il-prodotti li fihom ritonavir u levothyroxine.	L-ormon li jstimula t-tirojde (TSH) għandu jiġi mmonitorjat f'pazjenti ttrattati b'levothyroxine mill-inqas l-ewwel xahar wara li jibda u / jew itemm it-trattament b'lopinavir / ritonavir.
<i>Aġenti li jfetthu l-vini</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Minhabba li bosentan jinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lopinavir/ritonavir Bosentan: AUC: ↑ 5 darbiet C _{max} : ↑ 6 darbiet Fil-bidu, bosentan C _{min} : ↑ bejn wiehed u iehor b'48 darba. Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta Kaletra tingħata flimkien ma' bosentan. Meta Kaletra tingħata flimkien ma' bosentan, l-effikaċja tat-terapija tal-HIV għandha tkun immonitorjata u l-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal tossiċità ta' bosentan, speċjalment matul l-ewwel ġimgha ta' ko-amministrazzjoni.
Riociguat	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni CYP3A u P-gp minn lopinavir/ritonavir.	L-għoti flimkien ta' riociguat ma' Kaletra mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' riociguat).
<i>Prodotti mediċinali oħra</i>		
Skont il-profilu metaboliku magħrufa, m'humix mistennija interazzjonijiet li huma klinikament sinifikanti bejn Kaletra u dapsoni, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin jew fluconazole.		

4.6 Fertilità, tqala u Tredidigh

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta jiġi deċiż li jintużaw l-aġenti antiretrovirali għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV fin-nisa tqal u konsegwentement għal tnaqqis fir-riskju ta' trasmissjoni ta' HIV mil-omm għat-tarbija, informazzjoni mill-istudju fuq l-annimali kif ukoll l-esperjenza klinika fin-nisa tqal għandhom ikunu kkunsidrati sabiex jikkarakterizzaw is-sigurtà tal-fetu.

Lopinavir/ritonavir ġie evalwat f' iktar minn 3000 nisa waqt it-tqala, li jinkludu aktar minn 1000 li kienu esposti matul l-ewwel tlett xhur tat-tqala.

Fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq permezz tar-Registru tat-tqala antiretrovirali, stabbilit f' Jannar 1989, żieda fir-riskju li jidhru aktar difetti mat-twelid b' Kaletra ma ġewx irrapurtati fost aktar minn 1000 nisa esposti matul l-ewwel tlett xhur. Il-prevalenza tad-difetti mat-twelid wara kull esponiment fl-ewwel tlett xhur għal lopinavir hija komparabbli mal-prevalenza osservata fil-popolazzjoni ġenerali. Ma dehret l-ebda segwenza ta' difetti mat-twelid li jindikaw etjoloġija komuni. Studji fl-animali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Fuq bażi tal-informazzjoni msemmija, huwa improbabli li jkun hemm riskju ta' malformazzjoni fil-bnedmin. Lopinavir jista' jintuża waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ klinikament.

Treddigh

Studji fil-firien urew li lopinavir huwa mneħħi fil-ħalib tas-sider. Mhuwiex magħruf jekk dan il-prodott medicinali huwiex mneħħi fil-ħalib tas-sider uman. Bħala regola ġenerali, huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV m'għandhomx irreddgħu t-trabi tagħhom sabiex jevvitaw it-trażmissjoni ta' l-HIV.

Fertilità

Studji fuq l-animali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità. M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fuq il-bnedmin dwar l-effett ta' lopinavir/ritonavir fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li ġew irrapurtati każi ta' nawseja waqt it-trattament b' Kaletra (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

a. Sommarju tal-profil ta' sigurta'

Is-sigurta ta' Kaletra ġiet investigata f' aktar minn 2600 pazjent fi studji kliniċi fażi II-IV, li minnhom aktar minn 700 pazjent kienu rċevew doża ta' 800/200 mg (6 kapsoli jew 4 pilloli) darba kuljum. Bħal inibituri oħra ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs), f' xi ftit studji, Kaletra kien użat ikkombinat ma' efavirenz jew nevirapine.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li huma assoċjati mat-terapija b' Kaletra waqt studji kliniċi kienu dijarrea, dardir, rimettar, żieda fit-trigliceridi fid-demm u żieda fil-kolesterol fid-demm. Tista tara dijarrea, dardir u rimettar fil-bidu tat-trattament waqt żieda fit-trigliceridi fid-demm u żieda fil-kolesterol fid-demm jistgħu jidru wara. Avvenimenti avversi kkawżati mit-trattament wasslu għal waqfien qabel il-waqt ta' l-istudju f' fażi II-IV għal 7% tal-individwi.

Huwa importanti li ninutaw li każi ta' pankreatite ġew rappurtati f' pazjenti li qed jieħdu Kaletra, inklużi dawk li żvillupaw ipertrigliceridemija. Iżjed u iżjed, każi rari ta' żidiet fl-intervall PR ġew rrapurtati waqt t-terapija b' Kaletra. (ara sezzjoni 4.4).

b. Tabella ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi min studji kliniċi u esperjenza adulti u pedjatriċi warat-tqegħid fis-suq:

L-avvenimenti li jmiss ġew identifikati bħala reazzjonijiet avversi. Il-kategorija tal-frekwenza tinkudi l-avvenimenti kolla li ġew irrapurtati b' intensita moderata għal severa, irrISPETTIVAMENT mill-assessjar tal-każijiet individuali. Ir-reazzjonijiet avversi huma murija bi klassi tas-sistema ta' l-organi. F' kull grupp ta'

frekwenza, effetti mhux mixtieqa huma murija f'ordni ta tnaqqis fis-serjeta': komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$) u mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Effetti mhux mixtieqa fi studji klinici u ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti adulti		
Klassi tas-Sistema ta' l-Organu	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Infezzjoni tal- apparat respiratorju ta' fuq
	Komuni	Infezzjoni tal- apparat respiratorju ta' isfel, infezzjonijiet fil-gilda li jinkludu cellolite, follikulite u furunklu.
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Anemija, lewkopenija, newtropaenja, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema imunitarja	Komuni	Ipersensittivita' li tinkludi urtikarja u angjoedema
	Mhux komuni	Sindromu ta' rikostituzzjoni infjammatorja
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux komuni	Ipogonadizmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Disturbi fiz-zokkor fid-demem li jinkludu diabete <i>mellitus</i> , zieda fit-trigliceridi fid-demem u zieda fil-kolesterol fid-demem, nuqqas fil-piz, nuqqas fl-aptit
	Mhux komuni	Zieda fil-piz, zieda fl-aptit
Disturbi psikjatrici	Komuni	Ansjeta
	Mhux komuni	Holm mhux normali, tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuza	Komuni	Ugigh ta' ras (li tinkludi emikranja), newropatija (li tinkludi newropatija periferali), sturdament, nuqqas ta' rqad
	Mhux komuni	Accident cerebrovaskulari, konvulzjoni, disgezja, agezja, roghda
Disturbi fl-ghajnejn	Mhux komuni	Vizjoni mhux normali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Tisfir tal-widnejn, vertigo
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Aterosklerozi bhal infart mijokardijaku, imblukkar atrioventrikulari, valv <i>tricuspid</i> li ma jahdimx kif suppost.
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni gholja
	Mhux komuni	Trombozi fil-vini fil-fond
Disturbi Gastro-intestinali	Komuni hafna	Dijarrea, nawsja
	Komuni	Pankreatite ¹ , rimettar, mard ta <i>reflux</i> gastro-esofagali, gastroenterite u kolite, ugiegh

	Mhux komuni	addominali (fuq u isfel), tinfiħ addominali, ħruq fl-istoku, morliti, gass Emorragija gastrointestinali li tinkludi ulċerazzjoni gastrointestinali, duodenite, gastrite u emorragija min wara, stomatite u ulċerazzjoni fil-ħalq, inkontinenza ta' l-iskart tal-ġisem, konstipazzjoni, nixfa fil-ħalq
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Epatite li tinkludi żieda fl-AST, ALT u GGT
	Mhux komuni	Suffejra, stenożi epatika, epatomegalite, kolangite, iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx li jinkludi raxx makulopapulari, dermatite/raxx li jinkludi ekżema u dermatite ta' seborreja, perspirazzjoni eċċessiva bil-lejl, prurite
	Mhux komuni	Telf tax-xagħar, kapillarite, vaskulite
	Rari	Sindromu ta' Stevens-Johnson, <i>erythema multiforme</i>
Disturbi muskolu-skeltrali u tal- <i>connective tissue</i>	Komuni	Mialġja, uġiġħ muskolu-skeltrali li jinkludi artralġja u uġiġħ tad-dahar, disturbi fil-muskoli bħal dġħjufija u spażmi
	Mhux komuni	Rabdomijoliżi, osteonekrożi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Nuqqas fit-tneħħija tal- <i>Creatinine</i> , infjammazzjoni fil kliewi, demm fl-urina
	Mhux magħrufa	Nefrolitjażi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Disturbi fl-erezzjoni, disturbi fil-menstruazzjoni - amenorrea, menorraġia
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja li tinkludi astenja

¹ ara sezzjoni 4.4: pankreatite u lipidi

c. Deskrizzjoni ta' certu reazzjonijiet avversi

Is-sindromu ta' *Cushing* ġie rrapurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir jew fluconazole propionate amministrat man-nifs jew mill imnieher; dan jista jidher ukoll ma kortikosteroidi ohra li huma metabolizzati bis-sistema ta' P450 3A e.ż. budesonide (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Gew rapurtati żieda fi creatine phosphokinase (CPK), mialġja, mijożite u rament rabdomijoliżi, ma inibituri tal-proteaż, speċjalment f'kombinazzjoni ma inibituri ta' *nucleoside reverse transcriptase*.

Parametri tal-metaboliċi

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħujżidiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infettati bl-HIV u li kellhom nuqqas serju ta' immunita meta inbeda trattament b' terapija antiretrovirali kkombinata (CART), jista jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjoni li ma tidhirx jew li hi opportunistika fil-post. Disturbi awtoimmunitarji (bħal marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapurtati wkoll li ġraw f' sitwazzjoni ta' riattivazzjoni immunitarja; madankollu, iż-żmienijiet li ġew irrapurtati li deheru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfegġu xhur wara li jkun beda it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrapurtati każijiet ta osteonekrozi, speċjalment f'pazjenti li għandom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard avanzat tal-HIV jew espożizzjoni fit-tul għal terapija antiretrovirali kkombinata (CART). Il-frekwenza ta' dan mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

d. Popolazzjoni Pedjatrika

Fit-tfal ta' sentejn u ikbar, in-natura tal-profil ta' sigurta' huwa simili għal dak fl-adulti (ara t-tabella f' sezzjoni b).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Preżentement, hemm esperjenza limitata fil-bnedmin b'doża qawwija u eċċessiva ta' Kaletra.

Is-sinjali kliniċi avversi osservati fil-klieb kienu jinkludu salivazzjoni, emeži u dijarrea/skart tal-ġisem mhux normali. Is-sinjali ta' tossiċità osservati fil-ġrieden, firien jew klieb jinkludu tnaqqis fl-attività, ataksja, għelubija esaġerata, diżidratazzjoni u roġħda.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b' Kaletra. It-trattament ta' doża eċċessiva b' Kaletra għandu jikonsisti minn miżuri ġenerali ta' support li jinkludi monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni ta' l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk indikat, eliminazzjoni ta' sustanza attiva mhux assorbita għandu jiġi milfuq b'emeži jew taħsila gastrika. Amministrazzjoni ta' faħam attiv ta' jista' jintweża biex jgħin fit-tneħħija tas-sustanza attiva mhux attivata. Minhabba li Kaletra jingħaqad hafna mal-proteini, d-dijalizi tista ma tkunx ta' benefiċċju fit-tneħħija tas-sustanza attiva.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: mediċina antivirali għal użu sistemiku, mediċina antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: J05AR10

Mekkanizmu ta' azzjoni

Lopinavir jipprovdi l-attività antivirali ta' Kaletra. Lopinavir huwa inibitur tal-*proteases* ta' HIV-1 u HIV-2. Inibizzjoni ta' HIV *protease* jipprevjeni il-qtuġ tal-poliproteina *gag-pol*, u b'hekk jirriżulta fil-produzzjoni ta' virus immatur, mhux infettiv.

Effetti fuq l-elettrokardjogramm

L-intervall QTcF ġie evalwat fi studju tat-tip *crossover* li sar b'ordni addoċċ li kien ikkontrollat mill-plaċebo u attiv (moxifloxacin 400mg darba kuljum) li sar fuq 39 pazjent f'saħħtu, fejn f'Ġurnata 3, ġie mkejjejl 10 darbjet fi 12-il siegħa. Id-differenzi medji massimi (95% *upper confidence bound*) fil-QTcF mill-plaċebo kienu ta' 3.6 (6.3) u 13.1 (15.8) fil-każ fejn ingħatat doża ta' 400/100 mg LPV/r darbtejn kuljum u 800/200 mg LPV/r aktar milli jingħata fit-terapija darbtejn kuljum, rispettivament. It-titwil ikkawżat ta' l-intervall QRS minn 6 ms għal 9.5 ms b'doża għolja ta' lopinavir/ritonavir (800/200 mg darbtejn kuljum) jikkontribwixxi għat-titwil fil QT. Iż-żewġ reġimen irriżultaw f'esponimenti f'Ġurnata 3, li kienu ta' bejn wieħed u ieħor 1.5 u 3 darbjet oġhla minn dawk osservati meta ngħataw id-doži fissi rrakkomandati ta' LPV/r darba kuljum jew darbtejn kuljum. L-ebda sugġett ma garrab żieda fil-QTcF li hi ≥ 60 ms mil-linja bażi jew intervall QTcF li jeċċedi l-limitu li hu potenzjalment klinikament rilevanti ta' 500 ms.

Titwil mhux kbir ta' l-intervall PR ġie nnutat ukoll fl-istess studju f'Ġurnata 3, f'sugġetti li kienu qegħdin jirċievu lopinavir/ritonavir. Fl-intervall ta' 12-il siegħa ta' wara li ngħatat id-doża, it-tibdil medju mil-linja bażi fl-intervall PR varja minn 11.6 ms sa 24.4 ms. L-intervall PR massimu kien ta' 286 msec u ma ġie osservat l-ebda imblukkar tal-qalb tat-tieni jew tat-tielet grad (ara sezzjoni 4.4).

Attività antivirali in vitro

L-attività antivirali *in vitro* ta' lopinavir kontra razzi ta' l-HIV tal-laboratorju u kliniċi kienet evalwata f'linji ta' ċelluli limfoblastiċi infettati b'mod akut, u limfoċiti tad-demmi periferali, rispettivament. Fl-assenza ta' serum uman, il-medja IC₅₀ ta' lopinavir kontra hames razzi differenti ta' HIV-1 tal-laboratorju kien 19 nM. Fl-assenza u preżenza ta' 50% serum uman, il-medja IC₅₀ ta' lopinavir kontra HIV-1_{IIIB} f'ċelluli MT4 kien 17 nM u 102 nM, rispettivament. Fl-assenza ta' serum uman, il-medja IC₅₀ ta' lopinavir kien 6.5 nM kontra bosta iżolati kliniċi HIV-1.

Reżistenza

Selezzjoni ta' reżistenza in vitro

Iżolati HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir ġew mgħażula *in vitro*. HIV-1 ġie mogħddi *in vitro* ma' lopinavir waħdu u ma' lopinavir flimkien ma ritonavir f'koncentrazzjonijiet proporzjonati, ;i jirrapreżentaw medda ta' koncentrazzjonijiet proporzjonati tal-plażma osservati waqt it-terapija b'Kaletra. Analizi ġenotipiku u fenotipiku ta' virus selezzjonati b'dan il-passaġġ jisugġerixxu li l-preżenza ta' ritonavir, f'dawn il-koncentrazzjonijiet proporzjonati, ma jinfluenzax b' modd miżurabli is-selezzjoni ta' virus reżistenti għal lopinavir. Kollox ma kollox, il-karatterizzazzjoni *in vitro* ta' *cross-resistance* fenotipika bejn lopinavir u inibituri tal-*protease* oħrajn tissugġerixxi li t-tnaqqis fis-suxxettibilità għal lopinavir tikkorrelata mill-qrib ma tnaqqis fis-suxxettibilità għal ritonavir u indinavir, iżda ma tikkorrelatax mill-qrib ma tnaqqis fis-suxxettibilità għal amprenavir, saquinavir, u nelfinavir.

Analizi ta' reżistenza f'pazjenti li qatt ma esponew ruħhom qabel għal ARV

Fi studji kliniċi li kellhom numru limitat ta' iżolati analizzati, is-selezzjoni ta' reżistenza għal lopinavir ma ġietx osservata f'pazjenti li ma ħadux t-trattament qabel u li ma kellhomx reżistenza sinjifikanti għal-inibitur tal-*protease* fil-linja bażi. Ara deskrizzjoni aktar iddettaljata tal-istudji kliniċi.

Analizi tar-reżistenza f'pazjenti b'esperjenza ta' PI

Is-selezzjoni tar-reżistenza għall-lopinavir f'pazjenti li kienu f'leww qabel it-terapija ta' inibituri tal-*protease* kienet karatterizzata b'analizzar ta' l-iżolati loġitudonali minn 19 sugġetti b'esperjenza għal inibituri tal-*protease* fi 2 mill-istudji tat-tieni fażi u f'1 mill-istudji tat-tielet fażi. Dawn kienu esperjenzaw suppressjoni viroloġika mhux kompluta jew kellhom virus li ma baqax suppressat wara reazzjoni tal-bidu għal Kaletra jew ukoll li wrew reżistenza inkrementali *in vitro* bejn il-linja bażi u definit b'ħala t-tfaċċar ta' mutazzjonijiet ġodda jew bidla għal suxxettibilità fenotipika doppija għal lopinavir). Reżistenza inkrementali kienet l-iktar komuni f'sugġetti li l-iżolati tal-linja bażi tagħhom

kellhom ħafna mutazzjonijiet assoċjati ma' inibituri tal-*proteases*, imma $b' < 40$ inqas suxxettibilità għal lopinavir fil-linja bażi. Mutazzjonijiet V82A, I54V u M46I kienu l-iktar li ħarġu. Mutazzjonijiet L33F, I50V u V321 ikkombinati ma' I47A kienu wkoll osservati. Id-19-il iżolati wrew żieda ta' 4.3-il darba f'IC₅₀ meta mqabbla ma' iżolati tal-linja bażi (minn 6.2-il darba għal 43-il darba, mqabbla ma' virus tat-tip mhux kkultivat).

Korrelati ġenotipici ta' suxxettibilità fenotipika mnaqqsa għal lopinavir fil-virus selezzjonati minn inibituri oħra tal-*protease*. L-attività antivirali *in vitro* ta' lopinavir kontra 112 iżolati klinici meħuda minn pazjenti li kienu qed ifallu t-terapija b'wieħed jew iżjed mill-inibituri tal-*protease* kienu analizzati. F'dan il-kwadru, il-mutazzjonijiet f'HIV *protease* kienu assoċjati bi tnaqqis ta' suxxettibilità *in vitro* għal lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V u L90M. Il-medjan EC₅₀ ta' lopinavir kontra l-iżolati bi 0-3, 4-5, 6-7 u 8-10 mutazzjonijiet fil-pożizzjonijiet tal-amino aċidi kif indikat hawn fuq kienu 0.8, 2.7 13.5 u 44.0-il darba oghla mill- EC₅₀ kontra HIV tat-tip mhux ikkultivat, rispettivament. Is-16 il-virus li urew > 20-il darba bidla fis-suxxettibilità kollha kien fihom mutazzjonijiet fil-posizzjonijiet 10, 54, 63 u 82 u /jew 84. Madanakollu, kien fihom medjan ta' 3 mutazzjonijiet fil-pożizzjonijiet tal-amino aċidi 20, 24, 46, 53, 71 u 90. Mal-mutazzjonijiet spjegati hawn fuq, kienu wkoll osservati il-mutazzjonijiet V321 u I47A f'iżolati li marru lura b'suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir fil-pazjenti b'esperjenza ta' inibituri tal-*protease* li kienu jirċievu terapija ta' Kaletra u mutazzjonijiet I47A u L76V ġew osservati f'iżolati li marru lura b'suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir f' pazjenti li kienu jirċievu terapija ta' Kaletra.

Il-konkluzjonijiet relatati ma' ir-relevanza ta' mutazzjonijiet partikolari jistgħu jinbidlu meta jkun hemm informazzjoni ġdida. U huwa rrakkomandat li tiċċekkja ma' sistemi godda ta' interpretazzjoni biex jiġi analizzat ir-riżultat tat-test ta' reżistenza.

L-attività antivirali ta' Kaletra f'pazjenti li qed ifallu fit-terapija ta' inibituri tal-protease

Ir-rilevanza klinika tas-suxxettibilità *in vitro* għal lopinavir giet eżaminata billi ġie analizzat ir-respons viroloġiku tat-terapija b'Kaletra, fir-rigward tal-linja bażi tal-ġenotip u fenotip virali, fi 56 pazjenti li qabel kienu qed ifallu t-terapija b'inibituri multipli tal-*protease*. Il- EC₅₀ ta' lopinavir kontra il- 56 iżolati virali tal-linja bażi varjaw bejn 0.6 u 96-il darba oghla mill- EC₅₀ kontra HIV ta' tip mhux ikkultivat. Wara 48 ġimgħa ta' trattament b'Kaletra, efavirenz u inibituri tan-*nucleoside reverse transcriptase*, plazma HIV RNA ≤ 400 kopji/ml kienu osservati fi 93% (25/27), 73% (11/15), u 25% (2/8) ta' pazjenti bi < 10 il darba, 10 għal 40-darba, u > 40 darba tnaqqis fis-suxxettibilità għal lopinavir fil-linja bażi, rispettivament. Addizzjonalment, respons viroloġiku kien osservat fi 91% (21/23), 71% (15/21) u 33% (2/6) pazjenti bi 0-5, 6-7, u 8-10 mutazzjonijiet ta' dawk hawn fuq msemmija f'HIV *protease* assoċjat bi tnaqqis fis-suxxettibilità *in vitro* għal lopinavir. Minħabba li dawn il-pazjenti ma kienux esposti qabel għal Kaletra jew efavirenz, parti mir-respons jista' jiġi attribwit għal efavirenz, partikolarment f'pazjenti li qed iħażnu virus b'reżistenza għolja għal lopinavir. L-istudju ma kienx fih kontrol fejn pazjenti ma kienux qed jingħataw Kaletra.

Cross-resistance

Attività ta' inibituri oħra tal-*protease* kontra l-iżolati li żviluppaw reżistenza inkrementali għal lopinavir wara terapija ta' Kaletra f'pazjenti b'esperjenza ta' inibituri tal-*protease*. Il-preżenza ta' *cross-resistance* għal inibituri oħra tal-*protease* giet analizzata fi 18-il iżolat li marru lura, li kienu wrew żvilupp reżistenza għal lopinavir matul 3 mill-istudju tat-tieni fażi u minn 1 mill-istudju tat-tielet fażi ta' Kaletra f'pazjenti b'esperjenza ta' inibituri tal-*protease*. It-tinja tal-medjan IC₅₀ ta' lopinavir ta' dawn it-18-il iżolat fil-linja bażi u li marru lura kienet 6.9-il darba u 63-il darba rispettivament, mqabbel ma' virus tat-tip mhux ikkultivat. Ġeneralment iżolati li marru lura jew żammew (jekk reżistenti-inkroċjati fil-linja bażi) jew żviluppaw *cross-resistance* għal indinavir, saquinavir u atazanavir. Tnaqqis modest f'attività ta' amprenavir ġew innutati b'żieda medjana ta' IC₅₀ minn 3.7-il darba għal 8-il darba f'iżolati tal-linja bażi jew li marru lura rispettivament. L-iżolati żammew is-suxxettibilità għal tipranavir b'żieda medjana ta' IC₅₀ fil-linja bażi u f'dawk li marru lura ta' 1.9-il darba u 1.8-il darba rispettivament, mqabbla ma' virus tat-tip mhux ikkultivat. Jekk jogħġbok irreferi għal Aptivus karatteristiċi tal-prodott

fil-qosor għal iktar informazzjoni dwar l-użu ta' tipranavir, inklużi il-ġenotipiċi preditturi tar-rispons, fit-trattament ta' infezzjoni ta' l-HIV rezistenti għall-lopinavir.

Rizultati kliniċi

L-effetti ta' Kaletra (kkombinata ma agenti antiretrovirali oħra) fuq markaturi bijoloġiċi (livelli ta' plazma HIV RNA u għadd ta' CD4+ T-cell) ġew investigati fi studji kkontrollat ta' Kaletra li damu 48 għal 360 ġimgħa.

Użu fl-adulti

Pazjenti li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali

Studju M98-863 kien fortuwitu u proċess *double-blind* bi 653 pazjenti ġodda għal trattament antiretrovirali fejn ġie investigat Kaletra (400/100 mg darbtejn kuljum) mqabbel ma' nelfinavir (750 mg tlett darbiet kuljum) u stavudine u lamivudine. Il-linja bażi medja tal-għadd ta' CD4+ T-cell kien ta' 259 ċelloli/mm³ (bejn 2 sa 949 ċellola log₁₀ kopji/ml) u l-linja bażi medja ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.9 log₁₀ kopji/ml (minn: 2.6 sa 6.8 log₁₀ kopji/ml).

Tabella 1

Rizultati ta' ġimgħa 48: Studju M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 kopji/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kopji/ml*†	67%	52%
Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	207	195

* bl-intenzjoni li tkun trattata l-analiżi fejn pazjenti b'valuri nieqsa huma kkunsidrati fallimenti viroloġiċi

† p<0.001

Mija u tlettax il-pazjent trattati b' nelfinavir u 74 pazjent trattati b' lopinavir/ritonavir kellhom HIV RNA il-fuq min 400 kopja/ml waqt li kienu fuq trattament min ġimgħa 24 sa ġimgħa 96. Min dawn, iżolati minn 96 pazjent trattat b' nelfinavir u 51 pazjent trattat b' lopinavir/ritonavir setgħu ġew studjati wkoll għal testijiet ta' rezistenza. Ir-rezistenza għal nelfinavir, hekk definita bħala l-preżenza ta' mutazzjoni D30N jew L90M tal-proteaz, ġiet osservata f' 41/96 (43%) tal-pazjenti. Ir-rezistenza għal lopinavir, hekk definita bħala l-preżenza ta' mutazzjonijiet tal-proteaz fis-sit primarju jew attiv (ara hawn fuq), ġiet osservata f' 0/51 (0%) tal-pazjenti. Nuqqas ta' rezistenza għal lopinavir ġiet ikkonfermata b' analiżi fenotipika.

Studju M05-730 kien fortuwitu, *open-label* u *multicentre* li jqabbel it-trattament b' Kaletra 800/200 mg darba kuljum flimkien ma tenofovir DF u emtricitabine *versus* Kaletra 400/100 mg darbtejn kuljum flimkien ma tenofovir DF u emtricitabine f' 664 pazjent li ma kienux ħadu trattament antiretrovirali qabel. Meta tqis l-interazzjoni farmakokinetika bejn Kaletra u tenofovir (ara sezzjoni 4.5), ir-rizultati ta' dan l-istudju mhux bil-fors jistgħu jiġu estensi meta dużagġi oħra principali jiġu użati ma Kaletra. Pazjenti kienu mqasssma b' mod fortuwitu ta' 1:1 sabiex jirċievu Kaletra 800/200 mg darba kuljum (n = 333) jew Kaletra 400/100 mg darbtejn kuljum (n = 331). Aktar stratifikazzjoni f' kull grupp ta' 1:1 (pillola *versus* kapsula ratba). Pazjenti mqasssma b' mod fortuwitu ħadu pilloli jew kapsuli rotob għal 8 ġimgħat, wara dan, il-pazjenti kollha ħadu l-pilloli darba kuljum jew darbtejn kuljum għal kumplement tal-istudju. Pazjenti ġew mogħtija emtricitabine 200 mg darba kuljum u tenofovir DF 300 mg darba kuljum (ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil). *Non-inferiority* ġiet definita fi protokol ta' dużagġ ta' darba kuljum meta mqabbla ma dużagġ ta' darbtejn kuljum u deħru fil-parti ta'

taħt ta' 95% intervall ta' fiduċja għad-differenza fil-proporzjon ta' suġġetti li kienu qed jirrispondu għat-trattament (tnaqqs darbtejn kuljum minn darba kuljum) u teskludi -12% f' Ġimgha 48. L-eta' medja tal-pazjenti kienet ta' 39 sena (tkopri min 19 sa 71); 75% kienu Caucasian, u 78% kienu maskili. Il-lija bażi medja tal-għadd ta' ċelloli CD4+ T-cell kienet ta' 216 ċellola/mm³ (tkopri minn 20 sa 775 ċellola/mm³) u l-linja bażi fil-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 5.0 log₁₀ kopji/ml (tkopri minn 1.7 sa 7.0 log₁₀ kopji/ml).

Tabella 2

Rispons Viroloġiku ta' suġġetti studjati f'Ġimgha 48 u f'Ġimgha 96						
	Ġimgha 48			Ġimgha 96		
	QD	BID	Differenza [95% CI]	QD	BID	Differenza [95% CI]
NC= Falliment	257/333 (77.2%)	251/331 (75.8%)	1.3 % [-5.1, 7.8]	216/333 (64.9%)	229/331 (69.2%)	-4.3% [-11.5, 2.8]
Informazzjoni li ngabret	257/295 (87.1%)	250/280 (89.3%)	-2.2% [-7.4, 3.1]	216/247 (87.4%)	229/248 (92.3%)	-4.9% [-10.2, 0.4]
Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm³)	186	198		238	254	

Matul Ġimgha 96, ir-riżultati ta' testijiet ta' rezistenza ġenotipika ħarġu minn 25 pazjent mill grupp QD u 26 pazjent mill grupp BID li ma kellhomx rispons viroloġiku komplut. Fil-grupp QD, l-ebda pazjent ma wera rezistenza għal lopinavir, u fil-grupp BID, pazjent 1 li kellu rezistenza sinjifikanti għal inibitur tal-proteaż fuq linja bażi wera rezistenza addizzjonali għal lopinavir f'dan l-istudju.

Respons viroloġiku sostenut għal Kaletra (ikkombinat ma' inibitur nukleòside/nukleotide *reverse transcriptase*) ġie osservat anke fi studju Fażi II żgħir (M97-720) tul 360 ġimgha ta' trattament. Fl-istudju, mitt pazjent oriġinarjament ġew ittrattati b'Kaletra (inkluż 51 pazjent li kienu qegħdin jirċievu 400/100 mg darbtejn kuljum u 49 pazjent li kienu qegħdin jirċievu jew 200/100 mg darbtejn kuljum jew 400/200 mg darbtejn kuljum). Bejn ġimgha 48 u ġimgha 72, il-pazjenti kollha qalbu għal Kaletra *open-label* meta nġataw id-doża ta' 400/100 mg darbtejn kuljum. Disgħa u tletin pazjent (39%) ma komplewx l-istudju, li jinkudu 16 (16%) waqfiet minħabba avvenimenti avversi, u li waqfa minnhom kienet assoċjata ma mewt. Wiehed u sittin pazjent spicċaw l-istudju kollu (35 pazjent irċewew id-doża rakkomandata ta' 400/100 mg darbtejn kuljum matul l-istudju kollu.

Tabella 3

Riżultati ta' ġimgha 360: Studju M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kopji/ml	61%
HIV RNA < 50 kopji /ml	59%
Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	501

Matul 360 ġimgha ta' trattament, analiżi ġenotipika ta' iżolati virali giet konkluża b'success f' 19 minn 28 pazjent li kellhom ikkonfermat HIV RNA l-fuq min 400 kopja/ml, ma wera l-ebda mutazzjoni tal-proteaż fis-sit primarju jew attiv (*amino acids* f'pużizzjonijiet 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 u 90) jew rezistenza fenotipika tal-proteaż.

Pazjenti li kellhom trattament antiretrovirali qabel

M06-802 kien studju *open-label* li sar b'ordni addoċċli qabel is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-attività antivirali ta' dożaġġ ta' darba u darbtejn kuljum ta' pilloli lopinavir/ritonavir f'599 sugġett li kellhom ammonti virali li setgħu jiġu osservati fl-istess waqt li kienu qegħdin jirċievu t-terapija antivirali tagħhom. Il-pazjenti ma kinux taħt terapija b' lopinavir/ritonavir fil-passat. Huma ġew imqassma fil-proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew lopinavir/ritonavir 800/200 mg darba kuljum (n = 300) jew lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum (n = 299). Il-pazjenti ngħataw mill-inqas żewġ inibituri *nucleoside/nucleotide reverse transcriptase* magħżula mill-investigatur. Il-popolazzjoni li kienet qiegħda tiegħu sehem fl-istudju kellha esperjenza moderata ta' PI, b' iktar min-nofs il-pazjenti li ma kienu qatt hađu PI qabel u b' madwar 80% tal-pazjenti bi strain virali b' inqas minn 3 mutazzjonijiet assoċjati mal-PI. L-età medja tal-pazjenti li hađu sehem fl-istudju kienet ta' 41 sena (li tvarja minn: 21 sa 73); 51% kienu ta' ġilda bajda u 66% kienu rġiel. Il-medjan tal-linja bażi tal-ghadd taċ-ċelloli CD4+ T-cell kienet ta' 254 ċelloli/mm³ (li tvarja minn: 4 sa 952 ċelloli/mm³) u l-medjan tal-linja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 4.3 log₁₀ kopji/ml (li tvarja minn: 1.7 sa 6.6 log₁₀ kopji/ml). Madwar 85% tal-pazjenti kellhom ammont virali ta' <100,000 kopji/ml.

Tabella 4

Rispons Viroloġiku ta' sugġetti studjati f' Ġimgha 48 ta' Studju 802			
	QD	BID	Differenza [95% CI]
NC= Falliment	171/300 (57%)	161/299 (53.8%)	3.2% [-4.8%, 11.1%]
Informazzjoni li ngabret	171/225 (76.0%)	161/223 (72.2%)	3.8% [-4.3%, 11.9%]
Żieda medja mill-linja bażi fl-ghadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	135	122	

Matul Ġimgha 48, ir-riżultati ta' testijiet ta' rezistenza ġenotipika harġu minn 75 pazjent mill grupp QD u 75 pazjent mill grupp BID li ma kellhomx rispons viroloġiku komplut. Fil-grupp QD, 6/75 pazjent (8%) wrew mutazzjonijiet primarji ġodda għal inibitur tal-proteaz (codons 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), bħal ma għamlu 12/77 (16%) pazjent fil-grupp BID.

Użu Pedjatriku

M98-940 kien studju *open-label* ta' taħlita likwida orali ta' Kaletra f' 100 novizzi għat-terapija antiretrovirali (44%) u (56%) pazjenti pedjatriċi bl-esperjenza ta' dawn it-trattamenti. Il-pazjenti kollha kienu novizzi għal inibituri *non-nucleoside reverse transcriptase*. Pazjenti randomi kienu mogħtija 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir kull m² jew 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir kull m². Pazjenti novizzi ingħataw inibituri *nucleoside reverse transcriptase*. Pazjenti b'esperjenza ingħataw nevirapine u sa żewġ inibituri *nucleoside reverse transcriptase*. Sigurta', effikaċja u l-profilu farmakokinetiċi taż-żewġ dużaġġi kienu analizzati wara 3 ġimghat terapija f'kull pazjent. Sussegwentement il-pazjenti kollha komplew fuq id-doża 300/75 mg kull m². Pazjenti kellhom età medja ta' 5 snin (minn 6 xhur sa 12-il sena) b' 14 li kellhom anqas minn sentejn u 6 pazjenti sena jew anqas. Il-medja linja bażi fl-ghadd ta' ċelluli CD4+ T-cell kienet 838 ċelluli/mm³ u l-medja linja bażi plazma HIV-1 RNA kien 4.7 log₁₀ kopji/ml.

Tabella 5

Riżultati ta' ġimgha 48: Studju M98-940		
	Dawk li ma hadux medicina antiretrovirali qabel (N=44)	Dawk li hadu medicina antiretrovirali qabel (N=56)
HIV RNA < 400 kopji/ml	84%	75%
Żieda medja mill-lija bażi fl- għadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 huwa studju *multicentre* prospettiv, *randomised uopen -label* li evalwa l-profil farmakokinetiku, l-effikaċja u s-sigurtà ta' dożaġġ ta' darbtejn kuljum *versus* darba kuljum ta' pilloli ta' lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mgdożati skont il-piż bhala partimit-terapija antiretrovirali kombinata(cART) fit-tfal infettati b'HIV-1 li huma soppressi viroloġikament (n = 173). It-tfal kienu eliġibbli meta kellom inqas minn 18-il sena, kienu jiżnu 15-il kilo jew iktar, kienu qed jirċievu cART li kien jinkludi lopinavir/ ritonavir, kellhom anqas minn 50 kopja/ml ta' acidu ribonukleju (RNA) ta' HIV-1 għal mill-inqas 24 ġimgha u kienu kapaċi jibilgħu pilloli. Fl-48 ġimgha, l-effikaċja u s-sigurtà b' dożaġġ ta' darbtejn kuljum (n = 87) fil-popolazzjoni pedjatrika mogħtija pilloli ta' lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg kienu konsistenti mas-sejbiet dwar l-effikaċja u s-sigurtà preċedenti fl-adulti u ma' studji pedjatriċi li jużaw lopinavir/ritonavir darbtejn kuljum. Il-perċentwal ta' pazjenti b' rikaduta virali kkonfermatib' anqas minn 50 kopja/ml waqt 48 ġimghat ta' segwitu kien għola fil-pazjenti pedjatriċi likienu qed jirċievu pilloli ta' lopinavir/ritonavir darba kuljum (88.2 %) milli f'pazjenti li kienu qed jirċievu d-dożaġġ ta' darbtejn kuljum (8% , p = 0.19) , prinċipalment minhabba inqas aderenza fil-grupp ta' darba kuljum. Id-*data* dwar l-effikaċja li tiffavorixxir-*regimen* ta' darbtejn kuljum hija msahha minn differenzjal fil-parametri farmakokinetiċi li jiffavorixxi b' mod sinifikattiv ir-*regiment* ta' darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' lopinavir ko-amministrat ma ritonavir ġew evalwati f' voluntiera adulti f' saħħithom u f' pazjenti infettati bl-HIV; ma' ġiet innutata l-ebda differenza sostanzjali bejn iż-żewg gruppi. Essenzjalment il-lopinavir huwa kompletament metabolizzat minn CYP3A. Ir-ritonavir jinibixxi l-metabolizmu ta' lopinavir, b' konsegwenza li jżid il-livelli fil-plażma ta' lopinavir. Tul studji, s-somministrazzjoni tal-Kaletra 400/100 mg darbtejn kuljum tagħti medja tal-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' lopinavir *steady-state* 15 sa 20-darba oghla minn dawk ta' ritonavir f' pazjenti infettati bl-HIV. Il-livelli tal-plażma ta' ritonavir huma anqas minn 7% ta' dawk miksuba wara doża ta' ritonavir ta' 600 mg darbtejn kuljum. L-EC₅₀ antivirali *in vitro* ta' lopinavir huwa approssimattivament 10-darbiet inqas minn dak ta' ritonavir. Għalhekk l-attività antivirali tal-Kaletra hija dovuta għal-lopinavir.

Assorbiment

Dużaġġ multiplu b' 400/100 mg Kaletra darbtejn kuljum għal ġimghatejn u mingħajr restrizzjoni fuq l-ikel iproduċiet medja ± SD l-ogħla konċentrazzjoni ta' lopinavir fil-plażma lopinavir (C_{max}) ta' 12.3 ± 5.4 µg/ml, li ntlahqet approssimattivament 4 sigħat wara s-somministrazzjoni. Il-medja *steady state* tal-konċentrazzjoni minima qabel id-doża ta' filgħodu kienet 8.1 ± 5.7 µg/ml. Lopinavir AUC fuq intervall ta' dożaġġ ta' 12 il-siegha kellu medja ta' 113.2 ± 60.5 µg/ml. Il-bijodisponibilità assoluta ta' lopinavir ko-formulata ma' ritonavir fil-bniedem, ma' ġietx stabbilita.

Effetti tal-Ikel fuq l-assorbiment mill-halq

Kapsuli rotob u likwidu Kaletra ġew murija li huma bijoekwivalenti taht kundizzjonijiet mhux ta' sawm, (ikla b'kontenut ta' xaħam moderat). Is-somministrazzjoni ta' doħa unika 400/100 mg ta' kapsuli rotob Kaletra flimkien ma' ikla b'kontenut ta' xaħam moderat (500 – 682 kcal, 22.7 –25.1% mix-xaħam) ġiet assoċjata ma' zieda medja ta' 48% u 23% fil-lopinavir AUC u C_{max} , rispettivament, relattivament għas-sawm. Għat-taħlita likwida orali ta' Kaletra, iż-żidiet korrispondenti f'lopinavir AUC u C_{max} kienu 80% u 54%, rispettivament. Is-somministrazzjoni ta' Kaletra flimkien ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam (872 kcal, 55.8% mix-xaħam)żiedet l-AUC u C_{max} ta' lopinavir bi 96% u 43%, rispettivament, għal kapsuli rotob, u 130% u 56%, rispettivament, għat-taħlita likwida orali. Sabiex tkabbar il-bijodisponibilita' u timminimizza l-varjabilita' l-Kaletra għandha tittieħed mal-ikel.

Distribuzzjoni

Fi *steady-state* lopinavir huwa approssimattivament 98-99% marbut mal-proteini tas-serum. Lopinavir jgħaqqad kemm mal-aċidu glikoproteina *alpha-1(AAG)* u mal-albumina, imma għandha affinita oghla mal-AAG. Fi *steady-state* t-tagħqid tal-proteina ta' lopinavir jibqa kostanti fuq l-medda ta' konċentrazzjonijiet osservati wara 400/100 mg Kaletra darbtejn kuljum, u hija simili bejn volontiera b'saħħithom u pazjenti li huma HIV-positivi.

Biotrasformazzjoni

Esperimenti *in vitro* b'mikrożomi epatiċi umani jindikaw illi primarjament lopinavir jgħaddi minn metabolizmu ossidattiv. Il-lopinavir huwa estensivament metabolizzat mis-sistema ċitokroma epatika P450, kważi esklussivament mill-iżożima CYP3A. Ir-ritonavir huwa inibitur ta' CYP3A potenti li jinibixxi il-metabolizmu ta' lopinavir u għalhekk iżid il-livelli tal-plażma ta' lopinavir. Studji ta' ¹⁴C- lopinavir fil-bniedem urew illi 89% tar-radjoattivita' tal-plażma wara doħa unika ta' 400/100 mg Kaletra kienet dovuta għas-sustanza attiva oriġinali. Mill-inqas 13-il metabolita ossidattivi ta' lopinavir ġew identifikati fil-bniedem. Il-par (koppja) epimeriku/a 4-oxo u 4-idroxi-metabolita huma l-metaboliti maġġuri b'attività antivirali, imma jikkomprenđu biss ammonti żgħar hafna mit-total kollu tar-radjoattivita' tal-plażma. Ritonavir ġie muri li jinduċi l-enżimi metabolici, b'hekk jirriżulta fl-induzzjoni tal-metabolizmu tiegħu stess u aktarx l-induzzjoni tal-metabolizmu ta' lopinavir. Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir ta' qabel id-doħa maż-żmien jonqsu matul l-għoti ta' duħaġġ multiplu, u jstabilizzaw ruħhom wara approssimattivament 10 tjiem sa 2 gimgħat.

Eliminazzjoni

Wara doħa ta' 400/100 mg ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, approssimattivament $10.4 \pm 2.3\%$ u $82.6 \pm 2.5\%$ ta' doħa somministrata ta' ¹⁴C-lopinavir tista' tiġi stabbilita fl-urina u fl-iskart imneħħi mill-ġisem, rispettivament. Lopinavir mhux mibdul kien approssimattivament 2.2% u 19.8% tad-doħa somministrata fl-urina u fl-iskart imneħħi mill-ġisem, rispettivament. Wara duħaġġ multiplu inqas minn 3% tad-doħa ta' lopinavir hija mneħħija mhux mibdula fl-urina. Il-*half-life* effettiva ta' lopinavir (massimu sa minimu) tul intervall ta' duħaġġ ta' 12 il-sieġha kellu medja ta' 5 - 6 sigħat, u t-tneħħija orali (CL/F) apparenti ta' lopinavir hi 6 sa 7 l/sieġha.

Duħaġġ ta' darba kuljum: il-farmakokinetika ta' duħaġġ ta' darba kuljum ta' Kaletra ġiet evalwata f'pazjenti infettati bl-HIV li ma ħadux trattament antiretrovirali qabel. Kaletra 800/200 mg ġiet amministrata flimkien ma emtricitabine 200 mg u tenofovir DF 300 mg bhala parti minn duħaġġ ta' darba kuljum. Duħaġġ multiplu ta' 800/200 mg Kaletra darba kuljum għal gimgħatejn mingħajr restrizzjoni fuq l-ikel (n=16) ipproduċu medja \pm SD ta' konċentrazzjoni massima ta' lopinavir fil-plażma (C_{max}) ta' 14.8 ± 3.5 $\mu\text{g/ml}$, li tiġri bejn wieħed u ieħor 6 sigħat wara l-amministratazzjoni. L-*isteady-state* medju ta' konċentrazzjoni baxxa qabel id-doħa ta' fil-għodu kienet 5.5 ± 5.4 $\mu\text{g/ml}$. Lopinavir AUC wara duħaġġ ta' 24 sieġha kienet ta medja ta' 206.5 ± 89.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Meta mqabbel ma duħaġġ BID, duħaġġ ta' darba kuljum ġie assoċjat ma tnaqqis fil-valuri ta' C_{min}/C_{trough} b' approssimament 50%.

Pazjenti Speċjali

Pedjatriċi

Hemm tagħrif farmakokinetiku limitat fi tfal ta' taht is-sentejn età. Il-farmakokinetika ta' Kaletra 300/75 mg/m² darbtejn kuljum u 230/57.5 mg/m² darbtejn kuljum ġew studjati f'total ta' 53 pazjent pedjatriku li jvarjaw fl-età minn 6 xhur sa 12 il-sena. Il-medja fi *steady-state* tal-AUC, C_{max}, u C_{min} ta' lopinavir kien 72.6 ± 31.1 µg•h/ml, 8.2 ± 2.9 µg•h/ml and 3.4 ± 2.1 µg•h/ml rispettivament wara Kaletra 230/57.5 mg/m² darbtejn kuljum mingħajr nevirapine (n=12), u kienu 85.8 ± 36.9 µg•h/ml, 10.0 ± 3.3 µg/ml u 3.6 ± 3.5 µg/ml, rispettivament wara 300/75 mg/m² darbtejn kuljum b'nevirapine (n=12). Il- 230/57.5 mg/m² dożaġġ darbtejn kuljum mingħajr nevirapine u t- 300/75 mg/m² dożaġġ darbtejn kuljum b'nevirapine pprovdew konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' lopinavir simili għal dawk ottenuti f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu 400/100 mg dożaġġ darbtejn kuljum mingħajr nevirapine. Taht kundizzjonijiet mhux ta' sawm il-kapsuli rotob Kaletra u t-taħlita likwida orali Kaletra huma bijoekwivalenti.

Sess, Razza u Età

Il-farmakokinetika ta' Kaletra ma' ġietx studjata f'persuni akbar fl-età. F'pazjenti adulti ma' ġiet innutata l-ebda differenza farmakokinetika li huma relatati ma' l-età jew is-sess. Differenzi farmakokinetiċi minħabba razza ma' ġewx identifikati.

Tqala u wara t-tqala

Fi studju farmakokinetiku open-label, 12-il mara tqal infettati bl-HIV li kellhom anqas minn 20 ġimgha ta' tqala u li kienu qed jirċievu terapija b'antiretrovirali kkombinat, rċewew lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (żewġ pilloli ta' 200/50 mg) darbtejn kuljum fil-bidu sat-30 ġimgha tat-tqala. Fit-30 ġimgha ta-tqala, d-doża kienet miżjuda għal 500/125 mg (żewġ pilloli ta' 200/50 mg flimkien ma' pillola ta' 100/25 mg) darbtejn kuljum sa' ġimghatejn t-tqala. Il-konċentrazzjonijiet fil-plasma ta' lopinavir kienu mkejla waqt erbgħa perijodi ta' 12-il siegħa waqt it-tieni tlett xhur tat-tqala (20-24 ġimgha tat-tqala), waqt it-tielet tlett xhur tat-tqala qabel ma tiżdiedid-doża (30 ġimgha tat-tqala), waqt it-tielet tlett xhur tat-tqala wara li tiżdied id-doża (32 ġimgha tat-tqala), u 8 ġimghat wara t-tqala. Iż-żieda fid-doża ma rriżultatx f'żieda sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' lopinavir fil-plasma.

Fi studju farmakokinetiku *open-label*iehor, 19-il mara tqal infettati bl-HIV rċewew lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum bħala parti mit-terapija antiretrovirali kkombinata waqt it-tqala minn qabel il-konċepiment. Serje ta' kampjuni tad-demmi kienu miġbura qabel d-doża u f'intervalli waqt it-12-il siegħa fit-tieni tlett xhur tat-tqala u fit-tielet tlett xhur tat-tqala, fit-twelid, u 4-6 ġimghatwara t-tqala (f'nisa li komplew it-trattament wara t-tqala) għal analiżi farmakokinetika tal-konċentrazzjonijiet fil-plasma tal-livelli ta' lopinavir totali u ta' lopinavirmhux magħqud mal-proteini.

Id-data farmakokinetika miġbura minn nisa tqal infettati bl-HIV li kienu qed jirċievu pilloli ta' 400/100mg lopinavir/ritonavir darbtejn kuljum hija ppreżentata f'Tabella 6 (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 6

Medja (%CV) fi Stat fiss tal-Parametri Farmokinetiċi ta' Lopinavir f'Nisa Tqal Infettati bl-HIV			
Parametru Farmakokinetiku	It-Tieni Tlett xhur tat-tqala n = 17*	It-Tielet Tlett xhur tat-tqala n = 23	Wara t-tqala n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•siegħa/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 _{predose} µg /mL	4.7 (25.2)	4.3 (39.0)	6.5 (40.4)
* n = 18 għal C _{max}			
** n = 16 għal C _{predose}			

Problemi fil-kliewi

Farmakokinetiċi ta' Kaletra ma' ġewx studjati f'pazjenti li jsofru minn problemi fil-kliewi. Izda peress li t-tneħħija ta' lopinavir mill-kliewi hija negligibbli, f'pazjenti bi problemi fil-kliewi tnaqqis fit-total tat-tneħħija mill-ġisem ma' hijiex mistennija.

Problemi Epatiċi

Il-parametri farmakokinetiċi *steady-state* ta' lopinavir f'pazjenti infettati bl-HIV bi problemi epatiċi minn ħfief għal moderati ġew mqabbla ma' dawk ta' pazjenti infettati bl-HIV b'funzjoni epatika normali fi studju ta' doži multipla b'lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum. Żieda limitata ta' approssimament 30% fil-koncentrazzjonijiet ta' lopinavir ġiet osservata, imma mhix mistennija li tkun ta' ebda relevanza klinika (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji tossiċi fuq bażi ta' doži ripetuti fil-gerriema u fil-klieb identifikaw bħala bersalli prinċipali organi bħal fwied, il-kliewi, it-taroġd, il-milsa u ċelluli tad-demem ħomor ċirkulanti. Bidliet epatiċi urew nefha ċellulari b'degenerazzjoni fokali. Fil-waqt li l-esposizzjoni li minnu ħarġu dawn il-bidliet kien komparabbli mal jew inqas mill-esponiment kliniku uman, doži fl-annimali kienu iktar minn 6 darbiet id-doża klinika rakkomandata. Degenerazzjoni renali tubulari ħafifa kienet ristretta għall-ġrieden esposti b'almenu darbtejn l-esponiment rakkomandat għall-bniedem; il-kilwa ma' kenitx effettwata fil-far u fil-klieb. Serum thyroxine imnaqqas wassal għall-rilaxxament akbar ta' TSH li rriżulta f'ipertrofija taċ-ċellula follikulari fil-glandola tajrod tal-far. Dawn il-bidliet kienu mregġa lura wara l-irtirar tas-sustanza attiva u kienu assenti fil-ġrieden u fil-klieb. Anisocitożi *Coombs-negative* u pojkiloċitożi kienu osservati fil-far, izda mhux fil-ġrieden u l-klieb. Milsa minfuħa bl-istjoċitożi ġew innutati fil-far izda mhux fi speċi oħra. Is-serum kolosterol kien għoli fil-gerriema izda mhux fil-klieb, waqt li t-trigliceridi kienu għolja biss fil-ġrieden.

Waqt studju *in vitro* kanali kardijaċi tal-potassju umani klonati (HERG) kienu inibiti bi 30% fl-ogħla koncentrazzjonijiet ta' lopinavir/ritonavir ippruvati, li kienu jikkorrispondu għal esponiment għal lopinavir ta' total ta' 7 darbiet u 15 il-darba livelli ta' plazma quċcata libera li ġew ottenuti fil-bniedem bid-doża terapewtika massima li ġiet irrikmandata. B'kuntrast, koncentrazzjonijiet simili ta' lopinavir/ritonavir ma' urew l-ebda dewmien fir-ripolarizzazzjoni fil-fibri kardijaċi Purkinje tal-klieb. Koncentrazzjonijiet iktar baxxi ta' lopinavir/ritonavir ma' iproduċewx imblokk kurrenti tal-potassju (HERG) sinifikanti. Studji dwar id-distribuzzjoni tat-tessuti li saru fuq il-far ma' issuġġerewx żamma kardijaka sinifikanti tas-sustanza attiva; 72 siegħa AUC fil-qalb kienet approssimattivament 50% tal-plażma AUC imkejla. Għalhekk huwa raġjonevoli li wiehed jistenna li l-livelli kardijaċi ta' lopinavir ma' jkunux sinifikantement ogħla mill-livelli tal-plażma.

Fil-klieb, mewg U prominenti fuq l-elektrokardjogramma gew osservati (bħala li kienu) assoċjati ma' intervall PR prolongat u mal-bradikardja. Huwa preżunt li dawn l-effetti huma kawża ta' disturb minn elektrolite.

Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tagħrif ta' qabel l-użu kliniku, ma' huwiex magħruf, iżda l-effetti potenzjali kardijaċi ta' dan il-prodott fil-bniedem ma' jista jjiġi eskluż (ara ukoll sezzjoni 4.4. u 4.8).

Fil-far, embrijofetotossicità (telf ta' tqala, vijabilita' fetali imnaqqsa, piżijiet tal-korp fetali imnaqqsa, frekwenza akbar ta' varjazzjonijiet skeletal) u tossicità ta' l-iżvilupp ta' wara t-twelid (għixien imnaqqsa taż-żgħar) ġiet osservata f' dożaġġi tossiċi materni. L-esponiment sitematiku għall lopinavir/ritonavir fid-dożaġġi materni u żviluppatorji kien iktar baxx mill-esposizzjoni terapewtiku ppjanat fil-bniedem.

Studji karċinoġeniċi fuq perijodu twil, tal-lopinavir/ritonavir fil-grieden żvela induzzjoni mhux ġenotossika u mitoġenika ta' tumuri fil-fwied, li ġeneralment huma kkunsidrati li għandhom ffit rilevanza ta' riskju għall bniedem.

Studji karċinoġeniċi fil-far ma' żvelaw l-ebda sejbiet tumoriġeniċi. Lopinavir/ritonavir ma' instabx li hu mutaġeniku jew klastoġeniku f' serje sħiħa ta' provi *in vitro* u *in vivo* inklużi l-prova *Ames bacterial reverse mutation*, il-prova tal-limfoma fil-ġurdien, it-test mikronukleju fil-ġurdien u provi ta' aberrazzjoni kromosomatika fil-limfoċiti umani.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-pillola:

Copovidone
Sorbitan laurate
Colloidal anhydrous silica
Sodium stearyl fumarate

Ir-rita ta' barra:

Hypromellose
Titanium dioxide
Macrogols type 400 (Polyethylene glycol 400)
Hydroxypropyl cellulose
Talc
Colloidal anhydrous silica
Macrogols type 3350 (Polyethylene glycol 3350)
Ferric oxide aħmar E172
Polysorbate 80

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Pakketti bil-fliexken: 4 snin.

Pakketti bil-folji: 3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina ma teħtieg l-ebda kundizzjoni ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Polyethylene ta' densità għolja (HDPE) fliexken magħluqin b'kappi ta' polypropylene. Kull fliexkun fih 120 pillola.

Jeżistu pakketti ta' żewġ daqsijiet:

- Fliexkun wiehed ta' 120 pillola
- Pakkett li fih 360 pillola miksija b'rita (3 fliexken ta' 120)

Pakketti bil-folji tal-polyvinyl chloride (PVC) bin-naħa ta' wara tagħhom tal-fojl tal-fluoropolymer

Jeżistu żewġ daqsijiet differenti ta' pakketti:

- Kartuna li fiha 120 pillola miksija b'rita. .
- Pakkett li fih 120 (3 kartuniet ta' 40) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. ID-DETENTURTA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni : 20 ta' Marzu 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 20 ta' Marzu 2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Agenzija Ewropeja dwar il-medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra 100 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lopinavir ko-formulat ma' 25 mg ritonavir biex iżid il-farmakokinetika.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Roża ċara b'“AC” imnaqqxa fiha fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kaletra huwa indikat flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħra, għat-trattament ta' tfal ta' 'il fuq minn sentejn, ta' adoloxxenti u ta' adulti, li huma nfettati bil- *human immunodeficiency virus* (HIV-1).

L-għażla ta' Kaletra għat-trattament ta' pazjenti infettati b'HIV-1 li kienu diġà ġew trattati b'impedituri protejaż, għandha tkun ibbażata fuq testijiet individwali ta' reżistenza virali u fuq l-istorja ta' trattament tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kaletra għandu jingħata mit-tobba li għandhom esperjenza fit-trattament ta' l-infezzjoni ta' l-HIV.

Il-pilloli Kaletra għandhom jinbelgħu sħaħ u m'għandhomx jiġu mimgħudin, imkissra jew mgħaffġa.

Pożoloġija

Adulti u adoloxxenti

Id-dużaġġ standard irrikmandat ta' Kaletra huwa ta' 400/100 mg (żewġ pilloli ta' 200/50 mg) darbtejn kuljum waħedhom jew ma' l-ikel. F'pazjent adulti, f' każijiet fejn ikun hemm meħtieġ dożaġġ ta' darba kuljum, il-pilloli Kaletra jistgħu jiġu mogħtija bħala 800/200 mg (erba' pilloli ta' 200/50 mg) għal-darba kuljum waħedhom jew ma' l-ikel. L-użu ta' dożaġġ wieħed kuljum għandu jkun limitat għal dawk il-pazjenti adulti li jesperjenzaw biss ftit mutazzjonijiet assoċjati ma' inibituri tal-protejaż (PI) (jiġifieri inqas minn tliet mutazzjonijiet PI kif indikat fi studji kliniċi, ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni kompluta tal-popolazzjoni) u għandu jiġi kkunsidrat ir-riskju ta' nuqqas fis-sostenibilita' ta' supressjoni virali (ara sezzjoni 5.1) u riskju akbar ta' dijarrea (ara sezzjoni 4.8) meta mqabbel mad-dożaġġ rrakomandat ta' darbtejn kuljum. Soluzzjoni orali hija disponibbli għal min għandu diffikultà biex jibla'. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tas-soluzzjoni orali Kaletra għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ.

Popolazzjoni pedjatrika (sentejn u fuqhom)

Id-doża tal-pilloli Kaletra għall-adulti (400/100 mg darbtejn kuljum) tista' tintuża fi tfal li jiżnu 40 kg jew aktar jew li għandhom l-Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem (BSA)* akbar minn 1.4 m². Fil-każ ta' tfal li jiżnu inqas minn 40 kg jew li għandhom l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) bejn 0.5 u 1.4 m² li jafu jibbilgħu l-pilloli, irreferi għat-tabelli ta' linji gwida għad-dożaġġ imniżżla hawn taht. Fil-każ ta' tfal li ma jafux jibbilgħu l-pilloli, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tas-soluzzjoni orali Kaletra. Abbażi tad-*data* disponnibbli bħalissa, Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum lil pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.1).

Qabel ma jingħataw il-pilloli Kaletra 100/25 mg, it-tfal iż-żgħar għandhom jiġu evalwati għall-kapaċità tagħhom biex jibbilgħu pilloli intatti. Jekk it-tifel/tifla mhux/mhix kapaċi jibla'/tibla' il-pillola Kaletra bil-mod kif sippost, għandha tingħata l-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali Kaletra.

It-tabella li jmiss fiha linji gwida għad-dożaġġ tal-pilloli Kaletra 100/25 mg ibbażat fuq il-piż tal-ġisem u l-erjatas-superfiċje tal-ġisem (BSA).

Linji Gwida għad-dożaġġ għal pazjenti pedjatriċiminhajr l-użu konkomitanti efavirenz jew nevirapine*		
Piż (kg)	L-erja tas-Superfiċje tal-Ġisem (m ²)	Numru rakkomandat ta' pilloli ta' 100/25 mg darbtejn kuljum
15 sa 25	≥ 0.5 sa < 0.9	2 pilloli (200/50 mg)
> 25 sa 35	≥ 0.9 sa < 1.4	3 pilloli (300/75 mg)
> 35	≥ 1.4	4 pilloli (400/100 mg)

* rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ fuq bażi tal-piż huma bbażati fuq *data* limitata

Jekk dan ikun aktar konvenjenti għall-pazjenti, biex tintlaħaq id-doża rakkomandata, wiehed jista' jikkunsidra li jagħti l-pilloli Kaletra ta' 200/50 mg waħedhom jew flimkien mal-pilloli Kaletra ta' 100/25 mg.

* L-erja tas-superfiċje tal-ġisem tista' tiġi kkalkulata bil-formula li jmiss:

$$\text{Erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{Tul (cm)} \times \text{Piż (kg)}) / 3600}$$

Tfal ta' taht is-sentejn

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kaletra fi tfal li għandhom inqas minn sentejn għadhom ma ġewx stabbiliti. L-informazzjoni li hija disponnibbli fil-preżent tinstab f'sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija.

Terapija konkomitanti: Efavirenz jew nevirapine

It-tabella li jmiss fiha linji gwida għad-dożaġġ tal-pilloli Kaletra 100/25 mg ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA), meta jintużaw fit-tfal flimkien ma' efavirenz jew nevirapine.

Linji Gwida ghad-dożagġ għal pazjenti pedjatriċi bl-użu konkomitanti ta' efavirenz jew neprinavir	
L-erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Numru rrakkomandat ta' pilloli ta' 100/25 mg darbtejn kuljum
≥ 0.5 sa < 0.8	2 pilloli (200/50 mg)
≥ 0.8 sa < 1.2	3 pilloli (300/75 mg)
≥ 1.2 sa < 1.4	4 pilloli (400/100 mg)
≥ 1.4	5 pilloli (500/125 mg)

Jekk dan ikun aktar konvenjenti għall-pazjenti, biex tintlaħaq id-doża rrakkomandata, wiehed jista' jikkunsidra li jagħti l-pilloli Kaletra ta' 200/50 mg waħedhom jew flimkien mal-pilloli Kaletra ta' 100/25 mg.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti infettati bl-HIV li għandhom indeboliment tal-fwied ħafif għall-moderat, ġiet osservata zieda ta' bejn wiehed u ieħor 30% fl-esponiment għal lopinavir, imma din iż-żieda mhix mistennija li tkun ta' rilevanza klinika (ara sezzjoni 5.2). M'hawnx tagħrif dwar pazjenti b'indeboliment serju ħafna tal-fwied. Kaletra m'għandux jingħata lil dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment renali

Peress lihuwa ammont żgħir ħafna ta' lopinavir u ritonavir li jitneħħa mill-kliewi, mhux mistennija zidiet fil-koncentrazzjoni fil-plażma f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Minħabba li lopinavir u ritonavir jingħaqdu ħafna mall-proteini, aktarx li ma jitneħħewx ammonti kbar minnhom bid-dijalizi tad-demem jew bid-dijalizi peritoneali.

Tqala u wara t-tqala

- L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ jekk lopinavir/ritonavir jingħata waqt it-tqala jew wara t-tqala.
- Amministrazzjoni ta' lopinavir/ritonavir darba kuljum mhux rrakkomandat f'nisa tqal minħabba nuqqas ta' *data* farmakokinetika u *data* klinika f'nisa tqal.

Mod ta' kif jingħata

Il-pilloli Kaletra jittieħdu mill-ħalq u għandhom jinbelġhu shaħ mhux jiġu mimgħudin, imkissra jew mgħaffġa. Il-pilloli Kaletra jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mhux mal-ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Insuffiċjenza serja ħafna tal-fwied.

Kaletra fih lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma impedituri ta' l-iżoforma ta' P450, CYP3A. Kaletra m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma dipendenti ħafna fuq CYP3A għat-tneħħija mill-ġisem, u li l-koncentrazzjoni elevata tagħhom fil-plażma hija assoċjata ma' effetti serji u/jew li huma ta' periklu għall-ħajja. Dawn il-prodotti mediċinali jinkludu:

Klassi tal-prodott mediċinali	Prodotti mediċinali f'din il-klassi	Raġuni
Livelli aktar għoljin tal-prodotti mediċinali li jingħataw b' mod konkomitanti		
Mediċini li jimblukkaw ir-riċettur α 1-Adrenoreceptor	Alfuzosin	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' alfuzosin, li tista' tikkaguna pressjoni baxxa ħafna. L-amministrazzjoni konkomitanti ma' alfuzosin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-angina	Ranolazine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ranolazine li jista' jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini li jaħdmu fuq ir-rittmu tat-thabbit tal-qalb	Amiodarone, dronedarone	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' amiodaroneu dronedarone. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' thabbit irregolari tal-qalb jew reazzjonijiet avversi serji oħra (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini antibijotiċi	Fusidic Acid	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma tal-fusidic acid. L-amministrazzjoni konkomitanti ma' fusidic acid huwa kontraindikata f' infezzjonijiet dermatoloġiċi (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-kanċer	Neratinib	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' nertinib fil-plażma li jistgħu jżidu il-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Venetoclax	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' venetoclax fil-plażma. Żieda fir-riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur fil-bidu tad-doża u matul il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-gotta	Colchicine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' colchicine. Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja f'pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
Mediċini li jaħdmu kontra l-istamina	Astemizole, terfenadine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' astemizole u terfenadine. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' thabbit irregolari tal-qalb serju kkaġunat minn dawn l-aġenti (ara sezzjoni 4.5).

Mediċini Anti-Psikotiċi/ Newrolettiċi	Lurasidone	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lurasidone li jista' jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Pimozide	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' pimozide. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' abnormalitajiet ematoloġiċi serji, jew effetti avversi serji oħra kkaġunati minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.5).
	Quetiapine	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' quetiapine li tista' twassal għal stat ta' koma. L-amministrazzjoni konkomitanti ma' quetiapine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).
Derivattivi ta' l-Ergotina	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' derivattivi ta' l-ergotina li twassal għal tossiċità akuta ta' l-ergotina, li tinkludi għeluq tal-vini u iskemija (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini li jaħdmu fuq il-passaġġ ta' fluwidi fis-sistema gastrointestinali	Cisapride	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cisapride. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' tħabbir irregolari tal-qalb serju kkaġunata minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.5).
Virus tal-epatite C li jaħdmu direttament kontra l-virali	Elbasvir/grazoprevir	Żieda fir-riskju ta' elevazzjonijiet ta' alanine transaminase (ALT) (ara sezzjoni 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' paritaprevir fil-plażma; b'hekk, jiżjed ir-riskju ta' elevazzjonijiet ta' alanine transaminase (ALT) (ara sezzjoni 4.5).
Aġenti li jimmodifikaw il-lipidi		
Impeditur ta' Reductase HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lovastatin u simvastatin; għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' mijopatija, li jinkludi rabdomijoli (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur tal-proteina li tittrasferixxi l-triglicerida microsomiali (MTTP - microsomal triglyceride transfer protein)	Lomitapide	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lomitapide (ara sezzjoni 4.5).

Impeditur ta' phosphodiesterase (PDE5)	Avanafil	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).
	Sildenafil	Meta jintuża biss għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (PAH), l-użu tiegħu huwa kontro-indikat. Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil. Għalhekk, jiżied il-potenzjal ta' iżjed effetti avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu pressjoni baxxa ħafna u sinkope). Għall-għoti ta' sildenafil flimkien ma' mediċini oħra lil pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili, ara sezzjoni 4.4 u 4.5.
	Vardenafil	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' vardenafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5)
Mediċini Sedattivi/Ipnotiċi	Midazolam mittiehed mill-ħalq, triazolam	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' midazolam mittiehed mill-ħalq u triazolam. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' sedazzjoni estrema u dipressjoni respiratorja kkaġunati minn dawn l-aġenti. Sabiex tiġi eżerċitata kawtela meta midazolam jiġi mgħoti parenteralment, ara sezzjoni 4.5.

Livelli aktar baxxi tal-prodotti mediċinali lopinavir/ritonavir

Prodotti magħmulin mil-ħxejjex	St. John's wort	Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) minħabba r-riskju ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni fil-plażma u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta' lopinavir u ritonavir (ara sezzjoni 4.5).
--------------------------------	-----------------	--

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti b'kundizzjonijiet ko-eżistenti

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kaletra għada ma ġietx stabbilita f'pazjenti bi problemi tal-fwied li huma sinifikanti iżda mhux immedjatament ovvj. Kaletra huwa kontro-indikat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied serju ħafna (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'epatite kronika B jew Ċ u ttrattati b'terapija antiretrovirali kombinata qegħdin f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied, li huma serji ħafna u potenzjalment fatali. F'każ li terapija antivirali għall-epatite B jew Ċ jittiehdu fl-istess waqt, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni tal-prodott rilevanti għal dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied li kienet diġà eżistenti, inkluża l-epatite kronika, jesperjenzaw abnormalitajiet relatati mal-funzjoni tal-fwied b'mod aktar frekwenti waqt it-terapija antiretrovirali kombinata, u għandhom ikunu monitorjati kif titlob il-prattika standard. Jekk ikun hemm evidenza ta' aggravar ta' mard tal-fwied f'dawn il-pazjenti, għandu jiġi kkunsidrat l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament.

Livelli għoljin ta' enzimi transaminases flimkien ma' livelli għoljin jew mhux għoljin ta' bilirubin kienu rrapurtati f'individwi nfettati b'tip wiehed ta' HIV-1. Dawn kienu rrapurtati wkoll f'individwi ttrattati għal profilassi ta' wara l-espożizzjoni kemm jista' jkun kmieni bħal sebat ijiem wara l-bidu tat-trattament b'lopinavir/ritonavir mogħtija flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħra. F'ċertu każijiet, id-disfunzjoni tal-fwied kienet serja.

Testijiet tal-laboratoju xierqa għandhom isiru qabel il-bidu tat-trattament b'lopinavir/ritonavir u monitoraġġ mill-qrib għandu jsir waqt it-trattament.

Indeboliment renali

Peress li t-tnehhija ta' lopinavir u ritonavir mill-kliewi hija negligibbli, židiet fil-koncentrazzjoni fil-plażma m'humiex mistennija f'pazjenti b'indeboliment renali. Minħabba li lopinavir u ritonavir jingħaqdu hafna mal-proteini, aktarx li dawn ma jitnehhewx fil-biċċa l-kbira tagħhom permezz tal-hemodijalizi jew tad-dijalizi peritonejali.

Emofilja

Kien hemm rapporti ta' žieda fit-telf tad-demem, li jinkludi ematomi spontanji fil-ġilda u artroži tad-demem, f'pazjenti b'emofilja tip A u B li ġew ittrattati b'impedituri protejaż. F'xi pazjenti ngħata ukoll il-fattur VIII. F'izjed min-nofs il-kaži rrapurtati, il-trattament b'impedituri protejaż tkomplet, jew reġgħet nbdiet mill-ġdid f'kaži fejn din kienet ġiet imwaqqfa. Ġiet imqanqla relazzjoni każwali, avolja ma ntxtehet l-ebda dawl fuq il-mekkanizmu ta' l-azzjoni. Pazjenti bl-emofilja għandhom jiġu mgħarrfa bil-possibilità ta' žieda fit-telf ta' demem.

Pankreatite

Ġew irrapurtati każijiet ta' pankreatite f'pazjenti li qegħdin jieħdu Kaletra, inklużi dawk li żviluppaw l-ipertrigliceridemija. Bil-biċċa l-kbira ta' dawn il-kaži, il-pazjenti kellhom storja preċedenti ta' pankreatite u/jew terapija meħuda flimkien ma' prodotti mediċinali oħra assoċjati mal-pankreatite. Iz-żieda ċara fit-triglicerida hija fattur ta' riskju għall-iżvilupp tal-pankreatite. Pazjenti bil-marda ta' l-HIV fi stadju avanzat jista' jkollhom riskju ta' žieda fit-trigliceridi u pankreatite.

Il-pankreatite għandha tiġi kkunsidrata jekk sintomi kliniċi (nawseja, rimettar, uġiġ addominali) jew valuri tal-laboratorju mhux normali (bħal žieda fis-serum *lipase* u fil-valuri ta' l-*amylase*) li jissuġġerixxu l-eżistenza tal-pankreatite, isehħu. Pazjenti li jkollhom dawn is-sinjali jew sintomi għandhom ikunu evalwati u t-terapija b'Kaletra għandha tkun sospiża jekk issir dijanjosi tal-pankreatite (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu ta' Rikostituzzjoni Infjammatorja

F'pazjenti infettati bl-HIV, li meta jinbeda t-trattament antiretrovirali kombinat (CART), ikollhom immunità defiċjenti hafna, tista' tirriżulta reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jikkawżawx sintomi jew li huma opportunistiċi residwali, li tikkaġuna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn jiġu osservati matul l-ewwel ftit ġimghat jew xhur minn meta tkun inbdiet it-terapija CART. Eżempji relevati huma retinite kkawżata minn *cytomegalovirus*, infezzjonijiet *generalised* u/jew infezzjonijiet fokali ikkawżati minn *mycobacteria*, u pnemonja kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci*. Is-sintomi ta' infjammazzjoni għandhom jiġu evalwati, u fejn ikun hemm bżonn jinbeda t-trattament.

Disturbi awtoimmunitarji (bħal marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapurtati wkoll li ġraw f'sitwazzjoni ta' rikostituzzjoni immunitarja; madankollu, iż-żmienijiet li ġew irrapurtati li deħru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfeġġu xhur wara li jkun beda it-trattament.

Ostjonekroži

Għalkemm ġew ikkunsidrati diversi fatturi bħala l-kawża (inklużi l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkoħol, immuno-soppressjoni severa, indici tal-massa tal-ġisem aktar għoli), kaži ta' nekrosi ta' l-

għadam ġew irrappurtati l-aktar f'pazjenti li għandhom l-HIV fi stat avanzat u/jew li kellhom esponiment għal tul ta' żmien għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jitolbu parir mediku jekk jesperjenzaw wegħhat fil-ġogi u uġiġħ, ebusija tal-ġogi jew difikultà fil-movimenti.

Titwil ta' l-intervall PR

Ġie ppruvat li f'xi suġġetti adulti li huma f'saħħithom lopinavir/ritonavir jikkawża titwil mhux kbir li ma jurix sintomi ta' l-intervall PR. F'pazjenti li jirċievu lopinavir/ritonavir ġew irrappurtati każi rari ta' imblukkar atrioventrikulari tat-tieni jew tat-tielet grad f'pazjenti b'mard eżistenti fl-istruttura tal-qalb u li kellhom abnormalitajiet eżistenti fis-sistema tat-trasmissjoni ta' l-impulsi fin-nervituri jew f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw mediċini magħrufa li jtawlu l-intervall PR (bħal verapamil jew atazanavir). F'pazjenti bħal dawn, Kaletra għandu jintuża b'kawtela (ara sezzjoni 5.1).

Parametri tal-piż u metabolici

Żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm jista' jseħħ waqt it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment jkunu marbuta ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li din għandha x'taqsam ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demmm, referenza għandha ssir għal linji gwida stabilliti fi trattament tal-HIV. Disturbi tal-lipidi għandhom jiġu kkontrollati b'mod klinikament xieraq.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Kaletra fih lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma impedituri ta' l-iżoforma ta' P450, CYP3A. Kaletra x'aktarx li jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn CYP3A. Dawn iż-żidiet ta' koncentrazzjoni fil-plażma ta' prodotti mediċinali li jittieħdu flimkien ma' Kaletra jistgħu jżidu jew itawlu l-effett terapewtiku u l-effetti avversi tagħhom (ara sezzjoni 4.3 u 4.5).

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 bħal inibituri tal-*protease* jistgħu jżidu l-espożizzjoni ta' bedaquiline li potenzjalment tista' żżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' bedaquiline. Għalhekk, kombinazzjoni ta' bedaquiline ma' lopinavir/ritonavir għandhatigi evitata. Madankollu, jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju, ko-amministrazzjoni ta' bedaquiline ma' lopinavir/ritonavir għandhassir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rrakkomandat (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).

L-ġhoti ta' delamanid flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A (bħal lopinavir/ritonavir) jista' jżid l-espożizzjoni għall-metabolit ta' delamanid, li ġie assoċjat mat-titwil tal-QTc. Għalhekk, jekk l-ġhoti ta' delamanid flimkien ma' lopinavir/ritonavir huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rrakkomandat monitoraġġ ta' ECG frekwenti hafna matul il-perjodu kollu tat-trattament ta' delamanid (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta' delamanid).

Interazzjonijiet fatali tal-mediċina u ta' periklu għall-hajja ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'colchicine u inibituri qawwija ta' CYP3A bħal ritonavir. Amministrazzjoni b'mod konkomitanti flimkien ma' colchicine huwa kontraindikata, f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi u/jew fil-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Il-kombinazzjoni ta' Kaletra ma':

- tadalafil, indikat għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, mhijiex irrakkomandata (ara sezzjoni 4.5);
- riociguat mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5);
- vorapaxar mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5);
- fusidic acid għal infezzjonijiet tal-għadam u l-ġogi mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5);
- salmeterol mhijiex irrakkomandata (ara sezzjoni 4.5);

- rivaroxaban mhux irrakomandat (ara sezzjoni 4.5).

It-tahlit ta' Kaletra u atorvastatin mhux rakkomandat. Jekk jiġi deċiż li l-użu ta' atorvastatin huwa strettament neċessarju, għandha tingħata l-iżgħar doża possibbli ta' atorvastatin taħt osservazzjoni mill-qrib għas-sigurtà tal-pazjent. Għandha tiġi eżerċitata kawtiela u għandhom jiġu kkunsidrati dożi mnaqqsa, jekk Kaletra jkun se jintuża flimkien ma' rosuvastatin. Jekk ikun indikat trattament b'impeditur *HMG-CoA reductase*, pravastatin jew fluvastatin huma rakkomandati (ara sezzjoni 4.5).

Inibituri ta' PDE5

Kawtiela partikolari għandha tintwera meta sildenafil jew tadalafil jiġu preskritti għal trattament ta' disturbi fl-erezzjoni maskili f'pazjenti li qed jirċievu Kaletra. L-għoti ta' Kaletra flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali hu mistenni iżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom b'mod sostanzjali u jista' jwassal għal-żieda fir-reazzjonijiet avversi bħal pressjoni baxxa, sincope, tibdil fil-vista u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' avanafil jew vardenafil flimkien ma' lopinavir/ritonavir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' sildenafil meta preskritti għall-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari flimkien ma' Kaletra huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Għandha tiġi eżerċitata kawtiela partikolari meta Kaletra jkun qiegħed jingħata minn tabib flimkien ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jkawlu l-intervall QT, bħal: chlorpheniramine, quinidine, erythromycin, clarithromycin. Tabilhaqq li Kaletra jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' prodotti mediċinali li jittiehdu miegħu, u dan jista' jirriżulta f'żieda tar-reazzjonijiet avversi kardijaċi assoċjati magħhom. Fl-istudji ta' qabel l-użu kliniku, ġew irrappurtati effetti kardijaċi meta ngħata Kaletra; għalhekk, l-effetti kardijaċi potenzjali ta' Kaletra ma jistgħux jiġu esklużi għalissa (ara sezzjoni 4.8 u 5.3).

L-għoti ta' Kaletra flimkien ma' rifampicin mhuwiex irrakomandat. Rifampicin użat flimkien ma' Kaletra jikkawża tnaqqis kbir fil-konċentrazzjoni ta' lopinavir li sussegwentement jista' inaqqas b'mod sinifikanti l-effett terapewtiku ta' lopinavir. Esponiment adegwat għal lopinavir/ritonavir jista' jintlaħaq meta tiġi użata doża oghla ta' Kaletra, iżda dan huwa assoċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità fil-fwied u gastrointestinali. Għalhekk, dan l-għoti flimkien għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx strettament neċessarju (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta' Kaletra u fluticasone jew glukokortikoidi oħra li huma metabolizzati minn CYP3A4, bħal budesonide u triamcinolone, mhux irrikomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tat-trattament ma jkunx ikbar mir-riskju tal-effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inklużi s-sindromu ta' Cushing u suppressjoni adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Oħrajn

Kaletra mhuwiex trattament għall-infezzjoni ta' l-HIV jew għall-AIDS. Nies li qegħdin jieħdu Kaletra xorta jistgħu jizviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-marda ta' l-HIV u l-AIDS.

Sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Kaletra fih lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma impedituri ta' l-iżoforma ta' P450, CYP3A *in vitro*. It-tehid flimkien ta' Kaletra u prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn CYP3A jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma tal-prodott mediċinali l-ieħor, li tista' żżid jew ittawwal l-effett terapewtiku jew ir-reazzjonijiet avversi tiegħu. F'konċentrazzjoni klinika rilevanti, Kaletra ma jimpedixxi CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 jew CYP1A2 (ara sezzjoni 4.3).

Ġie ppruvat li Kaletra *in vivo*, jinduċi l-metaboliżmu tiegħu nnifsu u jżid il-biotrassformazzjoni ta' xi prodotti mediċinali metabolizzati mill-enzimi taċ-ċitokromju P450 (inklużi CYP2C9 u CYP2C19) u mill-glukoronidazzjoni. Dan jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjoni fil-plażma u tnaqqis potenzjali ta' l-effikaċja tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' Kaletra.

Prodotti mediċinali li huma kontra-indikati speċifikament minħabba l-ammont ta' interazzjonijiet mistennija, u minħabba l-potenzjal tagħhom li jikkawżaw effetti avversi serji, huma mniżżla f' sezzjoni 4.3.

L-istudji kollha li saru fuq l-interazzjoni, sakemm ma jkunx indikat mod ieħor, saru kollha bl-użu tal-kapsuli Kaletra, u dan jagħti, bejn wieħed u ieħor, esponiment ta' lopinavir li hu 20% aktar baxx milli jagħtu l-pilloli ta' 200/50 mg.

Fit-tabella t'hawn taht hawn imniżżla l-interazzjonijiet magħrufa u dawk teoretiċi ta' Kaletra ma' ċerti prodotti mediċinali antiretrovirali u oħrajn li m'humiex antiretrovirali. Din il-lista mhix intenzjonata li tkun lista inklussiva jew komprensiva. Għandhom jiġu kkonsultati l-SmPCs individwali.

Tabella ta' l-interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn Kaletra u prodotti mediċinali li jittieħdu ma' Kaletra huma mniżżla fit-tabella t'hawn taht (iż-żidiet huma indikati bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda tibdil “↔”), darba kuljum bħala “QD”, darbtejn kuljum bħala “BID” u tliet darbtejn kuljum bħala “TID”).

Sakemm ma jkunx indikat mod ieħor, l-istudji mniżżla hawn taht saru bid-dożagġ rakkomandat ta' lopinavir/ritonavir (jiġifieri 400/100 mg darbtejn kuljum).

Mediċina li tinghata ma' Kaletra skond il-klassi terapewtika	L-effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla fil-Medja Ġeometrika(%) f' AUC, C _{max} , C _{min} Mekkaniżmu ta' l-interazzjoni	Rakkomandazzjoni klinika dwar l-ġhoti ta' prodotti mediċinali oħra flimkien ma' Kaletra
Agenti Antiretrovirali		
Inibituri nukleoside/nukleotidereverse transcriptase(NRTIs)		
Stavudine, Lamivudine	Lopinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
Abacavir, Zidovudine	Abacavir, Zidovudine: Jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet minħabba żieda fil-glukoronidazzjoni kkawżata minn lopinavir/ritonavir.	L-importanza klinika tat-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' abacavir u zidovudine mhix magħrufa.
Tenofovir disoproxil fumarate (DF), 300 mg QD (ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża. Konċentrazzjonijiet oġhla ta' tenofovir jistgħu jikkawżaw żieda fl-effetti avversi assoċjati ma' tenofovir, inklużi disturbi fil-kliewi.

<i>Inibituri non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs):</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Id-dożaġġ tal-pilloli Kaletra għandu jiżdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta dawn jingħataw flimkien ma' efavirenz. Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum flimkien ma' efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Relattiv għal 400/100 mg BID meta jingħata waħdu)	
Nevirapine, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Id-dożaġġ tal-pilloli Kaletra għandu jiżdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta dawn jingħataw flimkien ma' nevirapine. Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum flimkien ma' nevirapine.
Etravirine (Lopinavir/ritonavir pillola 400/100mgBID)	Etravirine : AUC:↓35% C _{min} :↓45% C _{max} :↓30% Lopinavir : AUC:↔ C _{min} :↓20% C _{max} :↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100mgBID)	Rilpivirine: AUC:↑52% C _{min} :↑74% C _{max} :↑29% Lopinavir: AUC:↔ C _{min} :↓11% C _{max} :↔ (inibizzjoni tal-enzimiCYP3A)	L-għoti ta' Kaletraflimkien ma' rilpivirinejwassal għal żieda tal-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma, iżda m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
<i>Antagonisti ta' HIV CCR5</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A b' lopinavir/ritonavir.	Id-doża ta' maraviroc għanda tiġi mnaqqsqa għal-150 mg darbtejn kuljum waqt ko-amministrazzjoni b' Kaletra 400/100 mg darbtejn kuljum.
<i>Inibitur tal- Integrase</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

<p><i>L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' inibituri ohra ta' HIV-protease (Pis):</i> Skond il-linji gwida tat-trattament applikabbli bhalissa, b'mod generali, it-terapija doppja b'inibituri tal-<i>protease</i> mhix rakkomandata.</p>		
<p>Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p> <p>jew</p> <p>Fosamprenavir (1400 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)</p>	<p>Fosamprenavir: Tnaqqis sinifikanti fil- koncentrazzjonijiet ta' amprenavir.</p>	<p>Meta mqabbel ma' dozi standard ta' fosamprenavir/ritonavir, l-ghoti ta' dozi miżjuda ta' fosamprenavir (1400 mg BID) flimkien ma' Kaletra (533/133 mg BID) lil pazjenti li digà kienu nghataw inibituri tal-<i>protease</i> wassal ghal incidenza akbar ta' effetti avversi gastro-intestinali u židiet fit-trigliceridi mar-reġimen li nghata miegħu mingħajr ma kien hemm židiet fl-effikaċja virologika. L-ghoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali mhux rakkomandat. Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum flimkien ma' amprenavir.</p>
<p>Indinavir, 600 mg BID</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3.5-darbiet C_{max}: ↓ (relattiv għal indinavir 800 mg TID wahdu) Lopinavir: ↔ (relattiv għal paragon storiku)</p>	<p>F' dak li jirrigwarda l-effikaċja u s-sigurtà, id-doži għal din it-taħlita li sippost għandhom jingħataw għadhom ma ġewx stabbiliti.</p>
<p>Saquinavir 1000 mg BID</p>	<p>Saquinavir: ↔</p>	<p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)</p>	<p>Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{MAX}: ↓ 47%</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali mhux rakkomandat.</p>
<p><i>Aġenti li jnaqqsu l-aċidu</i></p>		
<p>Omeprazole (40 mg QD)</p>	<p>Omeprazole: ↔ Lopinavir: ↔</p>	<p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.</p>
<p>Ranitidine (150 mg doża wahda)</p>	<p>Ranitidine: ↔</p>	<p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.</p>
<p><i>Mediċini li jimblukaw ir-riċettur α1-Adrenoreceptor</i></p>		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Alfuzosin: Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm žieda fil-koncentrazzjoni ta' alfuzosin fil-plażma.</p>	<p>Peress li jista' jkun hemm žieda f'tossicità relatata ma' alfuzosin, inkluz pressjoni baxxa, l-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' alfuzosin hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>

<i>Medicini analgeziċi</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A4, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma. Dan jirriżulta f'riskju akbar ta' zieda fl-effetti sekondarji (dipressjoni respiratorja, effett sedattiv).	Monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti avversi (notevolment dipressjoni respiratorja kif ukoll effett sedattiv) hu rakkomandat meta fentanyl jingħata flimkien ma' Kaletra.
<i>Medicina għal kontra l-angina</i>		
Ranolazine	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' ranolazine huma mistennija li jiżdiedu.	L-ġhoti flimkien ta' Kaletra u ranolazine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Medicini li jaħdmu fuq ir-ritmu tat-tħabbit tal-qalb</i>		
Amiodarone, Dronedarone	Amiodarone, Dronedarone: Koncentrazzjonijiet jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn lopinavir/ritonavir.	L-ġhoti flimkien ta' Kaletra u amiodarone jew dronedarone huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3) minhabba li r-riskju ta' tħabbit irregolari tal-qalb jew reazzjonijiet oħra avversi serji jista' jiżdied.
Digoxin	Digoxin: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi l-glikoproteina-P, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma. Iż-zieda fil-livell ta' digoxin tista' tonqos maż-żmien ma' l-iżvilipp ta' l-induzzjoni ta' P-gp.	Meta Kaletra jingħata flimkien ma' digoxin, għandha tiġi eżerċitata kawtela u fejn possibbli, għandha ssir osservazzjoni tal-medicina terapewtika għall-koncentrazzjonijiet ta' digoxin. Għandha tiġi eżerċitata kawtela kbira meta Kaletra jingħata lil pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu digoxin u dan peress li l-effett kbir ta' impediment ta' ritonavir fuq P-gp huwa mistenni li jżid il-livelli ta' digoxin b'mod sinifikanti. L-introduzzjoni ta' digoxin fuq pazjenti li jkunu diġà qegħdin jiehdu Kaletra x'aktarx li jwassal għal żidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' digoxin li huma inqas minn dawk mistennija.
Bepriidil, Systemic Lidocaine, u Quinidine	Bepriidil, Systemic Lidocaine, Quinidine: Jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjonijiet meta dawn jingħataw flimkien ma' lopinavir/ritonavir.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela, u fejn possibbli għandha ssir osservazzjoni tal-medicina terapewtika għall-koncentrazzjoni.

<i>Antibijotiċi</i>		
Clarithromycin	<p>Clarithromycin: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm żidiet moderati f'AUC ta' clarithromycin.</p>	<p>Fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-kliwi (CrCL <30 ml/min) għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin (ara sezzjoni 4.4). Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta clarithromycin jingħata flimkien ma' Kaletra lil pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-funzjoni tal-fwied jew tal-kliwi.</p>
<i>Aġenti għal kontra l-kanċer u inibituri ta' kinase</i>		
Abemaciclib	<p>Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir.</p>	<p>Il-ko-amministrazzjoni ta' abemaciclib ma' Kaletra għandha tiġi evitata. Jekk din il-ko-amministrazzjoni ma' tistax tiġi evitata, irreferi għall-SmPC ta' abemaciclib għal rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doġa. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' abemaciclib.</p>
Apalutamide	<p>Apalutamide huwa induttur moderat sa qawwi ta' CYP3A4 u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal lopinavir/ritonavir.</p> <p>Il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' apalutamide jistgħu jiżiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Tnaqqis fl-esponiment għal Kaletra jista' jirriżulta f'telf potenzjali ta' rispons viroloġiku. Barra minn hekk, l-għoti flimkien ta' apalutamide u Kaletra jista' jwassal għal avvenimenti avversi serji li jinkludu aċċessjoni minhabba livelli oghla ta' apalutamide. L-użu ta' Kaletra flimkien ma' apalutamide mhux rakkomandat.</p>
Afatinib (Ritonavir 200 mg darbtejn kuljum)	<p>Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑</p> <p>L-ammont taż-żieda jiddependi fuq il-ħin ta' amministrazzjoni ta' ritonavir.</p> <p>Minhabba l-BCRP (proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider/ ABCG2) u inibizzjoni akuta ta' P-gp minn lopinavir/ritonavir</p>	<p>Għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-amministrazzjoni ta' afatinib ma' Kaletra. Irreferi għall-SmPC ta' afatinib għal rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' afatinib.</p>
Ceritinib	<p>Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżiedu minhabba l-CYP3A u inibizzjoni ta' P-gp minn lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-amministrazzjoni ta' ceritinib ma' Kaletra. Irreferi għall-SmPC ta' ceritinib għal rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' ceritinib.</p>

<p>Il-biċċa l-kbira ta' inibituri ta' tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, Vincristine, Vinblastine</p>	<p>Il-biċċa l-kbira ta' inibituri ta' tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjonijiet fis-serum. Dan jirriżulta f'riskju akbar ta' zieda fl-effetti avversi.</p>	<p>It-tolleranza għal dawn l-aġenti għal kontra l-kanċer għandha tiġi osservata b'attenzjoni.</p>
<p>Encorafenib</p>	<p>Il-koncentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.</p>	<p>L-ġhoti ta' encorafenib flimkien ma' Kaletra jista' jżid l-esponiment għal encorafenib li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità, inkluż ir-riskju ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall tal-QT. L-ġhoti flimkien ta' encorafenib u Kaletra għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jiġi kkunsidrat li jegħleb ir-riskju u jehtieg li jintuża Kaletra, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għas-sigurtà.</p>
<p>Fostamatinib</p>	<p>Żieda fl-esponiment għall-metabolit R406 ta' fostamatinib.</p>	<p>L-ġhoti ta' fostamatinib flimkien ma' Kaletra jista' jżid l-esponiment għall-metabolit R406 ta' fostamatinib, li jirriżulta f'avvenimenti avversi relatati mad-doża bħal tossiċità fil-fwied, newtopenja, pressjoni għolja, jew dijarea. Irreferi għall-SmPC ta' fostamatinib għal rakkomandazzjonijiet dwar it-tnaqqis fid-doża jekk isehhu avvenimenti bħal dawn.</p>
<p>Ibrutinib</p>	<p>Il-koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir / ritonavir.</p>	<p>Ko-amministrazzjoni ta' ibrutinib u Kaletra jista' jżid l-espożizzjoni ta' ibrutinib li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità inkluż ir-riskju ta' sindromu tal-lisi tat-tumur. Ko-amministrazzjoni ta' ibrutinib u Kaletra għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jitqies li huwa akbar mir-riskju u Kaletra għandu jintuża, naqqas id-doża ta' ibrutinib għal 140 mg u mmonetra mill-qrib il-pazjent għal tossiċità.</p>

Neratinib	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir.	L-użu fl-istess hin ta' neratinib ma' Kaletra huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja inkluż tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).
Venetoclax	Minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir / ritonavir.	Il-konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, li jirriżulta f'żieda fir-riskju tas-sindromu ta' lisi tat-tumur meta tinbeda d-doża u matul il-fażi ta' żieda fid-doża (ara sezzjoni 4.3 u irreferi għall-SmPC ta' venetoclax). Għal pazjenti li temmew il-fażi ta' żieda fid-doża u qegħdin fuq doża stabbli kuljum ta' venetoclax, naqqas id-doża ta' venetoclax b'mill-inqas 75% meta użata b'inibituri qawwija ta' CYP3A (irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għal struzzjonijiet fuq id-dożagġ). Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal sinjali relatati ma' tossiċitajiet ta' venetoclax.
<i>Mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demm</i>		
Warfarin	Warfarin: Minhabba li lopinavir/ritonavir jinduċi CYP2C9, meta warfarin jingħata flimkien ma' Kaletra, il-konċentrazzjonijiet jistgħu jiġu affetwati.	Huwa rakkomandat li jiġi monitorjat l-INR (international normalised ratio).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg darbtejn kuljum)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Minhabba inibizzjoni ta' CYP3A u ta' P-gp b'lopinavir/ritonavir.	Ko-amministrazzjoni ta' rivaroxaban u Kaletra jista' jżid l-espożizzjoni ta' rivaroxaban li jista' jżid ir-riskju ta' emoraġġja. L-użu ta' rivaroxaban mhux rakkomandat f'pazjenti li qed jirċievu trattament konkomitanti b' Kaletra (ara sezzjoni 4.4).
Dabigatran etexilate, Edoxaban	Dabigatran etexilate, Edoxaban: Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' P-gp minn lopinavir/ritonavir.	Monitoraġġ kliniku u/jew tnaqqis fid-doża tal-mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demm orali diretti (DOAC, <i>direct oral anticoagulants</i>) għandhom jiġu kkunsidrati meta DOAC trasportat minn P-gp imma mhux metabolizzat minn CYP3A4, inklużi dabigatran etexilate u edoxaban, jingħata flimkien ma' Kaletra.

Vorapaxar	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' vorapaxar ma' Kaletra mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferu għall-SmPC ta' vorapaxar).
<i>Medicini għal kontra l-konvulzjoni</i>		
Phenytoin	Phenytoin: Minhabba li lopinavir/ritonavir jinduċi CYP2C9 u CYP2C19, kien hemm tnaqqis moderat fil-konċentrazzjonijiet fissi. Lopinavir: Minhabba li phenytoin jinduċi CYP3A jirriżulta tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta phenytoin jingħata flimkien ma' Kaletra. Il-livelli ta' phenytoin għandhom jiġu monitorjati meta dan jingħata flimkien ma' Kaletra. Meta Kaletra jingħata flimkien ma' phenytoin, jista' jagħti l-każ li tkun trid tiżdied id-doża ta' Kaletra. Fil-prattika klinika, l-aġġustament tad-doża ma ġiex evalwat. Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum flimkien ma' phenytoin.
Carbamazepine u Phenobarbital	Carbamazepine: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum. Lopinavir: Minhabba li carbamazepine u phenobarbital jinduċu CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta carbamazepine jew phenobarbital jingħataw flimkien ma' Kaletra. Il-livelli ta' carbamazepine u phenobarbital għandhom jiġu monitorjati meta dawn jingħataw flimkien ma' Kaletra. Meta Kaletra jingħata flimkien ma' carbamazepine jew Phenobarbital, jista' jagħti l-każ li tkun trid tiżdied id-doża ta' Kaletra. Fil-prattika klinika, l-aġġustament tad-doża ma ġiex evalwat. Kaletra m'għandux jingħata darba kuljum flimkien ma' carbamazepine u phenobarbital.

Lamotrigine u Valproate	<p>Lamotrigine: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Minhabba l-induzzjoni ta' glucuronidation ta' lamotrigine</p> <p>Valproate: ↓</p>	<p>Pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal-tnaqqis fl-effett ta' VPA meta Kaletra u l-aċtu valproic jew valproate jingħataw fl-istess hin.</p> <p><u>F' pazjenti li ser jibdew jew iwaqqfu Kaletra waqt li qed jieħdu doża ta' manteniment ta' lamotrigine:</u> Jista' jkun li d-doża ta' lamotrigine ikolla b'zonn tiġi miżjuda jekk tiżdied il-Kaletra, jew imnaqqsa jekk Kaletra tkun imwaqqfa; għalhekk għandu jiġi mmonitorjat il-lamotrigine fil-plażma, speċjalment qabel u waqt il-ġimgħatejn wara li jinbeda jew jitwaqqaf it-trattament b' Kaletra, sabiex jiġi stabbilit jekk ikunx hemm b'zonn ta' aġġustament tad-doża ta' lamotrigine.</p> <p><u>F' pazjenti li qiegħdin jieħdu Kaletra u li ser jibdew lamotrigine:</u> m'għandux ikun hemm b'zonn aġġustament tad-doża għal kif tiġi skalata d-doża rakkomandata.</p>
<i>Antidipressanti u Mediċini għal kontra l-ansjetà</i>		
<p>Trazodone doża waħda (Ritonavir, 200 mg BID)</p>	<p>Trazodone: AUC: ↑ 2.4-darbiet</p> <p>Wara li ngħataw trazodone u ritonavir flimkien, ġew osservati l-effetti avversi ta' nawsja, sturdament, pressjoni baxxa u sinkope.</p>	<p>Mhux magħruf jekk it-taħlit ta' Kaletra jikkawżax zieda simili meta jkun hemm esponiment għal trazodone. It-taħlit ta' dawn il-mediċini għandu jsir b'kawtela u għandha tiġi kkunsidrata doża iżgħar ta' trazodone.</p>
<i>Mediċini għal kontra l-fungu</i>		
Ketoconazole u Itraconazole	<p>Ketoconazole, Itraconazole: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum.</p>	<p>Doži għolja ta' ketoconazole u itraconazole (> 200 mg/kuljum) m'humiex rakkomandati.</p>
Voriconazole	<p>Voriconazole: Jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet.</p>	<p>L-għoti flimkien ta' voriconazole u doża żgħira ta' ritonavir (100 mg BID) kif fih Kaletra għandu jiġi evitat sakemm ma tkunx saret evalwazzjoni tal-benefiċji/riskji għall-pazjent li tkun tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.</p>

<i>Medicini għal kontra l-gotta</i>		
Colchicine doża waħda (Ritonavir 200 mg darbtejn kuljum)	Colchicine: AUC : ↑ 3 darbiet C _{max} : ↑ 1.8 darbiet Minħabba li ritonavir jimpedixxi P-gp u/jew CYP3A4.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' colchicine f'pazjenti bi b'indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied huwa kontraindikattminħabba zieda potenzjalita' reazzjonijiet serji u / jew periklu għall-hajja bhal tossicità newromuskolari relatata ma' colchicine (inkluż rabdomijolizi),(ara sezzjonijeit 4.3 u 4.4).Tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tat-treatment b'colchicine huwa rakkomandat f'pazjenti b'funzjoni renali jew epatiku normali jekk it-treatment b'Kaletra huwa meħtieġ. Irreferi għall-informazzjoni tal-preskrizzjoni ta' colchicine.
<i>Medicini li jahdmu kontra l-istamina</i>		
Astemizole Terfenadine	Il-koncentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' astemizole u terfenadine huwa kontra-indikat minħabba li jista' jżid ir-riskju ta' aritmiji serji minn dawn l-aġenti (ara sezzjoni 4.3).
<i>Medicini għal kontra il-mikrobi</i>		
Fusidic Acid	Fusidic Acid: Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxu CYP3A, jista' jkun hemm zieda fil-koncentrazzjonijiet.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' fusidic acid huwa kontraindikatt f'indijazzjonijiet dermatologiċi minħabba zieda fl-avvenimenti avversi relatati ma' fusidic acid, speċjalment rabdomijolizi (ara sezzjoni 4.3). Monitoraġġ kliniku mil-viċin għal avvenimenti avversi muskolari huwa rakkomandabbli ħafna meta jintuża għal infezzjoni fl-għadam u ġoġi fejn il-koamministrazzjoni ma tistax tkun evitata (ara sezzjoni 4.4).

<i>Medicini li jahdmu kontra l-mycobacterials</i>		
<p>Bedaquiline (doża waħda)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100mg BID (darbtej kuljum), doži multipli)</p>	<p>Bedaquiline: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>Effett aktar evidenti fuq esponimenti ta' bedaquiline fil- plażma jista' jiġi osservat waqt ko-amministrazzjoni prolongata ma' lopinavir/ritonavir.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP3A4 x'aktarx li tiġri minhabba lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Minhabba r-riskju ta' effetti avversi relatati ma' bedaquiline, il-kombinazzjoni ta' bedaquiline u Kaletra għandhatigi evitata. Jekk il-benefiċċju hu <i>data</i> akbar mir-riskju, l-ko-amministrazzjoni ta' bedaquiline ma' Kaletra għandhassir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l- monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 urreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑22%</p> <p>DM-6705 (delamanid metabolit attiv): AUC: ↑30%</p> <p>Effett aktar qawwi fuq l- esponiment ta' DM 6705 jista' jiġi osservat waqt ko- amministrazzjoni prolongata ma' lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Minhabba r-riskju ta' titwil tal- QTc assoċjati ma' DM 6705, jekk l-ko-amministrazzjoni ta' delamanid ma' lopinavir / ritonavir huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rakkomandat monitoraġġ ta' ECG frekwenti ħafna matul il-perjodu kollu tat- trattament ta' delamanid (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' delamanid).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutin (medicina prinċipali u metabolit attiv 25-O-desacetyl): AUC: ↑ 5.7-darbiet C_{max}: ↑ 3.5-darbiet</p>	<p>Meta jingħata flimkien ma' Kaletra, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hija 150 mg 3 darbiet fil- gimgha fi granet fissi (per eżempju t-Tnejn - l-Erbgħa- l- Gimgha). Izjed monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin inkluż newtopenja u uveite huwa meħtieġ minhabba żieda mistennija fl-espożizzjoni ta' rifabutin. Aktar tnaqqis fid- doża ta' rifabutin għal 150 mg darbtejn fil-gimgha fil-granet fissi huwa rakkomandat f'pazjenti li doża ta' 150 mg 3 darbiet fil- gimgha mhix itollerata. Wiehed għandu jżomm f'moħħu li doża ta' 150 mg darbtejn fil-gimgha tista' ma tippovdix l-aħjar espożizzjoni ta' rifabutin, u għalhekk dan jista' jwassal għal riskju ta' rezistenza ta' rifamycin u falliment tat-trattament. M'hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament fid-doża ta' Kaletra.</p>

Rifampicin	Lopinavir: Minhabba li rifampicin jinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis kbir fil-koncentrazzjonijiet ta' lopinavir.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' rifampicin mhux rakkomandat peress li t-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' lopinavir jista' min-naħa tiegħu jnaqqas b'mod sinifikanti l-effett terapewtiku ta' lopinavir. Agġustamet fid-doża ta' Kaletra 400 mg/400 mg (jiġifieri Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) darbtejn kuljum ikkumpensa għall-effett ta' rifampicin li jinduċi CYP 3A4. Madanakollu, aġġustament bħal dan fid-doża jista' jiġi assoċjat ma' żidiet f' ALT/AST u ma' żieda fid-disturbi gastrointestinali. Għalhekk, l-ghoti flimkien ta' dawn il-medicini għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx strettament neċessarju. Jekk jiġi deċiż li l-ghoti ta' dawn il-medicini flimkien ma jistax jiġi evitat, tista' tingħata doża miżjuda ta' Kaletra ta' 400 mg/400 mg darbtejn kuljum flimkien ma' rifampicin taht osservazzjoni mill-qrib għas-sigurtà u għall-effett terapewtiku. Id-doża ta' Kaletra għandha tiżdied bil-mod il-mod biss wara li jkun beda jingħata rifampicin (ara sezzjoni 4.4).
<i>Medicini għal kontra l-psikosi</i>		
Lurasidone	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' lurasidone huma mistennija li jiżdiedu.	L-ghoti flimkien ma' lurasidone huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Pimozide	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' pimozide mistennija jiżdiedu.	L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' pimozide huwa kontra-indikat minhabba li jista' jżid ir-riskju ta' anormalitajiet ematoloġiċi serji jew effetti avversi serji oħra minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.3)
Quetiapine	Il-koncentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A.	Amministrazzjoni konkomitanti ta' Kaletra ma' quetiapine huwa kontra-indikat għax jista' jżid it-tossicità relatata ma' quetiapine.
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam	Midazolam mittiehed mill-ħalq: AUC: ↑ 13-il darba	Kaletra m'għandux jingħata flimkien ma' midazolam

	Midazolam Parenterali: AUC: ↑ 4-darbiet Minabba li lopinavir/ritonavir jimpeđixxi CYP3A	mittiehed mill-halq (ara sezzjoni 5.3), u għandha tiċi eżerċitata kawtela meta Kaletra jingħata flimkien ma' midazolam parenterali. Jekk Kaletra jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f' post għall-kura intensiva (ICU) jew post simili fejn issir osservazzjoni klinika mill-qrib u fejn ikun hemm tregħija medika adegwata f'każ illi jkun hemm deppressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni twila aktar milli sippost. Għandu jiġu kkunsidrat aġġustament tad-doża ta' midazolam speċjalment jekk tingħata iżjed minn doża waħda ta' midazolam.
<i>Beta₂-adrenoceptor agonist (iħalli effett fit-tul)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpeđixxu CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet.	Il-kombinazzjoni tista' tirriżulta f'żieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari assoċjati ma' salmeterol, inkluż dewmien tal-QT, palpitazzjoni u takikardija tas-sinus. Għalhekk, l-għoti ta' Kaletra flimkien ma' salmeterol mhux irrakomandat (ara sezzjoni 4.4).
<i>Imblukkaturi tal-kanali tal-kalċju</i>		
Felodipine, Nifedipine, u Nicardipine	Felodipine, Nifedipine, Nicardipine: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpeđixxi CYP3A, jista' jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet.	Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' Kaletra, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni klinika ta' l-effetti terapewtiċi u avversi.

<i>Kortikosteroidi</i>		
Dexamethasone	Lopinavir: Minhabba li dexamethasone jinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet.	Meta dawn il-mediċini jinghataw flimkien ma' Kaletra, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni klinika tal-effikaċja antivirali.
Miġbud mill-immifsejn, injettabbli jew applikat fl-immieher fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone	Fluticasone propionate: 50µg applikat fl-immieher erba' darbiet kuljum: Koncentrazzjoni fil-plażma ↑ Livelli ta' cortisol ↓ 86%	Effetti ikbar jistgħu jkunu mistennija meta fluticasone propionate jingibed mill-immifsejn. Ġew irrappurtati effetti sistemici ta' kortikosteroidi li jinkludu s-sindromu ta' Cushing u soppressjoni adrenalni f'pazjenti li jieħdu ritonavir u fluticasone propionate miġbud mill-immifsejn jew applikat fl-immieher; dan jista' jiġri wkoll b'kortikosteroidi oħra metabolizzati mill-proċess ta' P450 3A eż budesonide u triamcinolone. Għalhekk, l-għoti ta' Kaletra flimkien ma' dawn il-glukokortikoidi mhux rakkomandat sakemm il-benefiċju li jista' joħroġ mit-trattament ma jkunx ikbar mir-riskju tal-effetti sistemici tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoid b'osservazzjoni mill-qrib tal-effetti lokali u sistemici jew qlib għal glukokortikoid li mhux substrat għal CYP3A4 (eż beclomethasone). Barra minn hekk, f'każ li jitwaqqfu l-glukokortikoidi, jista' jkun li t-tnaqqis f'it f'it tad-doża jkollu jsir fuq perjodu ta' żmien itwal.
<i>Inibituri ta' Phosphodiesterase (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-il darba Minhabba li lopinavir/ritonavir jinibixxi CYP3A.	L-użu ta' avanafil ma' Kaletra huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-darbiet Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A4.	Għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun: L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' sildenafil huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-ghoti ta' Kaletra flimkien ma' taladafil mhux irrakomandat.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-il darba Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	Għal disfunzjoni erettili: Għandha tiġi eżerċitata kawtela kbira meta sildenafil jew tadalafil jingħata lil pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu Kaletra, u għandu jkun hemm iżjed osservazzjoni għall-effetti avversi li jinkludu pressjoni baxxa, sinkope, tibdil fil-vista u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.4). Meta jingħataw flimkien ma' Kaletra d-doži ta' sildenafil ma jistgħux jaqbżu l-25 mg kull 48 siegħa u d-doži ta' tadalafil ma jistgħux jaqbżu l-10 mg kull 72 siegħa.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-darba Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	L-użu ta' vardenafil flimkien ma' Kaletra huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).
<i>Derivattivi tal-Ergotina</i>		
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	Il-konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' Kaletra u derivattivi tal-ergotina huma kontra-indikati minhabba li jista' jwassal għal tossiċità akuta tal-ergot, inkluż vażospazmu u iskemija (ara sezzjoni 4.3).
<i>Aġenti li jaħdmu fuq il-passaġġ ta' fluwidi fis-sistema gastrointestinali</i>		
Cisapride	Il-konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir/ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' Kaletra u cisapride huwa kontra-indikat minhabba li jista' jżid ir-riskju ta' aritmiji serji minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.3).

<i>Antivirali li jagixxu direttament kontra l-HCV</i>		
<p>Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)</p>	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2.71- darbiet C_{max}: ↑ 1.87- darbiet C₂₄: ↑ 3.58- darbiet</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11.86- il darba C_{max}: ↑ 6.31- darbiet C₂₄: ↑ 20.70- il darba</p> <p>(Taħlita ta' mekkaniżmi inkluż inibizzjoni ta' CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>L-ġhoti flimkien ta' elbasvir/grazoprevir ma' Kaletra huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Glecaprevir/pibrentasvir</p>	<p>Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' P-glycoprotein, BCRP u OATP1B minn lopinavir/ritonavir.</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' Kaletra mhux irrakkomandat minhabba riskju akbar ta' żidiet fil-livelli ta' ALT assoċjati ma' żieda fl-esponiment għal glecaprevir.</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2.17- darbiet C_{max}: ↑ 2.04- darbiet C_{trough}: ↑ 2.36- darbiet</p> <p>(Inibizzjoni tat-trasportaturi/effluss ta' CYP3A)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>L-ġhoti flimkien kontra-indikat.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD mgħotjin ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi dasabuvir jew mingħajrhom. L-effett fuq DAAs u lopinavir kien simili għal dak osservat meta lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID kien amministrat (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6.10- darbiet C_{max}: ↑ 4.76- darbiet C_{trough}: ↑ 12.33- il darba</p> <p>(Inibizzjoni tat-trasportaturi/effluss ta' CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	

Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Konċentrazzjonijiet fis-serum ta' sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir jistgħu jiżdedu minhabba inibizzjoni ta' P-glycoprotein, BCRP u OATP1B/3 minn lopinavir/ritonavir. Madankollu, iż-żieda fl-esponiment għal voxilaprevir biss hija kkunsidrata klinikament rilevanti,	Mhux irrakkomandat li tamministra Kaletra ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Inibituri ta' HCV protease</i>		
Simeprevir 200 mg kuljum (ritonavir 100 mg BID [darbtejn kuljum])	Simeprevir: AUC: ↑7.2 darbiet C _{max} : ↑ 4.7 darbiet C _{min} : ↑ 14.4-il darba	Mhux rakkomandat li Kaletra u simeprevir jiġu amministrati flimkien.
<i>Prodotti magħmulin mill-ħxejjex</i>		
Fexfiex tar-Raba' (St John's wort)(<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Minhabba li l-preparazzjoni tal-ħxejjex tal-fexfiex tar-raba' (St John's Wort) tinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet.	Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom il-fexfiex tar-raba' (St John's wort) m'għandhomx jingħataw flimkien ma' lopinavir u ritonavir. Jekk pazjent ikun diġà qiegħed jiehū l-fexfiex tar-raba' (St John's wort), waqqafu u jekk ikun possibbli iċċekkja l-livelli virali. Jista' jkun hemm żieda fil-livelli ta' lopinavir u ritonavir meta jitwaqqaf il-fexfiex tar-raba' (St John's wort). Jista' jkun hemm bżonn li jsir aġġustament tad-doża ta' Kaletra. L-effett li jinduċi jista' jdum għal mill-inqas ġimagħtejn wara li jkun twaqqaf it-trattament bil-fexfiex tar-raba' (St John's wort) (ara sezzjoni 4.3). Għalhekk, Kaletra jista' jinbeda mingħajr periklu ġimagħtejn wara li jkun twaqqaf il-fexfiex tar-raba' (St. John's wort).
<i>Immuno-suppressanti</i>		
Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), u Tacrolimus	Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), Tacrolimus: Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista' jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet.	Sakemm il-livelli fil-plażma ta' dawn il-prodotti jkunu stabbli, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni terapewtika iktar spiss tal-konċentrazzjoni.

<i>Aġenti li jnaqqsu l-lipidi</i>		
Lovastatin u Simvastatin	Lovastatin, Simvastatin: Żieda kbira fil-konċentrazzjoni fil-plażma minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	Peress li żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' inibituri HMG-CoA <i>reductase</i> jistgħu jikkawżaw mijopatija, inkluż rabdomiolożi, it-taħlit ta' dawn l-aġenti flimkien ma' Kaletra huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).
<i>Aġenti li jimmodifikaw l-lipidi</i>		
Lomitapide	Impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-esponiment ta' lomitapide, b'impedituri b'saħħithom ikabbru l-esponiment għal madwar 27 darba. Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxu CYP3A, il-konċentrazzjonijiet ta' lomitapide huma mistennija li jiżiedu.	L-użu konkomitanti ta' Kaletra ma' lomitapide huwa kontra-indikat (ara l-informazzjoni dwar kif jiġi preskritt lomitapide) (ara sezzjoni 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5.9-darbiet C _{max} : ↑ 4.7-darbiet Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	L-għoti flimkien ta' Kaletra u atorvastatin mhux rakkomandat, Jekk jiġi deċiż li l-użu ta' atorvastatin huwa strettament neċessarju, għandha tingħata l-iżgħar doża possibbli ta' atorvastatin taħt osservazzjoni xierqa għas-sigurtà (ara sezzjoni 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-darbiet C _{max} : ↑ 5-darbiet Filwaqt li huwa ammont żgħir ta' rosuvastatin li jiġi metabolizzat minn CYP3A4, għet osservata żieda fil-konċentrazzjoni tiegħu fil-plażma. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni jista' jkun ikkawżat minn inibizzjoni tal-proteini tat-trasport.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela u għandhom jiġu kkunsidrati dożi mnaqqsa meta Kaletra jingħata flimkien ma' rosuvastatin (ara sezzjoni 4.4).
Fluvastatin jew Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Ma hi mistennija l-ebda interazzjoni li hi klinikament rilevanti. Pravastatin ma jiġix metabolizzat minn CYP450. Fluvastatin jiġi parzjalment metabolizzat minn CYP2C9.	Fluvastatin jew pravastatin huwa rakkomandat f'każi fejn jiġi ordnat trattament b'inibitur HMG-CoA <i>reductase</i> .
<i>Opioids</i>		
Buprenorphine, 16 mg QD	Buprenorphine: ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.
Methadone	Methadone: ↓	Huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' methadone.

<i>Kontraċettivi Orali</i>		
Ethinyl Oestradiol	Ethinyl Oestradiol: ↓	F'każ li Kaletra jingħata flimkien ma' kontraċettivi li fihom ethinyl oestradiol (tkun xi tkun il-formolazzjoni tal-kontraċettiv eż orali jew garża li tipprovdi medicina li tgħaddi minn ġol-ġilda), għandhom jintużaw metodi ta' kontraċezzjoni addizzjonali.
<i>Mediċini użati biex wiehed jieqaf mit-tippij</i>		
Bupropion	Bupropion u l-metabolit attiv tiegħu, hydroxybupropion: AUC u C _{max} ↓ ~50% Dan l-effett jista' jkun ikkawżat mill-induzzjoni tal-metabolizmu ta' bupropion.	Jekk jiġi deċiż li l-għoti ta' Kaletra flimkien ma' bupropion ma jistax jiġi evitat, dan għandu jsir taht osservazzjoni klinika mill-qrib għall-effikaċja ta' bupropion, mingħajr ma jinqabeż id-dożaġġ rakkomandat minkejja l-induzzjoni osservata.
<i>Terapija ta' sostituzzjoni ta' ormon tat-tirojde</i>		
Levothyroxine	Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqeghid fis-suq li jindikaw interazzjoni potenzjali bejn il-prodotti li fihom ritonavir u levothyroxine.	L-ormon li jstimula t-tirojde (TSH) għandu jiġi mmonitorjat f'pazjenti ttrattati b'levothyroxine mill-inqas l-ewwel xahar wara li jibda u / jew itemm it-trattament b'lopinavir / ritonavir.
<i>Aġenti li jfetthu l-vini</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Minhabba li bosentan jinduċi CYP3A, jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lopinavir/ritonavir Bosentan: AUC: ↑ 5 darbiet C _{max} : ↑ 6 darbiet Fil-bidu, bosentan C _{min} : ↑ bejn wieħed u ieħor b'48 darba. Minhabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A.	Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta Kaletra tingħata flimkien ma' bosentan. Meta Kaletra tingħata flimkien ma' bosentan, l-effikaċja tat-terapija tal-HIV għandha tkun immonitorjata u l-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal tossiċità ta' bosentan, speċjalment matul l-ewwel ġimgħa ta' ko-amministrazzjoni.
Riociguat	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni CYP3A u P-gp minn lopinavir/ritonavir.	L-għoti flimkien ta' riociguat ma' Kaletra mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' riociguat).
<i>Prodotti mediċinali oħra</i>		
Skont il-profilu metaboliku magħrufa, m'humiex mistennija interazzjonijiet li huma klinikament sinifikanti bejn Kaletra u dapstone, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin jew fluconazole.		

4.6 Fertilità, tqala u Treddigh

Tqala

Bhala regola ġenerali, meta jiġi deċiż li jintużaw l-aġenti antiretrovirali għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV fin-nisa tqal u konsegwentement għal tnaqqis fir-riskju ta' trasmissjoni ta' HIV mil-omm għat-

tarbija, informazzjoni mill-istudju fuq l-animali kif ukoll l-esperjenza klinika fin-nisa tqal għandhom ikunu kkunsidrati sabiex jikkarakterizzaw is-sigurtà tal-fetu.

Lopinavir/ritonavir ġie evalwat f' iktar minn 3000 nisa waqt it-tqala, li jinkludu aktar minn 1000 li kienu esposti matul l-ewwel tlett xhur tat-tqala.

Fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq permezz tar-Registru tat-tqala antiretrovirali, stabbilit f' Jannar 1989, żieda fir-riskju li jidhru aktar difetti mat-twelid b' Kaletra ma ġewx irrapurtati fost aktar minn 1000 nisa esposti matul l-ewwel tlett xhur. Il-prevalenza tad-difetti mat-twelid wara kull esponiment fl-ewwel tlett xhur għal lopinavir hija komparabbli mal-prevalenza osservata fil-popolazzjoni ġenerali. Ma dehret l-ebda segwenza ta' difetti mat-twelid li jindikaw etjoloġija komuni. Studji fl-animali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Fuq bażi tal-informazzjoni msemmija, huwa improbabbli li jkun hemm riskju ta' malformazzjoni fil-bnedmin. Lopinavir jista' jintuża waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ klinikament.

Treddiġh

Studji fil-firien urew li lopinavir joħroġ mal-halib tas-sider. Mhuwiex magħruf jekk dan il-prodott mediċinali joħroġ mal-halib tas-sider tal-bniedem. Bħala regola ġenerali, huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV m'għandhomx irreddgħu t-trabi tagħhom sabiex jevvitaw it-trażmissjoni ta' l-HIV.

Fertilità

Studji fuq l-animali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità. M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fuq il-bnedmin dwar l-effett ta' lopinavir/ritonavir fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li ġew irrapurtati każi ta' nawseja waqt it-trattament b' Kaletra (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

a. Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' Kaletra ġiet investigata f' aktar minn 2600 pazjent fi studji kliniċi fażi II-IV, li minnhom aktar minn 700 pazjent kienu rċevew doża ta' 800/200 mg (6 kapsoli jew 4 pilloli) darba kuljum. Bħal inibituri oħra ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs), f' xi ftit studji, Kaletra kien użat ikkombinat ma' efavirenz jew nevirapine.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li huma assoċjati mat-terapija b' Kaletra waqt studji kliniċi kienu dijarrea, dardir, rimettar, żieda fit-trigliceridi fid-demm u żieda fil-kolesterol fid-demm. Tista tara dijarrea, dardir u rimettar fil-bidu tat-trattament waqt żieda fit-trigliceridi fid-demm u żieda fil-kolesterol fid-demm jistgħu jidru wara. Avvenimenti avversi kkawżati mit-trattament wasslu għal waqfien qabel il-waqt ta' l-istudju f' fażi II-IV għal 7% tal-individwi.

Huwa importanti li ninutaw li każi ta' pankreatite ġew rappurtati f' pazjenti li qed jieħdu Kaletra, inklużi dawk li żvillupaw ipertrigliceridemija. Izjed u iżjed, każi rari ta' żidiet fl-intervall PR ġew rrapurtati waqt t-terapija b' Kaletra. (ara sezzjoni 4.4).

b. Tabella ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi min studji kliniċi u esperjenza adulti u pedjatriċi warat-tqegħid fis-suq:

L-avvenimenti li jmiss ġew identifikati bħala reazzjonijiet avversi. Il-kategorija tal-frekwenza tinkudi l-avvenimenti kollha li ġew irrapurtati b'intensità moderata għal severa, irrISPETTIVAMENT mill assessjar tal-kazijiet individuali. Ir-reazzjonijiet avversi huma murija bi klassi tas-sistema ta' l-organi. F'kull grupp ta' frekwenza, effetti mhux mixtieqa huma murija f'ordni ta tnaqqis fis-serjeta': komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Effetti mhux mixtieqa fi studji kliniċi u ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti adulti		
Klassi tas-Sistema ta' l-Organu	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni tal- apparat respiratorju ta' fuq
	Komuni	Infezzjoni tal- apparat respiratorju ta' isfel, infezzjonijiet fil-ġilda li jinkludu ċellolite, follikulite u furunklu.
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Anemija, lewkopenija, newtropsenja, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema imunitarja	Komuni	Ipersensittività' li tinkludi urtikarja u angjoedema
	Mhux komuni	Sindromu ta' rikostituzzjoni infjammatorja
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux komuni	Ipogonadiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Disturbi fiz-zokkor fid-demem li jinkludu diabete <i>mellitus</i> , żieda fit-trigliceridi fid-demem u żieda fil-kolesterol fid-demem, nuqqas fil-piż, nuqqas fl-aptit
	Mhux komuni	Żieda fil-piż, żieda fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ansjeta
	Mhux komuni	Ħolm mhux normali, tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Uġigh ta' ras (li tinkludi emikranja), newropatija (li tinkludi newropatija periferali), sturdament, nuqqas ta' rqađ
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari, konvulzjoni, diġeżja, ageżja, roġħda
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	Viżjoni mhux normali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Tisfir tal-widnejn, vertigo
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Aterosklerożi bħal infart mijokardijaku, imblukkar atrioventrikulari, valv <i>tricuspid</i> li ma jaħdimx kif suppost.

Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni gholja
	Mhux komuni	Trombozi fil-vini fil-fond
Disturbi Gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarrea, nawsja
	Komuni	Pankreatite ¹ , rimettar, mard ta' <i>reflux</i> gastro-esofagali, gastroenterite u kolite, uġiegh addominali (fuq u isfel), tinfiħ addominali, ħruq fl-istoku, morliti, gass
	Mhux komuni	Emorraġija gastrointestinali li tinkludi ulċerazzjoni gastrointestinali, duodenite, gastrite u emorraġija min wara, stomatite u ulċerazzjoni fil-ħalq, inkontinenza ta' l-iskart tal-ġisem, konstipazzjoni, nixfa fil-ħalq
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Epatite li tinkludi zieda fl-AST, ALT u GGT
	Mhux komuni	Suffejra, stenozi epatika, epatomegalite, kolangite, iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx li jinkludi raxx makulopapulari, dermatite/raxx li jinkludi ekzema u dermatite ta' seborreja, perspirazzjoni eċċessiva bil-lejl, prurite
	Mhux komuni	Telf tax-xagħar, kapillarite, vaskulite
	Rari	Sindromu ta' Stevens-Johnson, <i>erythema multiforme</i>
Disturbi muskolu-skeltrali u tal- <i>connective tissue</i>	Komuni	Mialġja, uġiegh muskolu-skeltrali li jinkludi artralġja u uġiegh tad-dahar, disturbi fil-muskoli bħal dgħjufija u spażmi
	Mhux komuni	Rabdomijolizi, osteonekrozi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Nuqqas fit-tneħħija tal- <i>Creatinine</i> , infjammazzjoni fil kliewi, demm fl-urina
	Mhux magħrufa	Nefrolitjażi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Disturbi fl-erezzjoni, disturbi fil-menstruazzjoni - amenorrea, menorraġia
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja li tinkludi astenja

¹ ara sezzjoni 4.4: pankreatite u lipidi

c. Deskrizzjoni ta' certu reazzjonijiet avversi

Is-sindromu ta' *Cushing* ġie rrapurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir jew fluconazole propionate amministrati man-nifs jew mill-imnieher; dan jista' jidher ukoll makortikosteroidi oħra li huma metabolizzati bis-sistema ta' P450 3A e.ż. budesonide (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Gew rapurtati zieda fi creatine phosphokinase (CPK), mialġja, mijożite u rament rabdomijolizi, ma inibituri tal-proteaż, speċjalment f'kombinazzjoni ma inibituri ta' *nucleoside reverse transcriptase*.

Parametri tal-metaboliċi

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infettati bl-HIV u li kellhom nuqqas serju ta' immunita meta inbeda trattament b' terapija antiretrovirali kkombinata (CART), jista jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjoni li ma tidhirx jew li hi opportunistika fil-post. Disturbi awtoimmunitarji (bħal marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapurtati wkoll li graw f' sitwazzjoni ta' riattivazzjoni immunitarja; madankollu, iż-żmienijiet li ġew irrapurtati li deheru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfegġu xhur wara li jkun beda it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrapurtati każijiet ta osteonekrozi, speċjalment f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b' mod ġenerali, mard avvanzat tal-HIV jew espożizzjoni fit-tul għal terapija antiretrovirali kkombinata (CART). Il-frekwenza ta' dan mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

d. Popolazzjoni Pedjatrika

Fit-tfal ta' sentejn u ikbar, in-natura tal-profil ta' sigurta' huwa simili għal dak fl-adulti (ara t-tabella f' sezzjoni b).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sal-lum, hemm esperjenza limitata fil-bniedem f'każ ta' doża qawwija u eċċessiva ta' Kaletra.

Is-sinjali kliniċi avversi osservati fil-klieb inkludew tibżiq, rimettar u dijarea/skart tal-ġisem mhux normali. Is-sinjali ta' tossiċità osservati fil-ġrieden, firien jew klieb inkludew tnaqqis fl-attività, atassja, għelubija esagerata, deidratazzjoni u tregħid.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' Kaletra. It-trattament għal doża eċċessiva ta' Kaletra għandha tikkonsisti f' miżuri ġenerali ta' sapport, li jinkludu monitoraġġ ta' sinjali vitali u osservazzjoni ta' l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk ikun indikat, l-eliminazzjoni ta' sustanza attiva mhux assorbita għandha tiġi milhuqa permezz ta' rimettar jew tal-ħasil ta' l-istonku. Tista' tintuża ukoll l-amministrazzjoni ta' faħam attiv biex jgħin fit-tneħħija tas-sustanza attiva li ma tkunx giet assorbita. Minħabba li Kaletra jingħaqad hafna mal-proteini, x'aktarx li d-dijaliżi ma jkunx ta' benefiċċju fit-tneħħija tas-sustanza attiva.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: mediċina antivirali għal użu sistemikumediċina antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: J05AR10

Il-mekkanizmu ta' l-azzjoni

Lopinavir jipprovdi l-attività antivirali ta' Kaletra. Lopinavir huwa impeditur tal-protejaż ta' HIV-1 u HIV-2. L-impediment tal-protejaż ta' l-HIV jfikkil il-qsim tal-poliproteina *gag-pol*, u għalhekk ikun hemm il-produzzjoni ta' virus immatur, mhux infettiv.

Effetti fuq l-elettrokardjogram

L-intervall QTcF għe evalwat fi studju tat-tip *crossover* li sar b'ordni addoċ li kien ikkontrollat mill-plaċebo u attiv (moxifloxacin 400mg darba kuljum) li sar fuq 39 pazjent f'saħħtu, fejn f'Ġurnata 3, għe mkejjejl 10 darbjet fi 12-il siegħa. Id-differenzi medji massimi (95% *upper confidence bound*) fil-QTcF mill-plaċebo kienu ta' 3.6 (6.3) u 13.1 (15.8) fil-każ fejn ingħatat doża ta' 400/100 mg LPV/r darbtejn kuljum u 800/200 mg LPV/r aktar milli jingħata fit-terapija darbtejn kuljum, rispettivament. It-titwil ikkawżat ta' l-intervall QRS minn 6 ms għal 9.5 ms b'doża għolja ta' lopinavir/ritonavir (800/200 mg darbtejn kuljum) jikkontribwixxi għat-titwil fil QT. Iż-żewġ reġimen irriżultaw f'esponimenti f'Ġurnata 3, li kienu ta' bejn wieħed u ieħor 1.5 u 3 darbjet oġhla minn daww osservati meta ngħataw id-doži fissi rakkomandati ta' LPV/r darba kuljum jew darbtejn kuljum. L-ebda suġġett ma għarrab zieda fil-QTcF li hi ≥ 60 ms mil-linja bażi jew intervall QTcF li jeċċedi l-limitu li hu potenzjalment klinikament rilevanti ta' 500 ms.

Titwil mhux kbir ta' l-intervall PR għe nnutat ukoll fl-istess studju f'Ġurnata 3, f'suġġetti li kienu qegħdin jirċievu lopinavir/ritonavir. Fl-intervall ta' 12-il siegħa ta' wara li ngħatat id-doża, it-tibdil medju mil-linja bażi fl-intervall PR varja minn 11.6 ms sa 24.4 ms. L-intervall PR massimu kien ta' 286 msec u ma għe osservat l-ebda imblukkar tal-qalb tat-tieni jew tat-tielet grad (ara sezzjoni 4.4).

Attività antivirali in vitro

L-attività antivirali *in vitro* ta' lopinavir kontra razez ta' l-HIV tal-laboratorju u kliniċi, kienet evalwata f'linji ta' ċelloli limfoblastiċi u limfoċiti tad-demem periferali infettati b'mod akut, rispettivament. Fl-assenza tas-serum uman, l-IC₅₀ medja ta' lopinavir kontra ħames razez differenti tal-laboratorju ta' HIV-1 kienet ta' 19 nM. Fl-assenza u fil-preżenza ta' 50% ta' serum uman, l-IC₅₀ medja ta' lopinavir kontra HIV-1_{IIIIB} f'ċelluli MT4 kienet ta' 17 nM u 102 nM, rispettivament. Fl-assenza ta' serum uman, l-IC₅₀ medja ta' lopinavir kienet ta' 6.5 nM kontra ħafna iżolati kliniċi ta' HIV-1.

Reżistenza

Selezzjoni ta' reżistenza in vitro

L-iżolati ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir, ġew magħżula *in vitro*. HIV-1 għe mgħoddi *in vitro* ma' lopinavir waħdu u ma' lopinavir flimkien ma' ritonavir fi proporzjonijiet ta' konċentrazzjoni, li jirrapprezentaw il-medda tal-proporzjonijiet ta' konċentrazzjoni fil-plażma osservati waqt it-terapija b'Kaletra. Analizi ġenotipiku u fenotipiku ta' virus magħżula f'dawn il-passaġġi jissuġġerixxu li l-preżenza ta' ritonavir, f'dawn il-proporzjonijiet ta' konċentrazzjoni, ma tinfluwenzax bil-kbir is-selezzjoni ta' virus reżistenti għal lopinavir. Fuq kollox, il-karatterizzazzjoni *in vitro* ta' *cross-resistance* fenotipika bejn lopinavir u impedituri protejaż oħrajn tissuġġerixxi li s-suxxettibilità imnaqqsa għal lopinavir ikkorrelatat mill-qrib mas-suxxettibilità imnaqqsa għal ritonavir u indinavir, iżda ma kkorrelatatx mill-qrib mas-suxxettibilità imnaqqsa għal amprenavir, saquinavir, u nelfinavir.

Analizi ta' reżistenza f'pazjenti li qatt ma esponew ruħhom qabel għal ARV

Fi studji kliniċi li kellhom numru limitat ta' iżolati analizzati, is-selezzjoni ta' reżistenza għal lopinavir ma għietx osservata f'pazjenti li ma ħadux t-trattament qabel u li ma kellhomx reżistenza sinjifikanti għal-inibitur tal-protejaż fil-linja bażi. Ara deskrizzjoni aktar iddettaljata tal-istudji kliniċi.

Analizi tar-reżistenza f'pazjenti b'esperjenza ta' PI

Is-selezzjoni tar-reżistenza għal lopinavir f'pazjenti li fuqhom it-terapija b'impeditur protejaż ma ħadmitx fil-passat kienet ikkaratterizzata permezz ta' l-analizi ta' l-iżolati longitudinali minn 19 -il

suġġetti li diġà kellhom esperjenza ta' impeditur protejaż, li saret f'2 studji ta' Fażi II u fi studju wiehed ta' Fażi III, fejn wara l-ewwel rispons għal Kaletra, is-suġġetti esperjenzaw jew soppresjoni viroloġika mhux kompleta, jew il-virus ma baqax soppresat, u li urew żieda fir-reżistenza *in vitro* bejn il-linja bażi u meta l-virus ma baqax soppresat aktar (definita bħala t-faċċar ta' mutazzjonijiet godda jew bidla doppja fis-suxxettibilità fenotipika għal lopinavir). Iż-żieda fir-reżistenza kienet l-aktar komuni f'suġġetti li l-iżolati tal-linja bażi tagħhom kellhom hafna mutazzjonijiet assoċjati ma' impedituri protejaż, imma b'suxxettibilità mnaqqa b' < 40 darba għal liponavir fil-linja bażi. L-aktar li tfaċċaw spiss kienu l-mutazzjonijiet V82A, I54V u M46I. Ġew ukoll osservati mutazzjonijiet L33F, I50V u V32I kkombinati ma' I47V/A. Id-19 -il iżolat urew żieda ta' 4.3 drabi aktar f'IC₅₀ meta mqabbla ma' iżolati tal-linja bażi (minn 6.2 sa 43 darba aktar, imqabbla ma' virus tat-tip mhux kkultivat).

Ġenotipiċi kkorelatati flimkien ta' suxxettibilità fenotipika mnaqqa għal lopinavir fil-virusis magħżula minn impedituri protejaż oħra. Ġiet evalwata l-attività antivirali *in vitro* ta' lopinavir kontra 112 iżolat kliniku mehuda minn pazjenti li ma kinux qegħdin juru rispons għat-terapija b'wiehed jew aktar impeditur protejaż. F'dan il-kwadru, il-mutazzjonijiet fil-protejaż ta' l-HIV li ġejjin, kienu assoċjati ma' tnaqqis fis-suxxettibilità *in vitro* għal lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V u L90M. L-EC₅₀ medjan ta' lopinavir kontra iżolati b'0-3, 4-5, 6-7 u 8-10 mutazzjonijiet fil-pożizzjonijiet ta' l-aċidu amminiku kif indikat hawn fuq, kien 0.8, 2.7 13.5 u 44.0 darba oghla mill-EC₅₀ kontra l-HIV tat-tip mhux ikkultivat, rispettivament. Is-16 -il virus li urew bidla ta' > 20 darba fis-suxxettibilità, kollha kien fihom mutazzjonijiet fil-pożizzjonijiet 10, 54, 63 u 82 u /jew 84. Barraminnekk, dawn kien fihom medjan ta' 3 mutazzjonijiet fil-pożizzjonijiet ta' l-aċidi amminici 20, 24, 46, 53, 71 u 90. Mal-mutazzjonijiet deskritti hawn fuq, kienu ukoll osservati l-mutazzjonijiet V32I u I47A f'iżolati li marru lura b'suxxettibilità mnaqqa għal lopinavir f'pazjenti b'esperjenza ta' impeditur protejaż li kienu qegħdin jirċievu terapija b'Kaletra u mutazzjonijiet I47A u L76V ġew osservati f'iżolati li marru lura b'suxxettibilità mnaqqa għal lopinavir f' pazjenti li kienu jirċievu terapija ta' Kaletra.

Il-konklużjonijiet relatati ma ir-relevanza ta' mutazzjonijiet partikolari jistgħu jinbidlu meta jkun hemm informazzjoni ġdida. U huwa rrakkomandat li tiċċekkja ma sistemi godda ta' interpretazzjoni biex jigi analizzat ir-riżultat tat-test ta' reżistenza.

Attività antivirali ta' Kaletra f'pazjenti li mhux qed ikollhom rispons għat-terapija b'impeditur protejaż
Ir-rilevanza klinika tas-suxxettibilità *in vitro* mnaqqa għal lopinavir ġiet eżaminata billi ġie evalwat ir-rispons viroloġiku għat-terapija b'Kaletra, fir-rigward tal-ġenotip u fenotip virali fil-linja bażi, f'56 pazjent li qabel ma kellhomx rispons għat-terapija b'diversi impedituri protejaż. L-EC₅₀ ta' lopinavir kontra is-56 iżolat virali fil-linja bażi varja bejn 0.6 u 96 darba aktar mill-EC₅₀ kontra l-HIV ta' tip mhux ikkultivat. Wara 48 ġimgħa ta' trattament b'Kaletra, efavirenz u impedituri tan-nukleoside *reverse transcriptase*, il-plażma fl-HIV RNA ≤ 400 kopja/ml kienet osservata fi 93% (25/27), fi 73% (11/15), u f'25% (2/8) ta' pazjenti b'suxxettibilità mnaqqa għal liponavir fil-linja bażi ta' < 10 darbiet, minn 10 sa 40 darba, u > 40 darba, rispettivament. Barraminnekk, rispons viroloġiku ġie osservat f'91% (21/23), f'71% (15/21) u fi 33% (2/6) tal-pazjenti b' 0–5, 6–7, u 8–10 mutazzjonijiet tal-mutazzjonijiet hawn fuq imsemmija fil-protejaż ta' l-HIV assoċjat mas-suxxettibilità *in vitro* imnaqqa għal liponavir. Peress li dawn il-pazjenti ma kinux ġew esponuti qabel għal Kaletra jew għal efavirenz, parti mir-rispons tista' tiġi attribwita lill-attività antivirali ta' efavirenz, speċjalment f'pazjenti li għandhom virus li hu reżistenti hafna għal lopinavir. L-istudju ma kienx fih numru kbir ta' pazjenti li ma kinux qegħdin jirċievu Kaletra.

Cross-resistance

Attività ta' impedituri protejaż oħra kontra iżolati li żviluppaw żieda fir-reżistenza għal lopinavir wara t-trattament b'Kaletra f'pazjenti b'esperjenza ta' impedituri protejaż: Il-preżenza ta' *cross-resistance* għal impedituri protejaż oħra ġiet analizzata fi 18 -il iżolat li marru lura, li kienu urew żvilupp ta' reżistenza għal lopinavir matul 3 mill-istudji ta' Fażi II u studju wiehed mill-istudji ta' Fażi III ta' Kaletra

f'pazjenti b'esperjenza ta' impedituri protejaż. It-tinja medjana ta' I-IC₅₀ ta' lopinavir ta' dawn it-18 -il iżolat fil-linja bażi u li marru lura kienet ta' 6.9 darba u 63 darba aktar rispettivament, meta mqabbla mal-virus tat-tip mhux ikkultivat. Ġeneralment, iżolati li marru lura, jew żammew (jekk kienu *cross-resistant* fil-linja bażi) jew żviluppaw *cross-resistance* sinifikanti għal indinavir, saquinavir u atazanavir. Tnaqqis mhux kbir fl-attività ta' amprenavir gie nnutat b'żieda medjana ta' IC₅₀ minn 3.7 darbiet għal 8 darbiet aktar fl-iżolati tal-linja bażi jew li marru lura, rispettivament. L-iżolati żammew is-suxxetibilità għal tipranavir b'żieda medjana ta' IC₅₀ fl-iżolati tal-linja bażi u f'dawk li marru lura, ta' 1.9 darbiet u 1.8 darbiet aktar, rispettivament, imqabbla ma virus tat-tip mhux ikkultivat. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Aptivus għal aktar informazzjoni dwar l-użu ta' tipranavir, inklużi il-preditturi ġenotipiċi tar-rispons, fit-ttrattament ta' l-infezzjoni ta' l-HIV-1 reżistenti għal lopinavir.

Rizultati kliniċi

L-effetti ta' Kaletra (kkombinata ma aġenti antiretrovirali oħra) fuq markaturi bijoloġiċi (livelli ta' plazma HIV RNA u għadd ta' CD4+ T-cell) ġew investigati fi studji kkontrollat ta' Kaletra li damu 48 għal 360 ġimgħa.

Użu fl-adulti

Pazjenti li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali

Studju M98-863 kien fortuwitu u proċess *double-blind* bi 653 pazjenti ġodda għal trattament antiretrovirali fejn gie investigat Kaletra (400/100 mg darbtejn kuljum) mqabbel ma' nelfinavir (750 mg tlett darbiet kuljum) u stavudine u lamivudine. Il-linja bażi medja tal-għadd ta' CD4+ T-cell kien ta' 259 ċelloli/mm³ (bejn 2 sa 949 cellola log₁₀ kopji/ml) u l-linja bażi medja ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.9 log₁₀ kopji/ml (minn: 2.6 sa 6.8 log₁₀ kopji/ml).

Tabella 1

Rizultati ta' ġimgħa 48: Studju M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 kopji/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kopji/ml*†	67%	52%
Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	207	195

* bl-intenzjoni li tkun trattata l-analiżi fejn pazjenti b'valuri nieqsa huma kkunsidrati fallimenti viroloġiċi

† p<0.001

Mija u tlettax il-pazjent trattati b' nelfinavir u 74 pazjent trattati b' lopinavir/ritonavir kellhom HIV RNA il-fuq min 400 kopja/ml waqt li kienu fuq trattament min ġimgħa 24 sa ġimgħa 96. Min dawn, iżolati minn 96 pazjent trattat b' nelfinavir u 51 pazjent trattat b' lopinavir/ritonavir setgħu ġew studjati wkoll għal testijiet ta' reżistenza. Ir-reżistenza għal nelfinavir, hekk definita bħala l-preżenza ta' mutazzjoni D30N jew L90M tal-proteaż, ġiet osservata f' 41/96 (43%) tal-pazjenti. Ir-reżistenza għal lopinavir, hekk definita bħala l-preżenza ta' mutazzjonijiet tal-proteaż fis-sit primarju jew attiv (ara hawn fuq), ġiet osservata f' 0/51 (0%) tal-pazjenti. Nuqqas ta' reżistenza għal lopinavir ġiet ikkonfermata b' analiżi fenotipika.

Studju M05-730 kien fortuwitu, *open-label* u *multicentre* li jqabbel it-ttrattament b' Kaletra 800/200 mg darba kuljum flimkien ma tenofovir DF u emtricitabine *versus* Kaletra 400/100 mg darbtejn kuljum flimkien ma tenofovir DF u emtricitabine f' 664 pazjent li ma kienux ħadu trattament

antiretrovirali qabel. Meta tqis l-interazzjoni farmakokinetika bejn Kaletra u tenofovir (ara sezzjoni 4.5), ir-rizultati ta' dan l-istudju mhux bil-fors jistgħu jiġu estensi meta dużaġġi oħra principali jiġu użati ma Kaletra. Pazjenti kienu mqasssma b'mod fortuwitu ta' 1:1 sabiex jirċievu Kaletra 800/200 mg darba kuljum (n = 333) jew Kaletra 400/100 mg darbtejn kuljum (n = 331). Aktar stratifikazzjoni f'kull grupp ta' 1:1 (pillola *versus* kapsula ratba). Pazjenti mqasssma b'mod fortuwitu ħadu pilloli jew kapsuli rotob għal 8 ġimgħat, wara dan, il-pazjenti kollha ħadu l-pilloli darba kuljum jew darbtejn kuljum għal kumpliment tal-istudju. Pazjenti ġew mogħtija emtricitabine 200 mg darba kuljum u tenofovir DF 300 mg darba kuljum (ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil). *Non-inferiority* giet definita fi protokol ta' dużaġġ ta' darba kuljum meta mqabbla ma dużaġġ ta' darbtejn kuljum u deħru fil-parti ta' taħt ta' 95% intervall ta' fiduċja għad-differenza fil-proporzjon ta' suggetti li kienu qed jirrispondu għat-trattament (tnaqqas darbtejn kuljum minn darba kuljum) u teskludi -12% f' Ġimgħa 48. L-eta' medja tal-pazjenti kienet ta' 39 sena (tkopri min 19 sa 71); 75% kienu Caucasian, u 78% kienu maskili. Il-lija bażi medja tal-għadd ta' ċelloli CD4+ T-cell kienet ta' 216 ċellola/mm³ (tkopri minn 20 sa 775 ċellola/mm³) u l-linja bażi fil-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 5.0 log₁₀ kopji/ml (tkopri minn 1.7 sa 7.0 log₁₀ kopji/ml).

Tabella 2

Rispons Viroloġiku ta' suggetti studjati f'Ġimgħa 48 u f'Ġimgħa 96						
	Ġimgħa 48			Ġimgħa 96		
	QD	BID	Differenza [95% CI]	QD	BID	Differenza [95% CI]
NC= Falliment	257/333 (77.2%)	251/331 (75.8%)	1.3 % [-5.1, 7.8]	216/333 (64.9%)	229/331 (69.2%)	-4.3% [-11.5, 2.8]
Informazzjoni li ngabret	257/295 (87.1%)	250/280 (89.3%)	-2.2% [-7.4, 3.1]	216/247 (87.4%)	229/248 (92.3%)	-4.9% [-10.2, 0.4]
Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	186	198		238	254	

Matul Ġimgħa 96, ir-rizultati ta' testijiet ta' rezistenza ġenotipika ħarġu minn 25 pazjent mill grupp QD u 26 pazjent mill grupp BID li ma kellhomx rispons viroloġiku komplut. Fil-grupp QD, l-ebda pazjent ma wera rezistenza għal lopinavir, u fil-grupp BID, pazjent 1 li kellu rezistenza sinjifikanti għal inibitur tal-proteaż fuq linja bażi wera rezistenza addizzjonali għal lopinavir f'dan l-istudju.

Respons viroloġiku sostenut għal Kaletra (ikkombinat ma' inibitur nukleòside/nukleotide *reverse transcriptase*) ġie osservat anke fi studju Fażi II żgħir (M97-720) tul 360 ġimgħa ta' trattament. Fl-istudju, mitt pazjent oriġinarjament ġew ittrattati b'Kaletra (inkluż 51 pazjent li kienu qegħdin jirċievu 400/100 mg darbtejn kuljum u 49 pazjent li kienu qegħdin jirċievu jew 200/100 mg darbtejn kuljum jew 400/200 mg darbtejn kuljum). Bejn ġimgħa 48 u ġimgħa 72, il-pazjenti kollha qalbu għal Kaletra *open-label* meta ngħataw id-doża ta' 400/100 mg darbtejn kuljum. Disgħa u tletin pazjent (39%) ma komplewx l-istudju, li jinkudu 16 (16%) waqfiet minħabba avvenimenti avversi, u li waqfa minnhom kienet assoċjata ma mewt. Wiehed u sittin pazjent spicċaw l-istudju kollu (35 pazjent irċewew id-doża rakkomandata ta' 400/100 mg darbtejn kuljum matul l-istudju kollu.

Tabella 3

Riżultati ta' ġimgha 360: Studju M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kopji/ml	61%
HIV RNA < 50 kopji /ml	59%
Żieda medja mill-lija bażi fl-ġhadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	501

Matul 360 ġimgha ta' trattament, analiżi ġenotipika ta' iżolati virali giet konkluża b'success f' 19 minn 28 pazjent li kellhom ikkonfermat HIV RNA l-fuq min 400 kopja/ml, ma wera l-ebda mutazzjoni tal-proteaż fis-sit primarju jew attiv (*amino acids* f'pużizzjonijiet 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 u 90) jew reżistenza fenotipika tal-proteaż.

Pazjenti li kellhom trattament antiretrovirali qabel

M06-802 kien studju *open-label* li sar b'ordni addoċċli qabel is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-attività antivirali ta' dożaġġ ta' darba u darbtejn kuljum ta' pilloli lopinavir/ritonavir f'599 suġġett li kellhom ammonti virali li setgħu jiġu osservati fl-istess waqt li kienu qegħdin jirċievu t-terapija antivirali tagħhom. Il-pazjenti ma kinux taht terapija b' lopinavir/ritonavir fil-passat. Huma ġew imqassma fil-proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew lopinavir/ritonavir 800/200 mg darba kuljum (n = 300) jew lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum (n = 299). Il-pazjenti nġhataw mill-inqas żewġ inibituri *nucleoside/nucleotide reverse transcriptase* magħżula mill-investigatur. Il-popolazzjoni li kienet qiegħda tiegħu sehem fl-istudju kellha esperjenza moderata ta' PI, b'iktar min-nofs il-pazjenti li ma kienu qatt hađu PI qabel u b'madwar 80% tal-pazjenti bi strain virali b'inqas minn 3 mutazzjonijiet assoċjati mal-PI. L-età medja tal-pazjenti li hađu sehem fl-istudju kienet ta' 41 sena (li tvarja minn: 21 sa 73); 51% kienu ta' ġilda bajda u 66% kienu rġiel. Il-medjan tal-linja bażi tal-ġhadd taċ-ċelloli CD4+ T-cell kienet ta' 254 ċelloli/mm³ (li tvarja minn: 4 sa 952 ċelloli/mm³) u l-medjan tal-linja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 4.3 log₁₀ kopji/ml (li tvarja minn: 1.7 sa 6.6 log₁₀ kopji/ml). Madwar 85% tal-pazjenti kellhom ammont virali ta' <100,000 kopji/ml.

Tabella 4

Rispons Viroloġiku ta' suġġetti studjati f'Ġimgha 48 ta' Studju 802			
	QD	BID	Differenza [95% CI]
NC= Falliment	171/300 (57%)	161/299 (53.8%)	3.2% [-4.8%, 11.1%]
Informazzjoni li ngabret	171/225 (76.0%)	161/223 (72.2%)	3.8% [-4.3%, 11.9%]
Żieda medja mill-lija bażi fl-ġhadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	135	122	

Matul Ġimgha 48, ir-riżultati ta' testijiet ta' reżistenza ġenotipika ħarġu minn 75 pazjent mill grupp QD u 75 pazjent mill grupp BID li ma kellhomx rispons viroloġiku komplut. Fil-grupp QD, 6/75 pazjent (8%) wrew mutazzjonijiet primarji ġodda għal inibitur tal-proteaż (codons 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), bħal ma għamlu 12/77 (16%) pazjent fil-grupp BID.

Użu Pedjatriku

M98-940 kien studju *open-label* ta' tahlita likwida orali ta' Kaletra f' 100 novizzi għat-terapija antiretrovirali (44%) u (56%) pazjenti pedjatriki bl-esperjenza ta' dawn it-trattamenti. Il-pazjenti kollha kienu novizzi għal inibituri *non-nucleoside reverse transcriptase*. Pazjenti randomi kienu mogħtija 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir kull m² jew 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir kull m². Pazjenti novizzi ingħataw inibituri *nucleoside reverse transcriptase*. Pazjenti b'esperjenza ingħataw nevirapine u sa żewġ inibituri *nucleoside reverse transcriptase*. Sigurta', effikaċja u l-profilu farmakokinetiċi taż-żewġ dużaġġi kienu analiżati wara 3 ġimgħat terapija f'kull pazjent. Sussegwentement il-pazjenti kollha komplew fuq id-doża 300/75 mg kull m². Pazjenti kellhom età medja ta' 5 snin (minn 6 xhur sa 12-il sena) b'14 li kellhom anqas minn sentejn u 6 pazjenti sena jew anqas. Il-medja linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ T-cell kienet 838 ċelluli/mm³ u l-medja linja bażi plazma HIV-1 RNA kien 4.7 log₁₀ kopji/ml.

Tabella 5

Riżultati ta' ġimgħa 48: Studju M98-940		
	Dawk li ma ħadux medicina antiretrovirali qabel (N=44)	Dawk li ħadu medicina antiretrovirali qabel (N=56)
HIV RNA < 400 kopji/ml	84%	75%
Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta' CD4+T-cell (ċelloli/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 huwa studju *multicentre* prospettiv, *randomised* u *open-label* li evalwa l-profilu farmakokinetiku, l-effikaċja u s-sigurtà ta' dożaġġ ta' darbtejn kuljum *versus* darba kuljum ta' pilloli ta' lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg dożati skont il-piż bħala parti mit-terapija antiretrovirali kombinata (cART) fit-tfal infettati b'HIV-1 li huma soppressi viroloġikament (n = 173). It-tfal kienu eliġibbli meta kellom inqas minn 18-il sena, kienu jiżnu 15-il kilo jew iktar, kienu qed jirċievu cART li kien jinkludi lopinavir/ ritonavir, kellhom anqas minn 50 kopja/ml ta' acidu ribonuklejku (RNA) ta' HIV-1 għal mill-inqas 24 ġimgħa u kienu kapaċi jibbilgħu pilloli. Fl-48 ġimgħa, l-effikaċja u s-sigurtà b' dożaġġ ta' darbtejn kuljum (n = 87) fil-popolazzjoni pedjatrika mogħtija pilloli ta' lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg kienu konsistenti mas-sejbiet dwar l-effikaċja u s-sigurtà preċedenti fl-adulti u ma' studji pedjatriki li jużaw lopinavir/ritonavir darbtejn kuljum. Il-perċentwal ta' pazjentib' rikaduta virali kkonfermat b'anqas minn 50 kopja/ml waqt 48 ġimgħat ta' segwitu kien għola fil-pazjenti pedjatriki li kienu qed jirċievu pilloli ta' lopinavir/ritonavir darba kuljum (88.2 %) milli f'pazjenti li kienu qed jirċievu d-dożaġġ ta' darbtejn kuljum (8% , p = 0.19) , prinċipalment minhabba inqas aderenza fil-grupp ta' darba kuljum. Id-data dwar l-effikaċja li tiffavorixxi *regimen* ta' darbtejn kuljum hija msahħa minn differenzjal fil-parametri farmakokinetiċi li jiffavorixxi b'mod sinifikattiv ir-*regimen* ta' darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' lopinavir mgħoti flimkien ma' ritonavir ġew evalwati f'voluntiera adulti f'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV; ma' ġew innutati l-ebda differenzi sostanzjali bejn iż-żewġ gruppi. Essenzjalment, lopinavir huwa kompletament metabolizzat minn CYP3A. Ritonavir jimpedixxi l-metabolizmu ta' lopinavir, b'konsegwenza li jżid il-livelli fil-plażma ta' lopinavir. Matul l-istudju, l-għoti ta' Kaletra 400/100 mg darbtejn kuljum iħalli, f'pazjenti nfettati bl-HIV, medja fissa tal-konċentrazzjoni fil-plażma ta' liponavir minn 15 sa 20 darba aktar għolja minn dawk ta' ritonavir. Il-

livelli fil-plażma ta' ritonavir huma inqas minn 7% ta' dawk miksuba wara d-doża ta' ritonavir ta' 600 mg darbtejn kuljum. L-EC₅₀ antivirali *in vitro* ta' lopinavir huwa bejn wiehed u iehor 10 darbiet inqas minn dak ta' ritonavir. Għalhekk, l-attività antivirali ta' Kaletra hija dovuta lil lopinavir.

Assorbiment

Dużagġ multiplu b'400/100 mg Kaletra darbtejn kuljum għal ġimghatejn u mingħajr restrizzjoni fuq l-ikel, iproduċa ± SD ta' l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' lopinavir (C_{max}) medja ta' 12.3 ± 5.4 µg/ml, li ntlahqet bejn wiehed u iehor 4 siegħat wara li ġie meħud id-dożaġġ. Il-konċentrazzjoni minimali medja fissa qabel id-doża ta' filgħodu kienet ta' 8.1 ± 5.7 µg/ml. L-AUC ta' lopinavir fuq intervall ta' dożaġġ ta' 12 -il siegħa kellu medja ta' 113.2 ± 60.5 µg•h/ml. Il-bijodisponibilità assoluta ta' lopinavir ko-formulat ma' ritonavir fil-bniedem ma' ġietx stabbilita.

Effetti ta' l-ikel fuq l-assorbiment mill-ħalq

It-teħid ta' doża waħda ta' 400/100 mg tal-pilloli Kaletra f'kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel (ammont għoli ta' xaħam, 872 kcal, 56% mix-xaħam) meta mqabbel ma' stat fejn il-pazjent ikun sajjem, ma kien assoċjat ma' l-ebda tibdil sinifikanti fis-C_{max} u fl-AUC_{inf}. Għalhekk, il-pilloli Kaletra jistgħu jittieħdu kemm ma' l-ikel, kif ukoll waħedhom. Il-pilloli Kaletra urew ukoll inqas varjabilità farmakokinetika taħt kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel, meta mqabbel mal-kapsuli rotob Kaletra.

Distribuzzjoni

Fi stat fess, lopinavir huwa bejn wiehed u iehor 98-99% marbut mal-proteini tas-serum. Lopinavir jingħaqad ma' l-aċidu glikoproteina *alpha-1(AAG)* u ma' l-albumina, imma għandu affinità oghla għall-AAG. Fi stat fess, it-tagħqid ta' lopinavir mal-proteina jibqa' kostanti fuq il-medda ta' konċentrazzjoni osservata wara t-teħid ta' 400/100 mg Kaletra darbtejn kuljum, u dan huwa simili bejn volontiera b'saħħithom u pazjenti li huma pożittivi għall-HIV.

Biotrasformazzjoni

Esperimenti *in vitro* li saru b'mikrosomi umani tal-fwied jindikaw li, primarjament, lopinavir jgħaddi minn metabolizmu ossidattiv. Lopinavir huwa, fil-biċċa l-kbira tiegħu, metabolizzat mis-sistema ċitokroma P450 tal-fwied, kważi esklussivament mill-iżożima CYP3A. Ritonavir huwa impeditur qawwi ta' CYP3A li jimpedixxi l-metabolizmu ta' lopinavir, u għalhekk iżid il-livelli fil-plażma ta' lopinavir. Studji ta' ¹⁴C-lopinavir fil-bniedem urew illi 89% tar-radjoattività fil-plażma wara doża unika ta' 400/100 mg Kaletra kienet dovuta għas-sustanza attiva prinċipali. Mill-inqas 13 -il metabolit ossidattiv ta' lopinavir ġew identifikati fil-bniedem. Il-par epimeriku 4-oxo u 4-hydroxymetabolite huma l-metaboliti prinċipali, b'attività antivirali, imma jikkomprenđu biss ammonti żgħar ħafna mit-total kollu tar-radjoattività fil-plażma. Ġie ppruvat li ritonavir jinduċi l-enzimi metabolici, b'hekk jirriżulta fl-induzzjoni tal-metabolizmu tiegħu stess, u aktarx l-induzzjoni tal-metabolizmu ta' lopinavir. Il-konċentrazzjonijiet ta' lopinavir ta' qabel id-doża jonqsu maż-żmien matul l-għoti ta' dożaġġ multiplu, u jiġu stabbli wara, bejn wiehed u iehor, minn għaxart ijiem sa ġimagħtejn.

Eliminazzjoni

Wara doża ta' 400/100 mg ta' ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, bejn wiehed u iehor 10.4 ± 2.3% u 82.6 ± 2.5% tad-doża meħuda ta' ¹⁴C-lopinavir, tinstab fl-awrina u fl-iskart imneħħi mill-ġisem, rispettivament. Lopinavir mhux mibdul instab fl-ammonti ta', bejn wiehed u iehor, 2.2% u 19.8% tad-doża meħuda, fl-awrina u fl-iskart imneħħi mill-ġisem, rispettivament. Wara dożaġġ multiplu, inqas minn 3% tad-doża ta' lopinavir hija mneħħija bhala mhux mibdula fl-awrina. Il-*half-life* effettiva ta' lopinavir (mill-massimu sal-minimu) matul intervall ta' dożaġġ ta' 12 -il siegħa, kellu medja ta' 5 - 6 siegħat, u t-tneħħija orali evidenti (CL/F) ta' lopinavir hi minn 6 sa 7 l/siegħa.

Dużaġġ ta' darba kuljum: il-farmakokinetika ta' dużaġġ ta' darba kuljum ta' Kaletra ġiet evalwata f'pazjenti infettati bl-HIV li ma ħadux trattament antiretrovirali qabel. Kaletra 800/200 mg ġiet amministrata flimkien ma emtricitabine 200 mg u tenofovir DF 300 mg bhala parti minn dużaġġ ta'

darba kuljum. Dużaġġ multiplu ta' 800/200 mg Kaletra darba kuljum għal ġimghatejn mingħajr restrizzjoni fuq l-ikel (n=16) ipproduċu medja ± SD ta' koncentrazzjoni massima ta' lopinavir fil-plażma (C_{max}) ta' 14.8 ± 3.5 µg/ml, li tigrri bejn wieħed u ieħor 6 sigħat wara l-amministratazzjoni. L-*isteady-state* medju ta' koncentrazzjoni baxxa qabel id-doża ta' fil-ghodu kienet 5.5 ± 5.4 µg/ml. Lopinavir AUC wara dużaġġ ta' 24 siegħa kienet ta medja ta' 206.5 ± 89.7 µg·h/ml.

Meta mqabbel ma dużaġġ BID, dużaġġ ta' darba kuljum ġie assoċjat ma tnaqqis fil-valuri ta' C_{min}/C_{trough} b' approssimament 50%.

Pazjenti Speċjali

Pedjatriċi

Hemm tagħrif farmakokinetiku limitat fi tfal ta' taħt is-sentejn. Il-farmakokinetika tal-pilloli Kaletra 100/25 mg darbtejn kuljum b' dożaġġ skont il-piż mingħajr nevirapine ġiet studjata f' total ta' 53 pazjent pedjatriku. Il-medja ta' Lopinavir ± devjazzjoni standard fl-istat fiss ta' l-AUC, is- C_{max} , u s- C_{12} ta' lopinavir kienu 12.5 ± 37.1 µg·h/ml, 12.4 ± 3.5 µg/ml u 5.71 ± 2.99 µg/ml rispettivament. Id-dożaġġ skont il-piż darbtejn kuljum mingħajr nevirapine pprovdakoncentrazzjoni fil-plażma ta' lopinavir simili għal dik milhuqa f' pazjenti adulti li kienu qegħdin jirċievu dożaġġ ta' 400/100 mg darbtejn kuljum mingħajr nevirapine. .

Sess, Razza u Età

Il-farmakokinetika ta' Kaletra ma' ġietx studjata f-persuni akbar fl-età. F' pazjenti adulti ma' ġew innutati l-ebda differenzi farmakokinetiċi li huma relatati ma' l-età jew mas-sess. Ma' ġewx identifikati differenzi farmakokinetiċi relatati mar-razza.

Tqala u wara t-tqala

Fi studju farmakokinetiku open-label, 12-il mara tqal infettati bl-HIV li kellhom anqas minn 20 ġimgha ta' tqala u li kienu qed jirċievu terapija b' antiretrovirali kkombinat, rċewew lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (żewġ pilloli ta' 200/50 mg) darbtejn kuljum fil-bidu sat-30 ġimgha tat-tqala. Fit-30 ġimgha ta-tqala, d-doża kienet miżjuda għal 500/125 mg (żewġ pilloli ta' 200/50 mg flimkien ma' pillola ta' 100/25 mg) darbtejn kuljum sa' ġimghatejn t-tqala. Il-koncentrazzjonijiet fil-plasma ta' lopinavir kienu mkejla waqt erbgħa perijodi ta' 12-il siegħa waqt it-tieni tlett xhur tat-tqala (20-24 ġimgha tat-tqala), waqt it-tielet tlett xhur tat-tqala qabel ma tiżdied id-doża (30 ġimgha tat-tqala), waqt it-tielet tlett xhur tat-tqala wara li tiżdied id-doża (32 ġimgha tat-tqala), u 8 ġimghat wara t-tqala. Iż-żieda fid-doża ma rriżultatx f' żieda sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' lopinavir fil-plasma.

Fi studju farmakokinetiku *open-label* ieħor, 19-il mara tqal infettati bl-HIV rċewew lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum bħala parti mit-terapija antiretrovirali kkombinata waqt it-tqala minn qabel il-konċepiment. Serje ta' kampjuni tad-demmi kienu miġbura qabel d-doża u f' intervalli waqt it-12-il siegħa fit-tieni tlett xhur tat-tqala u fit-tielet tlett xhur tat-tqala, fit-twelid, u 4-6 ġimghatwara t-tqala (f' nisa li komplew it-trattament wara t-tqala) għal analiżi farmakokinetika tal-koncentrazzjonijiet fil-plasma tal-livelli ta' lopinavir totali u ta' lopinavir mhux magħqud mal-proteini.

Id-*data* farmakokinetika miġbura minn nisa tqal infettati bl-HIV li kienu qed jirċievu pilloli ta' 400/100mg lopinavir/ritonavir darbtejn kuljum hija ppreżentata f' Tabella 6 (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 6

Medja (%CV) fi Stat fiss tal-Parametri Farmokinetiċi ta' Lopinavir f'Nisa Tqal Infettati bl-HIV			
Parametru Farmakokinetiku	It-Tieni Tlett xhur tat-tqala n = 17*	It-Tielet Tlett xhur tat-tqala n = 23	Wara t-tqala n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•siegħa/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 _{predose} µg /mL	4.7 (25.2)	4.3 (39.0)	6.5 (40.4)
* n = 18 għal C _{max}			
** n = 16 għal C _{predose}			

Insuffiċjenza Renali

Il-farmakokinetika ta' Kaletra ma' gietx studjata f'pazjenti li jsofru minn insuffiċjenza renali; madanakollu, peress li t-tneħħija ta' lopinavir mill-kliwi hija negligibbli, tnaqqis fit-total tat-tneħħija mill-ġisem m' hijiex mistennija f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza renali.

Insuffiċjenza tal-fwied

Fi studju ta' dozi multipli b'lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum, il-parametri farmakokinetiċi fissita' lopinavir f'pazjenti infettati bl-HIV li għandhom indeboliment tal-fwied minn hafif sa moderat, ġew imqabbla ma' pazjenti infettati bl-HIV li għandhom funzjoni tal-fwied normali. Ġiet osservata zieda limitata ta' bejn wiehed u ieħor 30% fil-koncentrazzjonijiet totali ta' lopinavir, li mhix mistennija li tkun ta' rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji tossiċi fuq bażi ta' dozi ripetuti fil-gerriema u fil-klieb identifikaw bħala l-organi prinċipali li jġu affetwati mill-medicina, il-fwied, il-kliwi, it-tirojde, il-milsa u ċ-ċelloli l-homor tad-demmi li jiċċirkulaw. Il-bidliet fil-fwied indikaw nefha ċellulari b'degenerazzjoni fokali. Fil-waqt li l-esponiment li jqanqal dawn il-bidliet kien komparabbli ma', jew inqas mill-esponiment kliniku uman, id-dozi fl-annimali kienu iktar minn 6 darbiet aktar mid-doża klinika rakkomandata. Id-degenerazzjoni renali tubulari hafifa kienet ristretta biss għall-ġrieden b'esponimenti ta' mill-inqas darbtejn aktar mill-esponiment irrakkomandat għall-bniedem; il-kilwa ma' kinitx effettwata fil-firien u fil-klieb. Tnaqqis fis-serum thyroxine wassal għal rilaxxament akbar ta' TSH, li rriżulta f'ipertrofija taċ-ċellola follikulari fil-glandola tat-tirojde tal-firien. Dawn il-bidliet kienu mreġġa' lura bit-twaqqif tas-sustanza attiva, u ma kinux preżenti fil-ġrieden u fil-klieb. L-anisoċitozi *Coombs-negative* u l-pojkiloċitozi ġew osservati fil-firien, iżda mhux fil-ġrieden u fil-klieb. Milsa mkabbra bil-histiocytosis ġiet innutata fil-firien iżda mhux fi speci oħra. Il-kolesterol fis-serum żdied fil-gerriema iżda mhux fil-klieb, waqt li t-trigliceridi żdiedu biss fil-ġrieden.

Waqt studji *in vitro* li saru, kanali kardijaċi tal-potassju umani li ġew maħluqa permezz tal-cloning (HERG) kienu inibiti bi 30% fl-ogħla koncentrazzjoni ta' lopinavir/ritonavir ippruvata, li tikkorrispondi ma' esponiment għal lopinavir ta' total ta' 7 darbiet aktar u 15 -il darba aktar mill-ogħla livelli liberi fil-plażma li ġew milhuqa fil-bniedem bid-doża terapewtika massima rakkomandata. B'kuntrast għal dan, koncentrazzjoni simili ta' lopinavir/ritonavir ma' uriet l-ebda dewmien fir-ripolarizzazzjoni fil-fibri kardijaċi *Purkinje* tal-klieb. Koncentrazzjoni iktar baxxa ta' lopinavir/ritonavir ma' ipproduċitx imblokk kurrenti għall-potassju (HERG) li hu sinifikanti. Studji dwar id-distribuzzjoni tat-tessuti li saru fuq il-far, ma' issuggerewx zamma kardijaka sinifikanti tas-sustanza attiva; 72 siegħa AUC fil-qalb kienet bejn wiehed u ieħor 50% tal-plażma AUC imkejla. Għalhekk, huwa raġonevoli li wiehed jistenna li l-livelli kardijaċi ta' lopinavir ma' jkunux sinifikament ogħla mill-livelli fil-plażma.

Fil-klieb, fuq l-elettrokardjogramm ġew osservati mewġ prominenti tat-tip U assoċjati ma' intervall PR imtawwal u mal-bradikardija. Huwa preżunt li dawn l-effetti huma kkawżati minn disturb kkawżat mill-elettrolit.

Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tagħrif ta' qabel l-użu kliniku għada mhix magħrufa, madanakollu, l-effetti kardijaċi li jistgħu jirrizultaw b'dan il-prodott fil-bniedem ma jistgħux jiġu esklużi (ara ukoll sezzjoni 4.4 u 4.8).

Fil-firien, it-tossicità fil-fetu u fl-embriju (telf ta' tqala, tnaqqis fil-vijabilità tal-fetu, tnaqqis fil-piżijiet totali tal-ġisem tal-fetu, frekwenza akbar ta' varjazzjonijiet skeletriċi) u t-tossicità li tiżviluppa wara t-twelid (tnaqqis fis-sopravivenza taż-żgħar) ġew osservati f' dożaġġi li huma tossiċi għall-omm. L-esponiment sitemiku għal lopinavir/ritonavir fid-dożaġġi tossiċi għall-omm u għall-iżvilupp ta' l-embriju kien iktar baxx mill-esponiment terapewtiku ppjanat fil-bniedem.

Studji karċinogeniċi ta' lopinavir/ritonavir fil-ġrieden li saru fuq perijodu twil, żvelaw induzzjoni mhux ġenotossika u mitogenika ta' tumuri fil-fwied, li ġeneralment huma kkunsidrati li għandhom ftit rilevanza għar-riskju għall bniedem.

Studji karċinogeniċi fil-firien ma' żvelaw l-ebda sejbiet tumorigeniċi. F'serje sħiħa ta' analiżi *in vitro* u *in vivo*, inklużi l-analiżi *Ames bacterial reverse mutation*, l-analiżi tal-limfoma fil-ġurdien, it-test tal-mikronukleu fil-ġurdien u l-analiżi tat-telfien tal-kromosomi fil-limfoċiti umani, lopinavir/ritonavir ma' instabx li hu mutageniku jew klastogeniku

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-pillola:

Copovidone
Sorbitan laurate
Colloidal anhydrous silica
Sodium stearyl fumarate

Ir-rita ta' barra:

Polimer ta' l-alkoħol (Polyvinyl alcohol)
Dijossidu tat-titanju
Talkum
Macrogols tat-tip 3350 (glikolu tal-polyethylene 3350)
Ferric oxide aħmar E172

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken *high density* polyethylene (HDPE) magħluqa b'għotjien tal-propilin.
Kull fliexkun fih 60 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema<u għalimmaniġġar iehor>

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/172/006

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 20 Marzu 2001
Data ta' l-aħħar tiġdid: 20 ta' Marzu 2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

Kaletra soluzzjoni orali:

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

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

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita u Kaletra 100 mg/25 mg pilloli miksija b'rita:

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

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita:

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jinghata bi riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju(RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**SOLUZZJONI ORALI – KARTUNA LI FIHA 300 ML (5 FLIEXKEN X 60 ML)
SOLUZZJONI ORALI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml soluzzjoni orali
(lopinavir + ritonavir)
Għall-adulti u tfal li jiżnu akbar minn 15 kg.

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull ml fih: lopinavir 80 mg u ritonavir 20 mg.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih fost oħrajn: alkoħol, high fructose corn syrup, propylene glycol, glycerol, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, potassju (bħala axesulfame potassium).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

300 ml (5 fliexken X 60 ml) ta' soluzzjoni orali bi hames 5ml siringi għad-dożaġġ orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq
Għal volumi akbar minn 2 ml.
Uża s-siringa tad-dożaġġ orali ta' 5 ml biex tipprepara doża.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQXMIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/172/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Soluzzjoni orali– Kartuna li fih 120 ml (żewġ flieken x 60ml) soluzzjoni orali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml soluzzjoni orali
(lopinavir + ritonavir)
Għat-tfal b'età ta' 2 gimgħat jew ikbar u li jiżnu sa 15 kg

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull ml fih: lopinavir 80 mg u ritonavir 20 mg.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih fost oħrajn: alkohol, high fructose corn syrup, propylene glycol, glycerol, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, potassju (bħala acesulfame potassium).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 ml (2 flieken x 60ml) soluzzjoni orali bi żewġ 2 ml siringi għad-dożaġġ orali.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq
Għal volumi sa 2 ml
Uża s-siringa tad-dożaġġ orali ta' 2 ml biex tipprepara doża.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQXMIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/172/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
SOLUZZJONI ORALI - TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml soluzzjoni orali
(lopinavir + ritonavir)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull ml fih: lopinavir 80 mg u ritonavir 20 mg.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih fost oħrajn: alkohol (42% v/v ara l-fuljett), high fructose corn syrup, propylene glycol, glycerol, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, potassju (bħala axesulfame potassium)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 ml soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Jittiehed mill-ħalq
Importanti li tifthu
Kun żgur li għandek is-siringa korretta għad-doża.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRXU MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg

Hażna waqt l-użu: Jekk miżmum barra mill-frigg, Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C u armi l-kontenut mhux użat wara 42 ġurnata (6 ġimġat). Huwa rrikmandat li tikteb id-data tat-tneħħija mill-frigg fuq il-pakkett ta' barra.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie (logo)

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PILLOLI 200 MG/50 MG – PAKKETT TA' FLIXKUN WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita
lopinavir/ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha: lopinavir 200 mg u ritonavir 50 mg (qanqielfarmakokinetiku).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRXU MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirxu ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/172/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Pilloli Kaletra 200 mg/50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**PILLOLI 200 MG/50 MG – KARTUNA TA' PAKKETT LI FIH 260 (3 FLIEXKEN TA' 120)
PILLOLI MIKSIIJA B'RITA – INKLUŻA IL-KAXXA BLU**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rta
lopinavir/ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rta fiha 200 mg lopinavir flimkien ma' 50 mg ritonavir bhala qanqiel farmakokinetiku.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett li fih aktar minn flixkun wiehed:360 pillola miksija b'rta (3 fliexken ta' 120).
Pakkett li jservi ghal 3 xhur

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-halq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRXU MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirxu ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT -TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/172/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
PILLOLI 200 MG/50 MG - TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita
lopinavir/ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha: lopinavir 200 mg u ritonavir 50 mg (qanqielfarmakokinetiku).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRXU MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirxu ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' 120 PILLOLA LI JKUN FIH IŻJED MINN PAKKETT WIEHED (3 FOLJI TA' 40 PILLOLA MIKSIJA B'RITA)- INKLUŻA L-KAXXA L-BLU. KARTUNALI FIHA 120 PILLOLA MIKSIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita
lopinavir/ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha: lopinavir 200 mg u ritonavir 50 mg (qanqielfarmakokinetiku).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett li fih aktar minn pakkett wiehed: 120 (3 pakketti ta' 40)pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Jittiehed mill-ħalq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRXU MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirxu ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/172/005 – pakkett li fih aktar minn pakkett wiehed: 120 (3 pakketti ta' 40) pillola miksija b'rita
EU/1/01/172/008 – kartuna ta' 120 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Pilloli Kaletra 200 mg/50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

**KARTUNA TA' GEWWA TAL-PAKKETT TA' ĠEWWA TAL-PAKKETT TA' 120
PILLOLA (3 PAKKETTI TA' 40) 200 MG/50 MG PILLOLA MIKSIJA B'RITA – MINGHAJR
IL-KAXXA BLU**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita
lopinavir/ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha: lopinavir 200 mg u ritonavir 50 mg (qanqielfarmakokinetiku).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

40 pillola miksija b'rita. Pakkett li jkun fih iżjed minn pakkett wiehed, ma jistax jinbigħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittieħed mill-ħalq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRXU MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirxu ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/172/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Pilloli Kaletra 200 mg/50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI

**PILLOLI 200 MG/50 MG- FOLJA BI 8 PILLOLI MIKSIJA B'RITA JEW FOLJI TA 12-IL
PILLOLA MIKSIJA B'RITA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita
lopinavir/ritonavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie (bhala logow)

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PILLOLI 100 MG/25 MG – PAKKETT TA' FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra 100 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
lopinavir/ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lopinavir imħallat ma' 25 mg ritonavir biex iżid il-farmakokinetika.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRXU MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/172/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Pilloli Kaletra 100 mg/25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
PILLOLI 100 MG/25 MG – TEST TAT-TABELLA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaletra 100 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
lopinavir/ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lopinavir imħallat ma' 25 mg ritonavir biex iżid il-farmakokinetika.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRXU MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/172/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml soluzzjoni orali (lopinavir + ritonavir)

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicinaperess li fih informazzjoni importanti għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarjukellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Kaletra u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabelinti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Kaletra
3. Kif għandek tiehu Kaletra
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Kaletra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Kaletra u għalxiex jintuza

- It-tabib tiegħek tak Kaletra biex jgħinek biex l-infezzjoni tiegħek ta' l-*immunodeficiency* virus (HIV) tiġi kontrollata. Kaletra jagħmel dan billi jnaqqas ir-ritmu li bih tinfirex l-infezzjoni f'gismek.
- Kaletra mhuwiex trattament għall-infezzjoni tal-HIV jew tal-AIDS.
- Kaletra jintuza minn tfal b'età ta' 14-il gurnata u ikbar, minn adoloxxenti u minn adulti li huma infettati bl-HIV, il-virus li jikkawza l-AIDS. Kaletra fih is-sustanzi attivi lopinavir u ritonavir. Kaletra huwa medicina antiretrovirali. Dan jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejġu inibituri protejaż.
- Kaletra jingħata mit-tabib biex jintuza flimkien ma' medicini antivirali oħra. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek u jiddeciedi dwar liema medicini huma l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabelinti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Kaletra

Tiehux Kaletra:

- jekk int allergiku/a għal lopinavir, ritonavir jew sustanzi oħra ta' Kaletra (ara sezzjoni 6).
- jekk int għandek problemi serji hafna tal-fwied.

Tiehux Kaletra ma' xi wahda mill-medicini li ġejjin:

- astemizole jew terfenadine (kommunement użati biex jittrattaw sintomi t'allergija – dawn il-medicini jistgħu ikunu disponibbli mingħajr ricetta);
- midazolam orali (mittiehed mill-ħalq), triazolam (użati għas-soljiev ta' anzjetà u/jew problemi ta' l-irqad);
- pimozide (użati biex jittrattaw skizofrenija);
- quetiapine (użat biex jittratta skizofrenja, disturb bipolar u disturb dipressiv maġġuri);
- lurasidone (użat biex jittratta dipressjoni);
- ranolazine (użat biex jittratta uġigh fis-sider kroniku [angina]);

- cisapride (użati għas-soljiev ta' ċerti problemi ta' l-istonku);
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine (użati biex jittrattaw l-uġiħ ta' ras);
- amiodarone, dronedarone (użat biex jittratta taħbita mhux normali tal-qalb);
- lovastatin, simvastatin (użati biex inaqqsu l-kolesterol fid-demmm);
- lomitapide (użat biex inaqqas il-kolesterol fid-demmm);
- alfuzosin (użat fl-irġiel biex jittratta sintomi ta' prostata li kibret (benign prostatic hyperplasia (BPH));
- fusidic acid (użat biex jittratta infezzjonijiet fil-ġilda, bħal impetigo u dermatite infettiva, li huma kkawzati minn batterji *Staphylococcus*). Fusidic acid użat biex jittratta infezzjonijiet fit-tul fl-ġhadam u fil-ġogi jista' jittieħed taħt osservazzjoni ta' tabib (ara sezzjoni **Mediċini oħra u Kaletra**);
- colchicine (jintuża għal trattamenttal-gotta) jekk għandek problemital-kliwi u/jew tal-fwied (ara t-taqsimu dwar **Mediċini oħra u Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (użati biex jittrattaw il-virus kroniku tal-epatite Ċ [HCV]);
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir (użati biex jittrattaw il-virus tal-epatite Ċ kronika [HCV]);
- Neratinib (użat biex jittratta kancer tas-sider);
- avanafil jew vardenafil (użat biex jittratta disfunzjoni erettili);
- sildenafil użat għat-trattament ta' ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun). Sildenafil użat f'pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili u taħt osservazzjoni ta' tabib (ara s-sezzjoni ta' **Mediċini oħra u Kaletra**);
- prodotti li fihom il-fexfiex tar-raba' (*St John's Wort*) (*Hypericum perforatum*).

Għal taġrif dwar ċerti mediċini oħra li jeħtiegu attenzjoni speċjali qabel tibda toħodhom, **aqra l-lista ta' mediċini li ssib iktar 'l isfel taħt 'Mediċini oħra u Kaletra'.**

Jekk f'dan il-waqt qed tiehu kwalinkwe minn dawn il-mediċini, saqsi lit-tabib tiegħek jagħmillek it-tibdil meħtieġ jew fit-trattament għall-kundizzjoni(jiet) tiegħek jew fit-trattament antiretrovirali li qed tiehu.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Kaletra.

Informazzjoni Importanti

- Persuni li jkunu qegħdin jiehdu Kaletra xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-marda ta' l-HIV u ta' l-AIDS. Għalhekk, huwa importanti li int tibqa' taħt l-osservazzjoni tat-tabib tiegħek waqt li tkun qiegħed tiehu Kaletra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandek/kellek

- **Emofilja** tip A u B, peress li Kaletra jista' iżid ir-riskju ta-telf ta' demm.
- **Dijabete**, peress li kien hemm rapporti ta' zieda fiz-zokkor fid-demmm f'pazjenti li jirċievu Kaletra.
- Storja ta' **problemi tal-fwied**, peress li pazjenti bi storja ta' mard tal-fwied, inkluża l-epatite kronika tat-tip B u Ċ huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji ħafna u li jistgħu jkunu fatali.

Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tesperjenza

- Nawseja, rimettar, uġiġh addominali, diffikultà biex tieħu n-nifs u dgħjufija severa fil-muskoli fir-riglejn u fid-dirghajn għax dawn is-sintomi jistgħu jindikaw zieda fil-livelli ta' l-aċidu laktiku.
- Għatx, tagħmel l-awrina aktar frekwenti, vista mhux ċara jew tnaqqis fil-piż, għax dan jista' jindika zieda fil-livelli taz-zokkor fid-demmm.
- Nawseja, rimettar, uġiġh addominali għax zidiet kbar fit-trigliceridi (xaħmijiet fid-demmm) ġew ikkunsidrati bħala fattur ta' riskju għall-pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa) u dawn is-sintomi jistgħu jissuġġerixxu din il-kondizzjoni.
- F'xi pazjenti li għandhom infezzjoni tal-HIV fi stadju avanzat u bi storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi, jistgħu jfeġġu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li dawn il-pazjenti kellhom fil-passat, kif jinbeda t-trattament għal kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma riżultat ta' titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jgħin lill-ġisem biex jġiġieled kontra infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti u li ma kellhomx sintomi ovvji. Barra min infezzjonijiet opportunistiċi, jista' ikun hemm disturbi awtoimmunitarji (kundizzjoni li sseħħ meta is-sistema immunitarja tattakka tessuti b'saħħithom tal-ġisem) wara li tbda tieħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tieghek. Disturbi awtoimmunitarji jistgħu jfeġġu xhur wara li jkun inbeda it-trattament. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal djufija fil-muskoli, djufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn imbgħad timxi għal parti centrali tal-ġisem, palpitazzjonijiet, rġhoda jew iperattivita', jekk jogħġbok informa minnufih lit-tabib tieghek sabiex tfittex trattament meħtieġ.
- **Ebusija fil-ġogi, wegħhat u uġiġh** (speċjalment tal-ġenbejn, ta' l-irkoppa u ta' l-ispallejn) u diffikultà biex wiehed jiċċaqlaq, peress li xi pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu dawn il-mediċini jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam li tissejjaħ nekrosi ta' l-għadam (mewt tat-tessut ta' l-għadam ikkaġunat permezz tan-nuqqas ta' supplixximent tad-demmm fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkoħol, l-immunosoppressjoni severa (tnaqqis fl-attività tas-sistema immunitarja), indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-hafna fatturi li jżidu r-riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda.
- **Uġiġh fil-muskoli**, sensittività jew dgħjufija, partikolarment meta jkunu qegħdin jittieħdu dawn il-mediċini. F'każi rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji.
- Sintomi ta' sturdament, thoss rasek hafifa, iħossok hażin jew sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb mhux normali. Kaletra jista' jikkawża tibdil fir-rittmu tat-taħbit u l-attività elettriċa ta' qalbek. Dan it-tibdil jista' jidher fuq ECG (elettrokardjogramm).

Mediċini oħra u Kaletra

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

- anti-bijotiċi (eż. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
- mediċini għal kontra l-kanċer (eż. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, il-biċċa l-kbira ta' inibituri ta' tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine);
- mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demmm (eż. dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar u warfarin);
- anti-dipressanti (eż. trazodone, bupropion);
- mediċini għal kontra l-epilessija (eż. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine u valproate);
- mediċini għal kontra l-fungu (eż. ketoconazole, itraconazole, voriconazole);
- mediċini għal kontra l-gotta (eż. colchicine) M'għandekx tieħu Kaletra ma' colchicine jekk għandek problemi tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara wkoll fuq '**Tiħux Kaletra**');
- mediċina ta' kontra t-tuberkolosi (bedaquiline, delamanid);

- medicina antivirali użata biex titrattainfezzjoni kronika mill-virus tal-epatite C (HCV) fl-adulti (eż. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- mediċini għad-disfunzjoni erettili (eż. sildenafil and tadalafil);
- fusidic acid użat biex jittratta infezzjonijiet fit-tul fl-għadam u fil-gogi (eż. osteomyelitis);
- mediċini tal-qalb, li jinkludu:
 - digoxin;
 - mediċini li huma antagonisti tal-kanali tal-kalċju (eż. felodipine, nifedipine, nicardipine);
 - mediċini użati biex jirregolarizzaw ir-ritmu tal-qalb (eż. bepridil, systemic lidocaine, quinidine);
- antagonist tal-HIV CCR5 (eż. maraviroc);
- inibitur tal-HIV-1 integrase (eż. raltegravir);
- mediċini użati għat-trattament ta' għadd baxx ta' plejlits fid-demm (eż. fostamatinib);
- levothyroxine (jintuża biex jittratta problemi tat-tirojde);
- mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm (eż. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin jew simvastatin);
- mediċini użati biex jittrattaw l-ażżma u problem oħra relatati mal-pulmun bħal mard kroniku li jagħlaq il pulmun (COPD) (eż. salmeterol);
- mediċini użati biex jittrattaw ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun). (eż. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- mediċini li jaffettwaw is-sistema immunitarja (eż. cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
- mediċini użati biex itaffu l-uġiġh (eż. fentanyl);
- mediċini użati biex wiehed iwaqqaf it-tipjip (eż. bupropion);
- mediċini bħall-morfina (eż. methadone);
- kontraċettivi li jittieħdu mill-ħalq jew l-użu ta' kontraċettiv f'forma ta' garża li terhi l-medicina biex tiġi evitata t-tqala (ara s-sezzjoni bl-isem **Kontraċettivi** imniżżla hawn taht);
- inibituri tal-*'protease'* (eż., fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedattivi (eż. midazolam mgħoti b'injezzjoni);
- steroidi (eż. budesonide, dexamethasone, fluticasone propionate, ethinyl oestradiol, triamcinolone);
- Mediċini li jikkawżaw reazzjoni ma' l-alkoħol (eż. disulfiram)

Għal tagħrif fuq mediċini li m'għandekx tiegħu ma' Kaletra, **aqra l-lista tal-mediċini iktar 'il fuq taht 'Tiegħu Kaletra ma' xi waħda mill-mediċini li ġejjin'.**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qiegħed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Mediċini għad-disfunzjoni erettili (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Tiegħu Kaletra** jekk bħalissa qiegħed tiegħu avanafil jew vardenafil.
- M'għandekx tiegħu Kaletra ma' sildenafil użat għat-trattament ta' ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun) (ara s-sezzjoni hawn fuq ta' **Tiegħu Kaletra**)
- Jekk inti tiegħu sildenafil jew tadalafil u Kaletra flimkien, int tista' tkun qiegħed f'riskju ta' effetti sekondarji bħal pressjoni baxxa, tintilef minn sensik, tibdil viżwali u erezzjoni tal-pene li ddum aktar minn 4 siegħat. Jekk erezzjoni tal-pene ddum aktar minn 4 siegħat, għandek tfittex l-għajnuna medika **immedjatament** biex tevita dannu permanenti fil-pene. It-tabib tiegħek jista' jispjegalek dawn is-sintomi.

Kontraċettivi

- Jekk int bħalissa qiegħda tuża kontraċettiv li jittieħed mill-ħalq jew jekk qiegħda tuża kontraċettiv f'forma ta' garża li terhi l-medicina biex tevita t-tqala, għandek tibda tuża kontraċettiv

addizzjonali jew tip differenti ta' kontraċettiv (eż. kondom) għax Kaletra jista' jnaqqas l-effettività tal-kontraċettivi li jittiehdu mill-halq jew dawk f'forma ta' garża li terfi l-medicina.

Tqala u Treddigh

- Għarraf lit-tabib tiegħek **immedjament** jekk inti qed tippjana li jkollok tarbija, jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.
- Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih
- Jekk inti tqila jew qed tredda, kellem lit-tabib jew spiżjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina peress li fih propylene glycol u l-alkoħol.
- Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom minhabba l-possibilità li t-tarbija tiġi nfettata bl-HIV mill-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kaletra ma ġiex ittestjat speċifikament għall-effetti possibbli tiegħu fuq il-ħila li ssuq karozza jew li thaddem magni. Issuqx jew thaddimx magni jekk inti tesperjenza xi effetti sekondarji (eż. nawseja) li jaffettwaw l-ħila tiegħek li tagħmel dan mingħajr periklu. Minflok, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Kaletra fih 42% v/v alkoħol. L-ammont ta' alkoħol f'din il-medicina jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni u jistgħu jaffettwaw il-ġudizzju u reazzjoni tiegħek.

Informazzjoni importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Kaletra

Kaletra fih 42% v/v alkoħol u 15% propylene glycol w/v. Kull ml ta' Kaletra soluzzjoni orali fiha 356.3 mg ta' alkoħol u 152.7 mg ta' propylene glycol. Alkoħol u propylene glycol jistgħu jikkawżaw ħsara lil dawk il-persuni li jbatu b'mard tal-fwied, mard tal-kliwi, alkoholiżmu, epilessija, ħsara jew mard fil-moħħ, kif ukoll lil nisa tqal u lit-tfal. Dawn jistgħu jbiddu jew iżidu l-effett ta' medicini oħra.

Fid-doża(i) rrakkomandata għall-adulti ta' din il-medicina, il-koncentrazzjoni stmata ta' alkoħol fid-demm fil-ġisem tiegħek huwa dwar 0.002-0.01 g/dL. Dan huwa simili għal adult li jixrob 4-22 ml ta' birra jew 1-4 ml ta' inbid.

Medicini oħra jistgħu jkun fihom ukoll l-alkoħol u l-alkoħol jista' jiġi kkunsmat fl-ikel u x-xorb. L-effetti kombinati jistgħu jwasslu għal zieda fil-livelli tal-alkoħol fid-demm u jzidu l-effetti sekondarji tal-alkoħol.

Dan il-prodott medicinali fih sa 0.8 g fruktows kull doża meta jittiehed skond id-dożaġġ irrakkomandat. M'huwiex tajjeb għal dawk li jbatu minn intolleranza għall-fruktows li hi ereditarja. Minhabba l-possibilità li jista' jkun li pazjent ikun jbati minn intolleranza għall-fruktows mingħajr ma jkun jaf, dan il-prodott medicinali għandu jingħata biss lil trabi u tfal żgħar wara li tkun saret konsultazzjoni mat-tabib.

Kaletra fih glycerol li jikkawża ħsara jekk jittiehed f'doża għoljin. Jista' jikkawża ugigh ta' ras u taqlib fl-istonku u dijarea.

Kaletra fih polyoxyl 40 hydrogenated castor oil. Meta jittiehed f'doži għoljin, dan jista' jikkawża nawseja, vumtar, kolika, purgar sever. Dan m'għandux jingħata meta jkun hemm sadd fl-intestini.

Kaletra fih il-potassju bħala acesulfame potassium, li jista' jikkawża ħsara f'persuni li jkunu qegħdin fuq dieta li fiha ammont baxx ta' potassju. Livell għoli ta' potassju fid-demm jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

Kaletra fih is-sodju bhala saccharin sodium, sodium chloride and sodium citrate, li jista' jikkawza hsara f'persuni li qeghdin fuq dieta li fiha ammont baxx ta' sodju.

Kaletra fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 1 ml, jigifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Kaletra

Kaletra huwa rakkomandat għall-użu minn adulti u tfal ta' 14-il gurnata u ikbar jew akbar li huma nfettati bl-HIV.
Oqgħod attent meta tkun qiegħed tagħti d-dożagġ lit-tfal. F'każ ta' tfal li jiżnu inqas minn 40 kg, id-dożagġ għandu jkun ta' inqas minn 5 ml darbtejn kuljum.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek intkom kapaċi li tibilgħu pilloli, Kaletra jiġi fornut ukoll bhala pilloli miksija b'rita li fihom 200 mg ta' lopinavir u 50 mg ta' ritonavir u pilloli miksija b'rita li fihom 100 mg ta' lopinavir u 25 mg ta' ritonavir.

- Dejjem hu din il-medicina eżatt kif qallek it-tabib tiegħek.
- Aċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar kif ghandek tiehu l-medicina tiegħek.

Kemm ghandek tiehu Kaletra u fi x'hin?

Għat-tfal ta' 14-il gurnata u ikbar u li jiżnu sa 15 kg

- It-tabib tiegħek jiddeċiedi d-doża t-tajba li għandha tingħata bbażata fuq it-tul u l-piż tat-tifel/tifla.
- Huwa importanti li d-doži kollha tas-soluzzjoni orali Kaletra jittieħdu ma' l-ikel.
- Uża s-siringa orali ta' **2 ml** ipprovduta li tkejjel id-doża.

Għat-tfal li jiżnu iktar minn 15 kg

- It-tabib tiegħek jiddeċiedi d-doża t-tajba li għandha tingħata bbażata fuq it-tul u l-piż tat-tifel/tifla.
- Huwa importanti li d-doži kollha tas-soluzzjoni orali Kaletra jittieħdu mal-ikel.
- Uża s-siringa orali ta' **5 ml** ipprovduta li tkejjel id-doża.

Użu mill-adulti

- Id-doża li ssoltu tingħata għall-adulti hija 5 ml tas-soluzzjoni orali darbtejn kuljum, jigifieri kull 12-il siegħa, flimkien ma' medicini oħra għal kontra l-HIV. It-tabib tiegħek jinfurmak dwar l-ammont ta' Kaletra li ghandek tiehu.
- Huwa importanti li d-doži kollha tas-soluzzjoni orali Kaletra jittieħdu mal-ikel.
- Uża s-siringa orali ta' **5 ml** ipprovduta li tkejjel id-doża.

Kif ghandi nkejjel id-doża korretta?

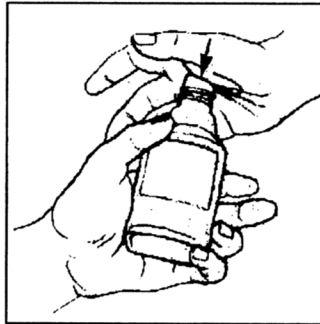
- Jekk id-doża tkun sa 2 ml - uża s-siringa tad-dożagġ orali ta' **2 ml** biex ttipprepara doża.
- Jekk id-doża hija bejn 2 ml u 5 ml - uża s-siringa tad-dożagġ orali ta' **5 ml** biex ttipprepara doża.

Iċċekkja mal-ispizjar tiegħek li inti għandek id-daqs korrett tas-siringa. Jekk m'intix ċert kif tuża s-siringa tad-dożaġġ orali staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Huma ser jgħidulek kif għandek tuża sew s-siringa.

Qabel tuża s-siringa tad-dożaġġ għall-ewwel darba, aħsel il-plaġer u s-siringa b'ilma sħun u likwidu tal-ħasil. Laħlahhom b'ilma nadif u ħallihom jinxfu b'mod naturali.

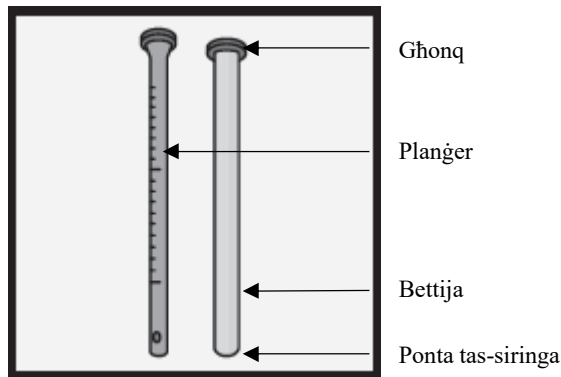
Thawwadtx il-flixxun - dan huwa minhabba bżieżaq tal-arja li jistgħu jiffurmaw li se jaffettwaw kemm inti tista' tkejjel sew id-doża.

Iftaħ l-għatu li ma jinfetaħx mit-tfal billi timbuttaħ l-isfel bil-pala ta' idejk u billi ddawar kontra d-direzzjoni ta' l-arloġġ, jew fid-direzzjoni tal-vleġġa fuq l-għatu. Kellem lill-ispizjar tiegħek jekk għandek diffikultà biex tiftaħ il-flixxun.

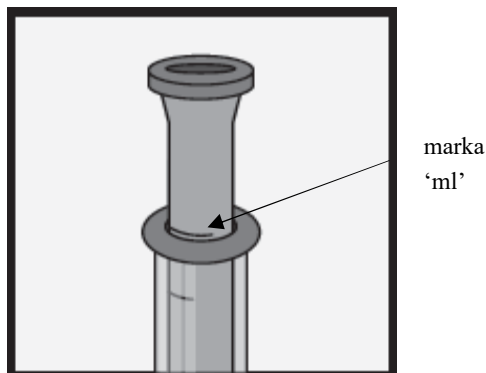


L-użu tas-siringa tad-dożaġġ orali ta' 2ml għal doži sa 2 ml

Is-siringa għandha żewġ partijiet ewlenin, 'plaġer' u 'bettija'. F'din l-istampa l-plaġer ġie miġbud 'il barra sabiex inti tista' tara kull parti b'mod ċar.



1. Imbotta l-plaġer kollu fil-bettija.
2. Pogġi l-ponta tas-siringa fil-likwidu.
3. Iġbed il-plaġer sakemm l-ammont tad-doża korretta hija murija fuq il-plaġer. Għandek tara l-immakar tal-'ml' allinjata sa fuq l-għonq tal-bettija.

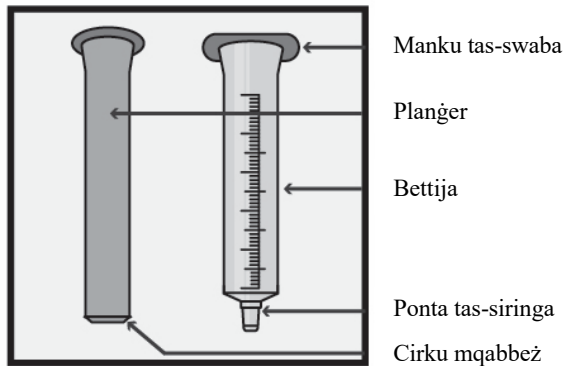


4. Dawwar is-siringa sabiex il-ponta tipponta 'l fuq, taptap bil-mod u imbotta il-plaŋġer biex tneħħi xi bżieċaq tal-arja.
5. Wara li tneħħi l-bżieċaq tal-arja, ħares lejn il-marka tad-doża.
 - Jekk il-marka 'ml' fuq l-għonq huwa aktar mid-doża preskritta, imbotta il-plaŋġer sa d-doża preskritta.
 - Jekk il-marka 'ml' fuq l-għonq huwa inqas mid-doża preskritta, iġbed aktar soluzzjoni għad-doża preskritta.
6. Poġġi s-siringa tad-dożaġġ fil-ħalq it-tifel/tifla tiegħek lejn il-ħadd u bil-mod imbotta il-plaŋġer 'l isfel biex jirrilaxxa l-mediċina.

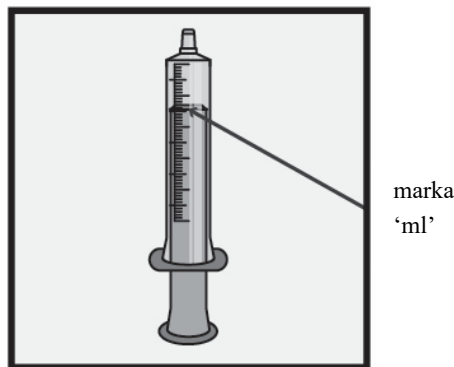
Issostitwixxi l-ġhatu tal-flixxkun wara kull doża.

L-użu tas-siringa tad-dożaġġ orali ta' 5 ml għal dozi oghla minn 2 ml

Is-siringa għandha żewġ partijiet ewlenin, 'plaŋġer' u 'bettija'. F'din l-istampa l-plaŋġer ġie miġbud 'il barra sabiex inti tista' tara kull parti b'mod ċar.



1. Imbotta l-plaŋġer kollu fil-bettija.
2. Poġġi l-ponta tas-siringa fil-likwidu.
3. Iġbed il-plaŋġer sakemm iċ-ċirku mqabbeż huwa fuq il-marka 'ml' tad-doża korretta fuq il-bettija.
4. Dawwar is-siringa sabiex il-ponta tipponta 'l fuq, taptap bil-mod u imbotta il-plaŋġer biex tneħħi xi bżieċaq tal-arja.



5. Wara li tneħħi l-bżieċaq tal-arja, ħares lejn il-marka tad-doża.
 - Jekk il-marka 'ml' fuq iċ-ċirku mqabbeż hija aktar mid-doża preskritta, imbotta il-plaŋġer sad-doża preskritta.
 - Jekk il-marka 'ml' fuq iċ-ċirku mqabbeż hija inqas mid-doża preskritta, iġbed aktar soluzzjoni għad-doża preskritta.
6. Poġġi s-siringa tad-dożaġġ fil-ħalq it-tifel/tifla tiegħek lejn il-ħadd u bil-mod imbotta l-plaŋġer 'l isfel biex jirrilaxxa l-mediċina.

Issostitwixxi l-ġhatu tal-flixxkun wara kull doża.

Wara kull doża ta' Kaletra issepara l-plaŋġer u s-siringa. Aħsel il-plaŋġer u s-siringa bil-likwidu tal-ħasil u ilma sħun malli tkun tista'; tista' xxarab t-tnejn li huma fl-ilma bis-sapun sa 15-il minuta. Laħlaħ is-siringa u l-plaŋġer b'ilma nadif. Erga aġġqqad is-siringa u iġbed u armi l-ilma tal-vit għal xi ffit drabi biex tlaħlaħ. Ħalli s-siringa tinxfef kompletament qabel ma tuża għad-dużaġġ.

Tużax is-siringi tad-dożaġġ fornuti ma' Kaletra soluzzjoni orali biex tamministraw xi mediċini oħra li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tista' tkun qed tieħu.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieħu Kaletra aktar milli suppost

- Jekk tirrealiżza li hadt iżjed Kaletra milli suppost għandek tieħu, kellew lit-tabib tiegħek minnufih.
- Jekk ma tistax tkellem lit-tabib tiegħek, mur l-isptar.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsa tieħu Kaletra

Jekk tinnota li tkun qbiżt doża fi żmien 6 sigħat mill-hin tad-dożaġġ normali tiegħek, hu d-doża maqbuża tiegħek kemm jista' jkun malajr, u mbaġhad kompli bid-doża normali tiegħek fil-hin regolari kif qallek it-tabib tiegħek.

Jekk tinnota li tkun qbiżt doża iktar minn 6 sigħat wara l-hin tad-dożaġġ normali tiegħek, tieħux id-doża maqbuża. Hu d-doża li jmiss bħas-soltu. Tieħux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieqaf tieħu Kaletra

- Twaqqafx Kaletra u tiddilx id-doża ta' Kaletra li tieħu kuljum qabel ma l-ewwel tikkonsulta mat-tabib tiegħek.
- Dejjem għandek tieħu Kaletra darbtejn kuljum biex il-mediċina tgħin biex tikkontrollalek l-infezzjoni ta' l-HIV, irrispettivament minn kemm tkun qiegħed tħossok tajjeb.
- It-tehid ta' Kaletra kif irrakkomandat għalik, int għandek l-aħjar ċans li tnaqqas ir-rittmu li bih tiżviluppa r-reżistenza għall-prodott.
- Jekk inti m'intix tieħu Kaletra kif qallek it-tabib tiegħek minhabba li qiegħed tesperjenza xi effett sekondarju, informa lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Dejjem żomm biżżejjed Kaletra biex ma tispicċax mingħajr il-mediċina. Meta tivjaġġa jew ikollok bżonn tmur l-isptar, kun ċert li għandek biżżejjed Kaletra biex iservik sakemm tkun tista' terġa tixtri.
- Komplu hu din il-mediċina sakemm it-tabib tiegħek jindikalek mod ieħor.

4. Effetti sekondarji li jista' jkollu

Bħal kull mediċina oħra, Kaletra jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Tista tkun diffiċli li tinnota liema effetti sekondarji huma ikkawżati minn Kaletra u dawk li jistgħu isehħu minhabba mediċini oħra li qed tieħu fl-istess hin jew minn kumplikazzjonijiet ta' l-infezzjoni ta' l-HIV.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demmm xi kultant minhabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

L-effetti sekondarji li għejjin kienu rrappurtati minn pazjenti li hadu din il-mediċina. Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjatament b' dawn is-sintomi, jew b' sintomi oħra. Jekk il-kundizzjoni tibqa' l-istess jew tiggrava, fittex għajnuna medika.

Komuni hafna: jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- dijarrea;
- nawseja;
- infezzjoni tal- apparat respiratorju ta' fuq.

Komuni:jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- infjammazzjoni tal-frixa;
- rimettar, nefha fiż-żaqq, uġiġħ fin naħa t' isfel u ta' fuq tal-istonku, gass, indigissjoni, nuqqas fl-aptit, mard ta' *reflux* mill-istonku għal esofagu li jista' jikkawża uġiġħ;
- **Għid lit-tabib tiegħek** jekk tesperjenza nawseja, rimettar jew uġiġħ addominali għax dawn jistgħu jkunu suġġestivi ta' pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa).
- nefha jew infjammazzjoni tal-istonku, intestini u *colon*;
- żieda fil-kolesterol fid-demmm, żieda fit-trigliceridi (forma ta' xaħam) fid-demmm, pressjoni għolja;
- nuqqas ta' abilita' li l-ġisem jieħu zokkor li tinkludi dijabete mellitus, telf ta' piż;
- numru baxx ta' ċelloli ħomor fid-demmm, numru baxx ta' ċelloli bojod fid-demmm li ġeneralment jintużaw biex tiġġieled infezzjoni;
- raxx, ekżema, akkomulazzjoni ta' qxur ta' ġilda żejtnija;
- sturdament, anzjeta, diffikulta biex torqod;
- thossok għajjen, mingħajr saħħa u enerġija, ugieħ ta' ras li tinkludi emikranja;
- morliti;
- infjammazzjoni tal-fwied li tinkludi żieda fl-enżimi tal-fwied;
- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu *hives* u nfjammazzjoni tal-ħalq;
- infezzjoni tal- apparat respiratorju ta' isfel
- tkabbir fil-*lymph nodes*;
- impotenza, menstruazzjoni tqila aktar mis-soltu jew imtawla jew nuqqas ta' menstruazzjoni;
- disturbi fil-muskoli bħal dgħjufija u spażmi, uġiġħ fil-ġogi, muskoli u d-dahar;
- ħsara fin-nervituri tas sistema nervuża periferali;
- perspirazzjoni eċċessiva bil-lejl, ħakk, raxx li jinkludi boċoċ taħt il-ġilda, infezzjoni tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda jew tal-pori tax-xagħar, akkomulazzjoni ta' fluwidi f'ċelloli jew għadd ta' ċelloli.

Mhux komuni:jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- ħolm mhux normali;
- telf jew bidla fis-sens tat-togħma;
- telf tax-xagħar;
- abnormalita' fl-elettrokardjogramma (ECG) li msejħa imblukkar atrioventrikulari;
- plakka li tingemgħa fil-vini tiegħek u li tista' twassal għal attakk tal-qalb jew puplesija;
- infjammazzjoni tal-vini u arterji kbar u żgħar;
- infjammazzjoni tal-passaġġ tal-marrara;
- roġħda mhux ikkontrollata fil-ġisem;
- konstipazzjoni;
- infjammazzjoni tal-vini fil-fond relatata ma embolu tad-demmm;
- ħalq niexef;
- ma tkunx tista' tikkontrolla msarnenk;
- infjammazzjoni tal-ewwel parti tal-musrana żgħira hekk kif taqbez l-istonku, ferita jew ulċera fil-passaġġ digestiv; demmm fil-passaġġ intestinali jew rectum;
- ċelloli ħomor tad-demmm fl-awrina;
- sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn (suffejra);
- depożitu ta' xaħam fil-fwied, fwied imkabbar;
- nuqqas ta' funzjoni tat-testikoli;
- aggravar ta' sintomi relatati ma infezzjoni mhux attiva fil-ġisem (rikostituzzjoni immunitarja)
- żieda fl-aptit;
- livelli ta' bilirubin għoljin b'mod mhux normali (bilirubin hu kulur li jiġi mit-tkissir ta' ċelloli ħomor tad-demmm);
- tnaqqis fl-aptit sesswali;
- infjammazzjoni tal-kliewi
- mewt tal-għadam ikkawżata b'nuqqas ta' demmm fiż-żona;

- tiġrih jew ulċerazzjoni fil-ħalq, infjammazzjoni tal-istonku u intestina;
- falliment tal-kliewi;
- tkissir ta' fibri muskolari li jirriżulta f' telf tal-kontenut (myoglobin) tal-fibri muskolari fid-demm;
- ħoss f'widna waħda jew tnejn, bħal żanzin, ċempil jew tisfir;
- roġħda;
- għeluq mhux normali ta' wieħed mill-valvi (il-valv *tricuspid* tal-qalb);
- sturdament (thossok qed iddur);
- disturb fl-għajnejn, vista mhux normali
- żieda fil-piż

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000

- Raxx u nfafet gravi jew ta' periklu għal ħajtek (sindromu ta' *Stevens-Johnson* u *erythemamultiforme*).

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

- ġebel fil-kliewi.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiġgrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabibjew, lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi provvudata aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kaletra

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirxu ma tintahaqxmit-tfal.
- Tużax Kaletra wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-flixxkun.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota bidla fil-kulur tas-soluzzjoni jew jekk ikun fiha l-fraġ.

Kif għandi naħzen Kaletra u għal kemm żmien?

- Aħżen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
- Ħażna waqt l-użu: Jekk miżmum barra mill-friġġ, taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C u armi l-kontenut mhux użat wara 42 ġurnata (6 ġimgħat). Qed tiġi avżat li tikteb id-data tat-tneħħija mill-friġġ fuq il-pakkett ta' barra.
- Huwa importanti li żżomm Kaletra fil-flixxkun oriġinali u tissostitwixxi l-għatu tal-flixxkun wara kull doża. Titrassferihx għal kontenitur ieħor.

Kif għandi narmi Kaletra li ma jkunx intuża?

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża..

Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kaletra

Is-sustanzi attivi huma lopinavir u ritonavir.

Kull ml ta' Kaletra soluzzjoni orali fih lopinavir 80 mg u ritonavir 20 mg.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Alkohol (42% v/v), high fructose corn syrup, propylene glycol, ilma ppurifikat, glycerol, povidone, magnasweet-110 flavour (taħlita ta' monoammonium glycyrrhizinate u glycerol), vanilla flavour (fih p-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzaldehyde, vanillic acid, vanillin, heliotropin, ethyl vanillin), polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, cotton candy flavour (fih ethyl maltol, ethyl vanillin, acetoin, dihydrocoumarin, propylene glycol), acesulfame potassium, saccharin sodium, sodium chloride, peppermint oil, sodium citrate, citric acid, levomenthol.

Id-dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett:

Is-soluzzjoni orali Kaletra tiġi fi fliexken kulur ambra għal dozi multipli, ta' daqs ta' 60 ml. Kull ml Kaletra fih 80 mg lopinavir u 20 mg ritonavir.

Żewġ daqsijiet tal-pakkett huma disponibbli:

- 120 ml (2 fliexken x 60 ml). Iż-2 pakketti tal-fliexken fihom ukoll 2 ml siringi bi gradazzjonijiet ta' 0.1 ml. Għal volumi sa 2 ml. Għal volumi akbar hemm disponibbli pakkett alternattiv.
- 300 ml (5 fliexken x 60 ml). Il-5 pakketti tal-fliexken fihom ukoll 5 ml siringi bi gradazzjonijiet ta' 0.1 ml. Għal volumi akbar minn 2 ml. Għal volumi iżgħar hemm disponibbli pakkett alternattiv.

Detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Il-Ġermanja

Manifattur:

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

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

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

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

AbbVieOy
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

Dan il-fuljett kien riveduti-ahhar f' {MM/YYYY}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Kaletra 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita lopinavir/ritonavir

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċinaperess li fih informazzjoni importanti għalikjew għat-tifel jew tifla tiegħek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Kaletra u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabelinti jew it-tifel jew tifla tiegħek tieħdu Kaletra
3. Kif għandek tieħu Kaletra
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Kaletra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Kaletra u għalxiex jintuza

- It-tabib tiegħek tak Kaletra biex jgħinek biex l-infezzjoni tiegħek ta' l-*immunodeficiency* virus (HIV) tiġi kontrollata. Kaletra jagħmel dan billi jnaqqas ir-ritmu li bih tinfirex l-infezzjoni f'għismek. Kaletra jintuza minn tfal ta' sentejn jew ikbar, minn adoloxxenti u minn adulti li huma infettati bl-HIV, il-virus li jikkawza l-AIDS.
- Kaletra mhuwiex trattament għall-infezzjoni tal-HIV jew għall-AIDS. Kaletra fih is-sustanzi attivi lopinavir u ritonavir. Kaletra huwa mediċina antiretrovirali. Dan jagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejħu inibituri protejaż.
- Kaletra jingħata mit-tabib biex jintuza flimkien ma' mediċini antivirali oħra. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek u jiddeċiedi dwar liema mediċini huma l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek tieħdu Kaletra

Tieħux Kaletra:

- jekk int allergiku/a għal lopinavir, ritonavir jew sustanzi oħra ta' Kaletra inti jew it-tifel/tifla tiegħek (ara sezzjoni 6);
- jekk int għandek problemi serji ħafna tal-fwied.

Tieħux Kaletra ma' xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- astemizole jew terfenadine (kommunement użati biex jittrattaw sintomi t'allergija – dawn il-mediċini jistgħu ikunu disponibbli mingħajr riċetta);
- midazolam orali (mittieħed mill-ħalq), triazolam (użati għas-soljiev ta' anzjetà u/jew problemi ta' l-irqad);
- pimoziċid (użati biex jittrattaw skizofrenija);
- quetiapine (użat biex jittratta skizofrenja, disturb bipolar u disturb dipressiv maġġuri);
- lurasidone (użat biex jittratta dipressjoni);
- ranolazine (użat biex jittratta uġiħ fis-sider kroniku [angina]);

- cisapride (użati għas-soljiev ta' ċerti problemi ta' l-istonku);
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine (użati biex jittrattaw l-uġigh ta' ras);
- amiodarone, dronedarone (użat biex jittratta taħbita mhux normali tal-qalb);
- lovastatin, simvastatin (użati biex inaqqsu l-kolesterol fid-demmm);
- lomitapide (użat biex inaqqas il-kolesterol fid-demmm);
- alfuzosin (użat fl-irġiel biex jittratta sintomi ta' prostata li kibret (benign prostatic hyperplasia (BPH));
- fusidic acid (użat biex jittratta infezzjonijiet fil-ġilda, bħal impetigo u dermatite infettiva, li huma kkawzati minn batterji *Staphylococcus*). Fusidic acid użat biex jittratta infezzjonijiet fit-tul fl-għadam u fil-ġogi jista' jittiehed taħt osservazzjoni ta' tabib (ara sezzjoni **Mediċini oħra u Kaletra**);
- colchicine (jintuża għal trattament tal-gotta) – jekk għandek problemital-kliewi u/jew tal-fwied (ara t-taqsimha dwar **Mediċini oħra u Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (użati biex jittrattaw il-virus kroniku tal-epatite Ċ [HCV]);
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir (użati biex jittrattaw il-virus tal-epatite Ċ kronika [HCV]);
- Neratinib (użat biex jittratta kancer tas-sider);
- avanafil jew vardenafil (użat biex jittratta disfunzjoni erettile);
- sildenafil użat għat-trattament ta' ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun). Sildenafil użat f'pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettile u taħt osservazzjoni ta' tabib (ara s-sezzjoni ta' **Mediċini oħra u Kaletra**);
- prodotti li fihom il-fexfiex tar-raba (*St John's Wort*) (*Hypericum perforatum*).

Għal tagħrif dwar ċerti mediċini oħra li jeħtiegu attenzjoni speċjali qabel tibda toħodhom, **aqra l-lista ta' mediċini li ssib taħt 'Mediċini oħra u Kaletra'**.

Jekk f'dan il-waqt qed tiehu kwalunkwe minn dawn il-mediċini, saqsi lit-tabib tiegħek jagħmillek it-tibdil meħtieġ jew fit-trattament għall-kundizzjoni(jiet) tiegħek jew fit-trattament antiretrovirali li qed tiehu.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Kaletra.

Informazzjoni Importanti

- Kaletra mhuwiex trattament għall-infezzjoni ta' l-HIV jew għall-AIDS.
- Persuni li jkunu qegħdin jiehdu Kaletra xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-marda ta' l-HIV u ta' l-AIDS. Għalhekk, huwa importanti li int tibqa' taħt l-osservazzjoni tat-tabib tiegħek waqt li tkun qieghed tieħu Kaletra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandek/kellek

- **Emofilja** tip A u B, peress li Kaletra jista' iżid ir-riskju ta-telf ta' demm.
- **Dijabete**, peress li kien hemm rapporti ta' zieda fiz-zokkor fid-demmm f'pazjenti li jirċievu Kaletra.
- Storja ta' **problemi tal-fwied**, peress li pazjenti bi storja ta' mard tal-fwied, inkluża l-epatite kronika tat-tip B u Ċ huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji ħafna u li jistgħu jkunu fatali.

Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek jekk tesperjenza

- Nawseja, rimettar, uġiġh addominali, diffikultà biex tieħu n-nifs u dgħjufija severa fil-muskoli fir-riglejn u fid-dirghajn għax dawn is-sintomi jistgħu jindikaw zieda fil-livelli ta' l-aċidu laktiku.
- Għatx, tagħmel l-awrina aktar frekwenti, vista mhux ċara jew tnaqqis fil-piż, għax dan jista' jindika zieda fil-livelli taz-zokkor fid-demmm.
- Nawseja, rimettar, uġiġh addominali għax zidiet kbar fit-trigliceridi (xaħmijiet fid-demmm) ġew ikkunsidrati bħala fattur ta' riskju għall-pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa) u dawn is-sintomi jistgħu jissuġġerixxu din il-kondizzjoni.
- F'xi pazjenti li għandhom infezzjoni tal-HIV fi stadju avanzat u bi storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi, jistgħu jfeġġu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li dawn il-pazjenti kellhom fil-passat, kif jinbeda t-trattament għal kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma riżultat ta' titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jgħin lill-ġisem biex jiġġieled kontra infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti u li ma kellhomx sintomi ovvji. Barra min infezzjonijiet opportunistiċi, jista' ikun hemm disturbi awtoimmunitarji (kundizzjoni li sseħħ meta is-sistema immunitarja tattakka tessuti b'saħħithom tal-ġisem) wara li tbda tieħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tieghek. Disturbi awtoimmunitarji jistgħu jfeġġu xhur wara li jkun inbeda it-trattament. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal djufija fil-muskoli, djufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn imbgħad timxi għal parti centrali tal-ġisem, palpitazzjonijiet, rġhoda jew iperattivita', jekk jogħġbok informa minnufih lit-tabib tieghek sabiex tfittex trattament meħtieġ.
- **Ebusija fil-ġogi, weġġhat u uġiġh** (speċjalment tal-ġenbejn, ta' l-irkoppa u ta' l-ispallejn) u diffikultà biex wiehed jiċċaqlaq, peress li xi pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu dawn il-mediċini jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam li tissejjaħ nekrosi ta' l-għadam (mewt tat-tessut ta' l-għadam ikkaġunat permezz tan-nuqqas ta' supplixximent tad-demmm fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkoħol, l-immunosoppressjoni severa (tnaqqis fl-attività tas-sistema immunitarja), indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-hafna fatturi li jżidu r-riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda.
- **Uġiġh fil-muskoli**, sensittività jew dgħjufija, partikolarment meta jkunu qegħdin jittieħdu dawn il-mediċini. F'każi rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji.
- Sintomi ta' sturdament, thoss rasek hafifa, iħossok hażin jew sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb mhux normali. Kaletra jista' jikkawża tibdil fir-rittmu tat-taħbit u l-attività elettriċa ta' qalbek. Dan it-tibdil jista' jidher fuq ECG (elettrokardjogramm).

Mediċini oħra u Kaletra

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek qieghed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

- anti-bijotiċi (eż. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
- mediċini għal kontra l-kanċer (eż. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, il-biċċa l-kbira ta' inibituri ta' tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine);
- mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demmm (eż. dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar u warfarin);
- anti-dipressanti (eż. trazodone, bupropion);
- mediċini għal kontra l-epilessija (eż. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine u valproate);
- mediċini għal kontra l-fungu (eż. ketoconazole, itraconazole, voriconazole);
- mediċini għal kontra l-gotta (eż. colchicine)M'għandekx tieħu Kaletra ma' colchicine jekk għandek problemi tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara wkoll fuq '**Tiħux Kaletra**');
- mediċina ta' kontra t-tuberkolosi (bedaquiline, delamanid);

- medičina antivirali użata biex titratta l-infezzjoni kronika mill-virus tal-epatite Ċ (HCV) fl-adulti (eż. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir u sofosbuvir/velpatasir/voxilaprevir);
- medičini għad-disfunzjoni erettili (eż. sildenafil and tadalafil);
- fusidic acidużat biex jittratta infezzjonijiet fit-tul fl-għadam u fil-gogi (eż. osteomyelitis);
- medičini tal-qalb, li jinkludu:
 - digoxin;
 - medičini li huma antagonisti tal-kanali tal-kalċju (eż. felodipine, nifedipine, nicardipine);
 - medičini użati biex jirregolarizzaw ir-ritmu tal-qalb (eż. bepridil, systemic lidocaine, quinidine);
- antagonist tal-HIV CCR5 (eż. maraviroc);
- inibitur tal-HIV-1 integrase (eż. raltegravir);
- medičini użati għat-trattament ta' għadd baxx ta' plejlits fid-demm (eż. fostamatinib);
- levothyroxine (jintuża biex jittratta problemi tat-tirojde);
- medičini użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm (eż. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin jew simvastatin);
- medičini użati biex jittrattaw l-ażżma u problem oħra relatati mal-pulmun bħal mard kroniku li jagħlaq il pulmun(COPD) (eż.salmeterol);
- medičini użati biex jittrattaw ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun).(eż. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medičini li jaffettwaw is-sistema immunitarja (eż. cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
- medičini użati biex itaffu l-uġiġħ (eż. fentanyl);
- medičini użati biex wiehed iwaqqaf it-tipjip (eż. bupropion);
- medičini bħall-morfina (eż. methadone);
- inibituri *non-nucleoside reverse transcriptase* (NNRTIs) (eż.efavirenz, nevirapine);
- kontraċettivi li jittiehdu mill-ħalq jew l-użu ta' kontraċettiv f'forma ta' garża li terhi l-mediċina biex tiġi evitata t-tqala (ara s-sezzjoni bl-isem **Kontraċettivi** imniżżla hawn taht);
- inibituri tal- '*protease*'(eż. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedattivi (eż. midazolam mgħoti b'injezzjoni);
- steroidi (eż. budesonide, dexamethasone, fluticasone propionate, ethinyl oestradiol, triamcinolone);
- medičini li jikkawżaw reazzjoni ma' l-alkoħol (eż. disulfiram)

Għal tagħrif fuq medičini li m'għandekx tieħu ma' Kaletra, **aqra l-lista tal-mediċini 'il fuq taht 'Tieħux Kaletra ma' xi wahda mill-mediċini li ġejjin'.**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medičini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Medičini għad-disfunzjoni erettili(avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Tieħux Kaletra** jekk bħalissa qiegħed tieħu avanafil jew vardenafil.
- M'għandekx tieħu Kaletra ma' sildenafil użat għtll-trattament ta' ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun)(ara s-sezzjoni hawn fuq ta' **Tieħux Kaletra**)
- Jekk inti tieħu sildenafil jew tadalafil u Kaletra flimkien, int tista' tkun qiegħed f'riskju ta' effetti sekondarji bħal pressjoni baxxa, tintilef minn sensik, tibdil viżwali u erezzjoni tal-pene li ddum aktar minn 4 siegħat. Jekk erezzjoni tal-pene ddum aktar minn 4 siegħat, għandek tfittex l-għajnuna medika **immedjatament** biex tevita dannu permanenti fil-pene. It-tabib tiegħek jista' jispjegalek dawn is-sintomi.

Kontraċettivi

- Jekk int bħalissa qiegħda tuża kontraċettiv li jittiehed mill-ħalq jew jekk qiegħda tuża kontraċettiv f'forma ta' garża li terhi l-mediċina biex tevita t-tqala, għandek tibda tuża kontraċettiv

addizzjonali jew tip differenti ta' kontraċettiv (eż. kondom) għax Kaletra jista' jnaqqas l-effettività tal-kontraċettivi li jittiehdu mill-halq jew dawk f'forma ta' garża li terfi l-medicina.

Tqala u Treddigh

- Għarraf lit-tabib tiegħek **immedjament** jekk inti qed tippjana li jkollok tarbija, jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.
- Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.
- Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom minhabba l-possibilità li t-tarbija tiġi nfettata bl-HIV mill-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kaletra ma giex studjat speċifikament għall-effetti possibli fuq il-hila li issuq karozza jew li thaddem magni. Issuqx jew thaddimx magni jekk inti tesperjenza xi effetti sekondarji (eż. nawseja) li jaffettwaw l-hila tiegħek li tagħmel dan mingħajr periklu. Minflok, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Kaletra fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Kaletra

Huwa importanti li l-pilloli Kaletra jinbelgħu shaħ u ma jiġux mimghuda, imkissra jew mgħaffga.

- Dejjem hu din il-medicinaezatt kif qallek it-tabib tiegħek.
- Aċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar kif għandek tiehu l-medicina tiegħek.

Kemm għandek tiehu Kaletra u fi x'hin?

Użu mill-adulti

- Id-doża li ssoltu tingħata għall-adulti hija 400 mg/100 mg darbtejn kuljum, jiġifieri kull 12 -il siegħa, flimkien ma' medicini ohra għal kontra l-HIV. Pazjenti adulti li ma kienux hađu medicini antiretrovirali ohra qabel, jistgħu jieħdu l-pilloli Kaletra darba kuljum bħaladoża ta' 800 mg/200 mg. It-tabib tiegħek jinfurmak dwar in-numru ta' pilloli li għandek tiehu. Pazjenti adulti li fil-passat hađu medicini antivirali ohra jistgħu jieħdu l-pilloli Kaletra darba kuljum bħala doża ta' 800 mg/200 mg jekk it-tabib tagħhom jiddeciedi li huma jistgħu jagħmlu dan.
- Kaletra ma għandiex tittiehed darba kuljum jekk tingħata ma amprenavir, efavirenz, nevirapine, nelfinavir, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin.
- Il-pilloli Kaletra jistgħu jittiehdu ma' l-ikel jew wahedhom.

Użu mit-tfal

- Fil-każ tat-tfal, it-tabib tiegħek jiddeciedi d-doża t-tajba li għandha tingħata (numru ta' pilloli) ibbażata fuq it-tul u l-piż tat-tifel/tifla.
- Il-pilloli Kaletra jistgħu jittiehdu ma' l-ikel jew wahedhom.

Kaletra jiġi fornut ukoll bħala pilloli miksija b'rita ta' 100 mg/25 mg. Hemm ukoll Kaletra soluzzjoni orali għal dawk pazjenti li ma jistgħux jieħdu pilloli.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehu Kaletra aktar milli suppost

- Jekk tirrealizza li ħadt iżjed Kaletra milli suppost għandek tiehu, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- Jekk ma tistax tkellem lit-tabib tiegħek, mur l-isptar.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsa tiehu Kaletra

Jekk qed tiehu Kaletra darbtejn kuljum

- Jekk tinnota li tkun qbiżt doża fi żmien 6 sigħat mill-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, hu d-doża maqbuża tiegħek kemm jista' jkun malajr, u mbagħad kompli bid-doża normali tiegħek fil-ħin regolari kif qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk tinnota li tkun qbiżtdoża iktar minn 6 sigħat wara l-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, tiehux id-doża maqbuża. Hu d-doża li jmiss bħas-soltu. Tiehux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt.

Jekk qed tiehu Kaletra darba kuljum

- Jekk tinnota li tkun qbiżtdoża fi żmien 12-il siegħa mill-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, hu d-doża maqbuża tiegħek kemm jista' jkun malajr, u mbagħad kompli bid-doża normali tiegħek fil-ħin regolari kif qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk tinnota li qbiżttiehu doża iktar minn 12-il siegħa wara l-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, tiehux id-doża maqbuża. Hu d-doża li jmiss bħas-soltu. Tiehux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieqaf tiehu Kaletra

- Twaqqafx Kaletra u tbiddilx id-doża ta' Kaletra li tiehu kuljum qabel ma l-ewwel tikkonsulta mat-tabib tiegħek.
- Dejjem għandek tiehu Kaletra kuljum biex il-medicina tgħin biex tikkontrollalek l-infezzjoni ta' l-HIV, irrispettivament minn kemm tkun qiegħed thossok tajjeb.
- Tehid ta' Kaletra kif irrakkomandat għalik, int għandek l-aħjar çans li tnaqqas ir-rittmu li bih tiżviluppa r-reżistenza għall-prodott.
- Jekk inti m'intix tiehu Kaletra kif qallek it-tabib tiegħek minħabba li qiegħed tesperjenza xi effett sekondarju, informa lit-tabib tiegħek immedjatement.
- Dejjem żomm biżżejjed Kaletra biex ma tispicçax mingħajr il-medicina. Meta tivjaġġa jew ikollok bżonn tmur l-isptar, kun ċert li għandek biżżejjed Kaletra biex iservik sakemm tkun tista' terġa tixtri.
- Komplu hu din il-medicina sakemm it-tabib tiegħek jindikalek mod ieħor.

4. Effetti sekondarji li jista' jkollu

Bħal kull medicina oħra, Kaletra jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd. Tista tkun diffiċli li tinnota liema effetti sekondarji huma ikkawżati minn Kaletra u dawk li jistgħu isehħu minħabba medicini oħra li qed tiehu fl-istess ħin jew minn kumplikazzjonijiet ta' l-infezzjoni ta' l-HIV.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' hajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

L-effetti sekondarji li għejjin kienu rrappurtati minn pazjenti li hađu din il-mediċina. Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjatament b'dawn is-sintomi, jew b'sintomi ohra. Jekk il-kundizzjoni tibqa' l-istess jew tiggrava, fittex għajjnuna medika .

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni):

- dijarrea;
- nawseja
- infezzjoni tal- apparat respiratorju ta' fuq.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni

- infjammazzjoni tal-frixa;
- rimettar, nefha fiż-żaqq, ugiġh fin naħa t' isfel u ta' fuq tal-istonku, gass, indigissjoni, nuqqas fl-aptit, mard ta' *reflux* mill-istonku għal esofagu li jista' jikkawża ugiġh;
- **Għarraf lit-tabib tiegħek** jekk tesperjenza nawseja, rimettar jew ugiġh addominali għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa). nefha jew infjammazzjoni tal-istonku, intestini u *colon*;
- zieda fil-kolesterol fid-demm, zieda fit-trigliceridi (forma ta' xaħam) fid-demm, pressjoni għolja;
- nuqqas ta' abilita' li l-ġisem jieħu zokkor li tinkludi dijabete mellitus, telf ta' piż;
- numru baxx ta' ċelloli ħomor fid-demm, numru baxx ta' ċelloli bojod fid-demm li generalment jintużaw biex tiġġieled infezzjoni;
- raxx, ekżema, akkomulazzjoni ta' qxur ta' ġilda żejtnija;
- sturdament, anzjeta, diffikulta biex torqod;
- thossok għajjen, mingħajr saħħa u enerġija, ugieħ ta' ras li tinkludi emikranja;
- morliti;
- infjammazzjoni tal-fwied li tinkludi zieda fl-enżimi tal-fwied;
- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu *hives* u nfjammazzjoni tal-ħalq;
- infezzjoni tal- apparat respiratorju ta' isfel
- tkabbir fil-*lymph nodes*;
- impotenza, menstruazzjoni tqila aktar mis-soltu jew imtawla jew nuqqas ta' menstruazzjoni;
- disturbi fil-muskoli bħal dgħjufija u spażmi, ugiġh fil-ġogi, muskoli u d-dahar;
- ħsara fin-nervituri tas sistema nervuża periferali;
- perspirazzjoni eċċessiva bil-lejl, ħakk, raxx li jinkludi boċoċ taħt il-ġilda, infezzjoni tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda jew tal-pori tax-xagħar, akkomulazzjoni ta' fluwidi f'ċelloli jew għadd ta' ċelloli.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna

- ħolm mhux normali;
- telf jew bidla fis-sens tat-togħma;
- telf tax-xagħar;
- abnormalita' fl-elettrokardjogramma (ECG) li msejħa imblukkar atrioventrikulari;
- plakka li tingemgħa fil-vini tiegħek u li tista' twassal għal attakk tal-qalb jew puplesija;
- nfjammazzjoni tal-vini u arterji kbar u żgħar;
- infjammazzjoni tal-passaġġ tal-marrara;
- roġħda mhux ikkontrollata fil-ġisem;
- konstipazzjoni;
- infjammazzjoni tal-vini fil-fond relatata ma embolu tad-demm;
- ħalq niexef;

- ma tkunx tista' tikkontrolla msarnenk;
- infjammazzjoni tal-ewwel parti tal-musrana żgħira hekk kif taqbez l-istonku, ferita jew ulċera fil-passaġġ digestiv; demm fil-passaġġ intestinali jew rectum;
- ċelloli ħomor tad-demm fl-awrina;
- sfurfija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn (suffejra);
- depożitu ta' xaħam fil-fwied, fwied imkabbar;
- nuqqas ta' funzjoni tat-testikoli;
- aggravar ta' sintomi relatati ma infezzjoni mhux attiva fil-ġisem (rikostituzzjoni immunitarja)
- żieda fl-aptit;
- livelli ta' bilirubin għoljin b'mod mhux normali (bilirubin hu kulur li jiġi mit-tkissir ta' ċelloli ħomor tad-demm);
- tnaqqis fl-aptit sesswali;
- infjammazzjoni tal-kliewi
- mewt tal-ġhadam ikkawżata b'nuqqas ta' demm fiż-żona;
- tiġrih jew ulċerazzjoni fil-ħalq, infjammazzjoni tal-istonku u intestina;
- falliment tal-kliewi;
- tkissir ta' fibri muskolari li jirriżulta f' telf tal-kontentut (myoglobin) tal-fibri muskolari fid-demm;
- ħoss f'widna wahda jew tnejn, bħal żanzin, ċempil jew tisfir;
- roġħda;
- għeluq mhux normali ta' wieħed mill-valvi (il-valv *tricuspid* tal-qalb);
- sturdament (thossok qed iddur);
- disturb fl-ġhajnejn, vista mhux normali
- żieda fil-piż

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000

- Raxx u nfafet gravi jew ta' periklu għal hajtek (sindromu ta' *Stevens-Johnson* u *erythema multiforme*).

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

- ġebel fil-kliewi.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabibjew, lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kaletra

- Żomm din il-medicinafejn ma' tidhirx u ma' tintlaħaqxmit-tfal.
- Tużax Kaletra wara id-data ta' l-iskadenza li tidher fuq il-pakkett.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota bidla fil-kulur.

Kif għandi narmi Kaletra li ma jkunx intuża?

- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża..
Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kaletra

Is-sustanzi attivi huma lopinavir u ritonavir.
Kull pillola Kaletra fihalopinavir 200 mg u ritonavir 50 mg.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-Pillola

Copovidone, sorbitan laurate, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate.

Ir-rita tal-pillola

Hypromellose, titanium dioxide, macrogols type 400 (polyethylene glycol 400), hydroxypropyl cellulose, talc, colloidal anhydrous silica, macrogols type 3350 (polyethylene glycol 3350), ferric oxide aħmar E172, polysorbate 80.

Id-dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakket

Il-pilloli miksija b'rita Kaletra huma ħomor bil-kodiċi "AL" imnaqqxa fihom fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksija b'rita Kaletra jgħuf'pakketti li fihom 120 pillola (flixkun tal-plastik b'120 pillola) u F'pakketti li fihom 3 fliexken tal-plastik ta' 120 pillola-il wiehed (360 pillola). Wiehed isib ukoll pakketti b'folji li jkun fihom iżjed minn pakkett wiehed, li fihom 120 pillola (pakkett b'120 pillola jew 3 pakketti b'40 pillola-il wiehed).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċali.

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Il-Ġermanja

Manifattur:

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

AbbVieSpain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 910

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

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

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

Sverige

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Kaletra 100 mg/25 mg pilloli miksija b'rita lopinavir/ritonavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicinaperess li fih informazzjoni importanti għalikjew għat-tifel jew tifla tiegħek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Kaletra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel/tifla tiegħektieħdu Kaletra
3. Kif għandek tiehu Kaletra
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Kaletra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Kaletra u għalxiex jintuża

- It-tabib tiegħek tak Kaletra biex jgħinek biex l-infezzjoni tiegħek ta' l-*immunodeficiency* virus (HIV) tiġi kontrollata. Kaletra jagħmel dan billi jnaqqas ir-ritmu li bih tinfirex l-infezzjoni f'għismek.
- Kaletra mhuwiex trattament għall-infezzjoni tal-HIV jew għall-AIDS.
- Kaletra jintuża minn tfal ta' sentejn jew ikbar, minn adoloxxenti u minn adulti li huma nfettati bl-HIV, il-virus li jikkawża l-AIDS.
- Kaletra fih is-sustanzi attivi lopinavir u ritonavir. Kaletra huwa medicina antiretrovirali. Kaletra jagħmel parti mill-grupp ta' medicini msejha inibituri protejaż.
- Kaletra jingħata mit-tabib biex jintuża flimkien ma' medicini antivirali oħra. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek u jiddeċiedi dwar liema medicini huma l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabelinti jew it-tifel jew tifla tiegħek tieħdu Kaletra

Tieħux Kaletra:

- jekk inti allergiku/a għal lopinavir, ritonavir jew sustanzi oħra ta' Kaletra (ara sezzjoni 6);
- jekk għandek problemi serji ħafna tal-fwied.

Tieħux Kaletra ma' xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- astemizole jew terfenadine (kommunement użati biex jittrattaw sintomi t' llerġija – dawn il-medicini jistgħu ikunu disponibbli mingħajr riċetta);
- midazolam orali (mittieħed mill-halq), triazolam (użati għas-soljiev ta' anzjetà u/jew problemi ta' l-irqad);
- pimizide (użati biex jittrattaw skizofrenija);
- quetiapine (użat biex jittratta skizofrenja, disturb bipolari u disturb dipressiv maġġuri);
- lurasidone (użat biex jittratta dipressjoni);
- ranolazine (użat biex jittratta uġiġħ fis-sider kroniku [angina]);
- cisapride (użati għas-soljiev ta' ċerti problemi ta' l-istonku);

- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine (użati biex jittrattaw l-uġiġh ta' ras);
- amiodarone, dronedarone (użat biex jittratta taħbita mhux normali tal-qalb);
- lovastatin, simvastatin (użati biex inaqqsu l-kolesterol fid-demmm);
- lomitapide (użat biex inaqqas il-kolesterol fid-demmm);
- alfuzosin (użat fl-irġiel biex jittratta sintomi ta' prostata li kibret (benign prostatic hyperplasia (BPH));
- fusidic acid (użat biex jittratta infezzjonijiet fil-ġilda, bħal impetigo u dermatite infettiva, li huma kkawzati minn batterji *Staphylococcus*). Fusidic acid użat biex jittratta infezzjonijiet fit-tul fl-ġhadam u fil-ġogi jista' jittiehed taħt osservazzjoni ta' tabib (ara sezzjoni **Mediċini oħra u Kaletra**);
- colchicine (jintuża għal trattament tal-gotta) – jekk għandek problemi tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara t-taqsimha dwar **Mediċini oħra u Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (użati biex jittrattaw il-virus kroniku tal-epatite Ċ [HCV]);
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir (użati biex jittrattaw il-virus tal-epatite Ċ kronika [HCV]);
- Neratinib (użat biex jittratta kanċer tas-sider);
- avanafil jew vardenafil (użat biex jittratta disfunzjoni erettile);
- sildenafil użat għat-trattament ta' ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun). Sildenafil użat f'pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettile u taħt osservazzjoni ta' tabib (ara s-sezzjoni ta' **Mediċini oħra u Kaletra**);
- prodotti li fihom il-fexfiex tar-raba' (*St John's wort*) (*Hypericum perforatum*).

Għal tagħrif dwar ċerti mediċini oħra li jeħtieġu attenzjoni speċjali qabel tibda toħodhom, **aqra l-lista ta' mediċini li ssib taħt 'Mediċini oħra u Kaletra'**.

Jekk f'dan il-waqt qed tiegħu kwalunkwe minn dawn il-mediċini, saqsi lit-tabib tiegħek jgħidli li tiegħek jew fit-trattament għall-kundizzjoni(jiet) tiegħek jew fit-trattament antiretrovirali li qed tiegħu.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiegħu Kaletra.

Informazzjoni importanti

- Persuni li jkunu qegħdin jiehdu Kaletra xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-marda ta' l-HIV u ta' l-AIDS. Għalhekk, huwa importanti li int tibqa' taħt l-osservazzjoni tat-tabib tiegħek waqt li tkun qiegħed tiegħu Kaletra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandek/kellek

- **Emofilja** tip A u B, peress li Kaletra jista' iżid ir-riskju ta-telf ta' demm.
- **Dijabete**, peress li kien hemm rapporti ta' żieda fiz-zokkor fid-demmm f'pazjenti li jirċievu Kaletra.
- Storja ta' **problemi tal-fwied**, peress li pazjenti bi storja ta' mard tal-fwied, inkluża l-epatite kronika tat-tip B u Ċ huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji ħafna u li jistgħu jkunu fatali.

Għid lit-tabib tiegħek jekk int jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tesperjenza

- Nawseja, rimettar, uġiġh addominali, diffikultà biex tiegħu n-nifs u dgħufija severa tal-muskoli tar-riġlejn u d-dirġajn, peress li dawn is-sintomi jistgħu jindikaw żidiet fil-livelli ta' l-aċidu laktiku.
- Għatx, tagħmel l-awrina aktar ta' spiss, tara mċajpar jew tiffel il-piż, peress li dan jista' jindika żieda fil-livelli taz-zokkor fid-demmm.

- Nawseja, rimettar, uġiġh addominali, peress li zidiet kbar fl-ammont ta' trigliceridi (xaħmijiet fid-demmm) ġew ikkunsidrati bhala fattur ta' riskju għall-pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa) u dawn is-sintomi jistgħu jkunu indikazzjoni ta' din il-kundizzjoni.
- F'xi pazjenti li għandhom infezzjoni tal-HIV fi stadju avvanzat u bi storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi, jistgħu jfegġu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li dawn il-pazjenti kellhom fil-passat, kif jinbeda t-trattament għal kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma riżultat ta' titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jgħin lill-ġisem biex jiġġieled kontra infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti u li ma kellhomx sintomi ovvj. Barra min infezzjonijiet opportunistiċi, jista' ikun hemm disturbi awtoimmunitarji (kundizzjoni li sseħħ meta is-sistema immunitarja tattakka tessuti b'saħħithom tal-ġisem) wara li tbda tiegħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmunitarji jistgħu jfegġu xhur wara li jkun inbeda it-trattament. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal djufija fil-muskoli, djufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn imbgħad timxi għal parti centrali tal-ġisem, palpitazzjonijiet, rġhoda jew iperattivita', jekk jogħġbok informa minnufih lit-tabib tiegħek sabiex tffitex trattament meħtieġ.
- **Ebusija fil-ġogi, wegġhat u uġiġh** (speċjalment tal-ġenbejn, ta' l-irkoppa u ta' l-ispallejn) u diffikultà biex wiehed jiċċaqlaq, peress li xi pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu din il-mediċina jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam li tissejjaħ nekrosi ta' l-għadam (mewt tat-tessut ta' l-għadam ikkaġunat permezz tan-nuqqas ta' supplixximent tad-demmm fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkohol, l-immunosoppressjoni severa (tnaqqis fl-attività tas-sistema immunitarja), indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi li jżidu r-riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda.
- **Uġiġh fil-muskoli**, sensitività jew dgħjufija, partikolarment meta jkunu qegħdin jittieħdu dawn il-mediċini. F'każi rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji.
- Sintomi ta' sturdament, thoss rasek hafifa, iħossok ħażin jew sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb mhux normali. Kaletra jista' jikkawża tibdil fir-ritmu tat-taħbit u l-attività elettrika ta' qalbek. Dan it-tibdil jista' jidher fuq ECG (elettrokardjogramm).

Mediċini oħra u Kaletra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qieghed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu ximediċinaoħra.

- anti-bijotiċi (eż. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
- mediċini għal kontra l-kanċer (eż. abemaciclib, afatinib, apalutamide, certitinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, il-biċċa l-kbira ta' inibituri ta' tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine);
- mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demmm (eż. dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar u warfarin);
- anti-dipressanti (eż. trazodone, bupropion);
- mediċini għal kontra l-epilessija (eż. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine u valproate);
- mediċini għal kontra l-fungu (eż. (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole);
- mediċini għal kontra l-gotta (eż. colchicine)M'għandekx tiegħu Kaletra ma' colchicine jekk għandek problemi tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara wkoll fuq '**Tihux Kaletra**');
- mediċina ta' kontra t-Tuberkolosi (bedaquiline, delamanid);
- mediċina antivirali użata biex titratta infezzjoni kronika mill-virus tal-epatite Ċ(HCV) fl-adulti i (eż. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- mediċini għad-disfunzjoni erettili (eż. sildenafil and tadalafil);
- fusidic acidużat biex jittratta infezzjonijiet fit-tul fl-għadam u fil-ġogi (eż. osteomyelitis);
- mediċini tal-qalb, li jinkludu:
 - digoxin;
 - mediċini li huma antagonisti tal-kanali tal-kalċju (eż. felodipine, nifedipine, nicardipine);

- mediċini użati biex jirregolarizzaw ir-rittmu tal-qalb (eż. bepridil, systemic lidocaine, quinidine);
- antagonist tal-HIV CCR5 (eż. maraviroc);
- inibitur tal-HIV-1 integrase (eż. raltegravir);
- mediċini użati għat-trattament ta' għadd baxx ta' plejtlits fid-demm (eż. fostamatinib);
- levothyroxine (jintuża biex jittratta problemi tat-tirojde);
- mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm (eż. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin jew simvastatin);
- mediċini użati biex jittrattaw l-ażżma u problem oħra relatati mal-pulmun bħal mard kroniku li jagħlaq il pulmun(COPD) (eż. salmeterol);
- mediċini użati biex jittrattaw ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun).(eż. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- mediċini li jaffettwaw is-sistema immunitarja (eż. cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
- mediċini użati biex itaffu l-uġiġh (eż. fentanyl);
- mediċini użati biex wiehed iwaqqaf it-tipjip (eż. bupropion);
- mediċini bħall-morfina (eż. methadone);
- inibituri *non-nucleoside reverse transcriptase* (NNRTIs) (eż. efavirenz, nevirapine);
- kontraċettivi li jittiehdu mill-ħalq jew l-użu ta' kontraċettiv f'forma ta' garża li terhi l-mediċina biex tiġi evitata t-tqala (ara s-sezzjoni bl-isem **Kontraċettivi** imniżżla hawn taht);
- inibituri tal- '*protease*' (eż. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedattivi (eż. midazolam mgħoti b'injezzjoni);
- sterojdi (eż. budesonide, dexamethasone, fluticasone propionate, ethinyl oestradiol, triamcinolone);
- mediċini li jikkawżaw reazzjoni ma' l-alkoħol (eż. disulfiram)

Għal tagħrif fuq mediċini li m'għandekx tiehu ma' Kaletra, **aqra l-lista tal-mediċini 'il fuq taht 'Tiehux Kaletra ma' xi waħda mill-mediċini li ġejjin'.**

Għid lit-tabib jew lill-izpiżjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qieghed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehuxi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Mediċini għad-disfunzjoni erettili(avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Tiehux Kaletra** jekk bħalissa qieghed tiehu avanafil jew vardenafil.
- M'għandekx tiehu Kaletra ma' sildenafil użat għat-trattament ta' ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun)(ara s-sezzjoni hawn fuq ta' **Tiehux Kaletra**)
- Jekk inti tiehu sildenafil jew tadalafil u Kaletra flimkien, int tista' tkun qieghed f'riskju ta' effetti sekondarji bħal pressjoni baxxa, tintilef minn sensik, tibdil viżwali u erezzjoni tal-pene li ddum aktar minn 4 siegħat. Jekk erezzjoni tal-pene ddum aktar minn 4 siegħat, għandek tfitx l-għajjnuna medika **immedjament** biex tevita dannu permanenti fil-pene. It-tabib tiegħek jista' jispjegalek dawn is-sintomi.

Kontraċettivi

- Jekk int bħalissa qieghda tuża kontraċettiv li jittiehed mill-ħalq jew jekk qieghda tuża kontraċettiv f'forma ta' garża li terhi l-mediċina biex tevita t-tqala, għandek tibda tuża kontraċettiv addizzjonali jew tip differenti ta' kontraċettiv (eż. kondom) għax Kaletra jista' jnaqqas l-effettività tal-kontraċettivi li jittiehdu mill-ħalq jew dawk f'forma ta' garża li terhi l-mediċina.

Tqala u Treddigh

- Għarraf lit-tabib tiegħek **immedjament** jekk inti qed tippjana li jkollok tarbija, jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.
- Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih

- Huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom minhabba l-possibilità li t-tarbija tiġi nfettata bl-HIV mill-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kaletra ma ġiex ittestjat speċifikament għall-effetti possibbli tiegħu fuq il-ħila li ssuq karozza jew li thaddem magni. Issuqx jew thaddimx magni jekk inti tesperjenza xi effetti sekondarji (eż. nawseja) li jaffetwaw l-ħila tiegħek li tagħmel dan mingħajr periklu. Minflok, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Kaletra fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Kaletra

Huwa importanti li l-pilloli Kaletra jinbelgħu shaħ u ma jiġux mimgħuda, imkissra jew mgħaffġa.

Dejjem hu din il-medicina eżatt kif qallek it-tabib tiegħek.

Aċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar kif għandek tiehu l-medicina tiegħek.

Kemm għandek tiehu Kaletra u fi x'hin?

Użu mill-adulti

- Id-doża li ssoltu tingħata għall-adulti hija 400 mg/100 mg darbtejn kuljum, jiġifieri kull 12 -il siegħa, flimkien ma' medicini oħra għal kontra l-HIV. Pazjenti adulti li ma kienux ħadu medicini antiretrovirali oħra qabel, jistgħu jiehdu l-pilloli Kaletra darba kuljum bhala doża ta' 800 mg/200 mg. It-tabib tiegħek jinfurmak dwar in-numru ta' pilloli li għandek tiehu. Pazjenti adulti li fil-passat ħadu medicini antivirali oħra jistgħu jiehdu l-pilloli Kaletra darba kuljum bhala doża ta' 800 mg/200 mg jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li huma jistgħu jagħmlu dan.
- Kaletra ma għandiex tittiehed darba kuljum jekk tingħata ma efavirenz, nevirapine, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin.
- Il-pilloli Kaletra jisgħu jittieħdu ma' l-ikel jew waħedhom.

Użu minn tfalta' sentejn jew iżjed fl-età

- Fil-każ tat-tfal, it-tabib tiegħek jiddeċiedi d-doża t-tajba li għandha tingħata (numru ta' pilloli) ibbażata fuq it-tul u l-piż tat-tifel/tifla.
- Il-pilloli Kaletra jisgħu jittieħdu ma' l-ikel jew waħedhom.

Kaletra jiġi fornuta ukoll bhala pilloli miksija b'rita ta' 200 mg/50 mg. Hemm ukoll Kaletra soluzzjoni orali għal dawk pazjenti li ma jistgħux jiehdu pilloli.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehu Kaletra aktar milli suppost

- Jekk tirrealizza li ħadt iżjed Kaletra milli sippost għandek tiehu, kellek lit-tabib tiegħek minnufih.
- Jekk ma tistax tkellem lit-tabib tiegħek, mur l-isptar.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsa tieħu Kaletra

Jekk qed tieħu Kaletra darbtejn kuljum

- Jekk tinnota li tkun qbiżt doża fi żmien 6 sigħat mill-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, hu d-doża maqbuża tiegħek kemm jista' jkun malajr, u mbagħad kompli bid-doża normali tiegħek fil-ħin regolari kif qallekit-tabib tiegħek.
- Jekk tinnota li tkun qbiżtdoża iktar minn 6 sigħat wara l-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, tiehux id-doża maqbuża. Hu d-doża li jmiss bħas-soltu. Tiehux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt.

Jekk qed tieħu Kaletra darba kuljum

- Jekk tinnota li tkun qbiżt doża fi żmien 12-il siegħa mill-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, hu d-doża maqbuża tiegħek kemm jista' jkun malajr, u mbagħad kompli bid-doża normali tiegħek fil-ħin regolari kif qallek it-tabib tiegħek.
- Jekk tinnota li tkun qbiżtdoża ktar minn 12-il siegħa wara l-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, tiehux id-doża maqbuża. Hu d-doża li jmiss bħas-soltu. Tiehux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieqaf tieħu Kaletra

- Twaqqafx Kaletra u tbiddilx id-doża ta' Kaletra li tieħu kuljum qabel ma l-ewwel tikkonsulta mat-tabib tiegħek.
- Dejjem għandek tieħu Kaletra kuljum biex il-medicina tgħin biex tikkontrollalek l-infezzjoni ta' l-HIV, irrispettivament minn kemm tkun qiegħed thossok tajjeb.
- Teħid ta' Kaletra kif irrakkomandat għalik, int għandek l-aħjar çans li tnaqqas ir-rittmu li bih tiżviluppa r-reżistenza għall-prodott.
- Jekk inti m'intix tieħu Kaletra kif qallek it-tabib tiegħek minhabba li qiegħed tesperjenza xi effett sekondarju, informa lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Dejjem żomm biżżejjed Kaletra biex ma tispicçax mingħajr il-medicina. Meta tivjaġġa jew ikollok bżonn tmur l-isptar, kun çert li għandek biżżejjed Kaletra biex iservik sakemm tkun tista' terġa tixtri.
- Komplu hu din il-medicina sakemm it-tabib tiegħek jindikalek mod ieħor.

4. Effetti sekondarji li jista' jkollu

Bħal kull medicina oħra, Kaletra jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Tista' tkun diffiçli li tinnota liema effetti sekondarji huma kkawżati minn Kaletra u huma dawk li jistgħu isehħu minhabba medicini oħra li qed tieħu fl-istess ħin jew minn kumplikazzjonijiet ta' l-infezzjoni ta' l-HIV.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati minn pazjenti li hadu din il-medicina. Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjatament b'dawn is-sintomi, jew b'sintomi oħra. Jekk il-kundizzjoni tibqa' l-istess jew tiggrava, fittex għajjnuna medika.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- dijarrea;
- nawseja
- infezzjoni tal- apparat respiratorju ta' fuq

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- infjammazzjoni tal-frixa;
- rimettar, nefha fiż-żaqq, uġiġh fin naħa t' isfel u ta' fuq tal-istonku, gass, indiġissjoni, nuqqas fl-aptit, mard ta' *refux* mill-istonku għal esofagu li jista' jikkawża uġiġh;
Għarraf lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza nawseja, rimettar jew uġiġh addominali għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa).
- nefha jew infjammazzjoni tal-istonku, intestini u *colon*;
- żieda fil-kolesterol fid-demem, żieda fit-trigliceridi (forma ta' xaħam) fid-demem, pressjoni għolja;
- nuqqas ta' abilita' li l-ġisem jieħu zokkor li tinkludi dijabete mellitus, telf ta' piż;
- numru baxx ta' ċelloli ħomor fid-demem, numru baxx ta' ċelloli bojod fid-demem li ġeneralment jintużaw biex tiġġieled infezzjoni;
- raxx, ekżema, akkomulazzjoni ta' qxur ta' ġilda żejtnija;
- sturdament, anzjeta, diffikulta biex torqod;
- thossok għajjen, mingħajr saħħa u enerġija, ugieħ ta' ras li tinkludi emikranja;
- morliti;
- infjammazzjoni tal-fwied li tinkludi żieda fl-enżimi tal-fwied;
- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu *hives* u nfjammazzjoni tal-ħalq;
- infezzjoni tal- apparat respiratorju ta' isfel
- tkabbir fil-*lymph nodes*;
- impotenza, menstruazzjoni tqila aktar mis-soltu jew imtawla jew nuqqas ta' menstruazzjoni;
- disturbi fil-muskoli bħal dgħjufija u spażmi, uġiġh fil-ġogi, muskoli u d-dahar;
- ħsara fin-nervituri tas sistema nervuża periferali;
- perspirazzjoni eċċessiva bil-lejl, ħakk, raxx li jinkludi boċoċ taħt il-ġilda, infezzjoni tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda jew tal-pori tax-xagħar, akkomulazzjoni ta' fluwidi f' ċelloli jew għadd ta' ċelloli.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- ħolm mhux normali;
- telf jew bidla fis-sens tat-togħma;
- telf tax-xagħar;
- abnormalita' fl-elettrokardjogramma (ECG) li msejha imblukkar atrioventrikulari;
- plakka li tingemgħa fil-vini tiegħek u li tista' twassal għal attack tal-qalb jew puplesija;
- infjammazzjoni tal-vini u arterji kbar u żgħar;
- infjammazzjoni tal-passaġġ tal-marrara;
- roġħda mhux ikkontrollata fil-ġisem;
- konstipazzjoni;
- infjammazzjoni tal-vini fil-fond relatata ma embolu tad-demem;
- ħalq niexef;
- ma tkunx tista' tikkontrolla msarnenk;
- infjammazzjoni tal-ewwel parti tal-musrana żgħira hekk kif taqbez l-istonku, ferita jew ulċera fil-passaġġ digestiv; demem fil-passaġġ intestinali jew rectum;
- ċelloli ħomor tad-demem fl-awrina;
- sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn (suffejra);
- depożitu ta' xaħam fil-fwied, fwied imkabbar;
- nuqqas ta' funzjoni tat-testikoli;
- aggravar ta' sintomi relatati ma infezzjoni mhux attiva fil-ġisem (rikostituzzjoni immunitarja)
- żieda fl-aptit;

- livelli ta' bilirubin għoljin b' mod mhux normali (bilirubin hu kulur li jiġi mit-tkissir ta' ċelloli ħomor tad-demmi);
- tnaqqis fl-apetit sesswali;
- infjammazzjoni tal-kliewi
- mewt tal-għadam ikkawżata b' nuqqas ta' demm fiż-żona;
- tiġrih jew ulċerazzjoni fil-ħalq, infjammazzjoni tal-istonku u intestina;
- falliment tal-kliewi;
- tkissir ta' fibri muskolari li jirriżulta f' telf tal-kontentut (myoglobin) tal-fibri muskolari fid-demmi;
- ħoss f' widna waħda jew tnejn, bħal żanzin, ċempil jew tisfir;
- roġda;
- għeluq mhux normali ta' wiehed mill-valvi (il-valv *tricuspid* tal-qalb);
- sturdament (thossok qed iddur);
- disturb fl-għajnejn, vista mhux normali
- żieda fil-piż

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000

- Raxx u nfafet gravi jew ta' periklu għal hajtek (sindromu ta' *Stevens-Johnson* u *erythema multiforme*).

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

- ġebel fil-kliewi.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f' dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabibjew, lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kaletra

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirxu ma tintax qax mit-tfal.
- Tużax Kaletra wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota bidla fil-kulur.

Kif għandi narmi Kaletra li ma jkunx intuża?

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża.

Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kaletra

Is-sustanzi attivi huma lopinavir u ritonavir.

Kull pillola Kaletra fiha 100 mg lopinavir u 25 mg ritonavir.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Pillola

Colloidal anhydrous silica, copovidone, sodium stearyl fumarate, sorbitan laurate.

Ir-rita tal-pillola

Polimer ta' l-alkoħol, talkum, dijossidu tat-titanju, macrogols tat-tip 3350, ferric oxide aħmar E172.

Id-Dehra ta' Kaletra u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Kaletra huma roża ċari bil-kodiċi "AC" imnaqqa fihom fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksija b'rita Kaletra 100 mg/25 mg jġu wkoll fi fliexken tal-plastik li fihom 60 pillola.

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Il-Ġermanja

Manifattur:

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq:

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 910

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

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

AbbVieOy
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

Dan il-fuljett kien rivedutl-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.