

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaletra 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra Kaletra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavira (*lopinavir*) kopā ar 50 mg ritonavira (*ritonavir*) (farmakokinētikas pastiprinātājs).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Dzeltena, ar iespaidumu [Abbott logo] un "KA".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Kaletra kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem ir indicēta HIV-1 infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem pēc 2 gadu vecuma.

Lielākā pieredze iegūta, lietojot Kaletra pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju. Dati par iepriekš plaši ar proteāzes inhibitoriem ārstētiem pacientiem ir nepietiekami. Ir nepietiekami dati par iespējamo terapiju pacientiem, kuriem ārstēšana ar Kaletra bijusi neveiksmīga.

Kaletra ar proteāzes inhibitoru ārstētu HIV-1 inficētu pacientu terapijai jāizvēlas, ņemot vērā pacientu individuālo vīrusu rezistences pārbaudi un ārstēšanas anamnēzi (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Kaletra drīkst ordinēt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Lietošana pieaugušajiem un pusaudžiem: ieteicamā Kaletra tablešu deva ir divas 200/50 mg tabletes divreiz dienā, lietojot kopā ar uzturu vai atsevišķi. Kaletra tabletes jānorij veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt. Pacientiem, kuriem ir apgrūtināta rīšana, ir pieejams šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Lietošana bērniem (2 gadus veciem un vecākiem): Kaletra tablešu pieaugušo devu (400/100 mg divreiz dienā) var lietot 40 kg vai smagākiem bērniem, kā arī tiem, kuriem ķermeņa virsmas laukums (ĶVL)* ir lielāks nekā 1,3 m². Par lietošanu bērniem, kas vieglāki par 40 kg un tiem, kuriem ĶVL ir mazāks nekā 1,3 m², lūdzu, skatiet Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma zāļu aprakstā.

* Ķermeņa virsmas laukumu var aprēķināt pēc šādas formulas

$$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{Augums (cm)} \times \text{X Svars (kg)}) / 3600}$$

Bērniem līdz 2 gadu vecumam: Kaletra nav ieteicams lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo dati par zāļu drošību un efektivitāti ir nepietiekami (skatīt apakšpunktu 5.1).

Aknu darbības traucējumi: HIV inficētiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērota lopinavira kopējās iedarbības pastiprināšanās par aptuveni 30%, taču nav paredzams, ka tam varētu būt klīniska nozīme (skatīt apakšpunktu 5.2). Nav pieejami dati par

pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Kaletra nedrīkst dot šiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Nieru darbības traucējumi: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Kaletra uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām un/vai jebkuru no palīgvielām.

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju.

Kaletra satur lopinaviru un ritonaviru, kuri abi ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Kaletra nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kuru klīrenss ir būtiski atkarīgs no CYP3A un kuru koncentrācijas palielināšanās plazmā saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem traucējumiem. Šīs zāles ir astemizols, terfenadīns, midazolāms, triazolāms, cisapriīds, pimoziīds, amiodarons, ergotalkaloīdi (piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns un metilergonovīns).

Lopinavira un ritonavira lietošanas laikā samazinātas to plazmas koncentrācijas un pavājinātas klīniskās iedarbības riska dēļ nedrīkst lietot divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus ārstniecības augu preparātus (skatīt apakšpunktu 4.5).

Rifampicīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar Kaletra, jo to vienlaikus lietošana var ievērojami samazināt lopinavira koncentrāciju, kas savukārt var ievērojami vājināt lopinavira terapeitisko efektivitāti (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti, kuriem ir blakusslimības

Aknu slimības: nav pētīta Kaletra lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar ievērojamiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Kaletra ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kuriem ir B vai C hepatīts, saņemot kombinētu antiretrovirālu terapiju ir palielināts smagu un pat fatālu aknu blakusparādību risks. Vienlaikus lietojot arī pretvīrusu terapiju B un C hepatīta ārstēšanai, lūdzu skatīt attiecīgo zāļu aprakstus.

Lietojo ar kombinēto antiretrovirālo terapiju pacientiem ar jau esošiem aknu funkciju traucējumiem, t.sk. hronisku hepatītu, biežāk novēro aknu funkciju izmaiņas un pacienti jānovēro saskaņā ar standarta klīniskajām rekomendācijām. Ja šiem pacientiem aknu slimība pasliktinās, jāapsver iespēja terapiju pārtraukt vai atcelt.

Nieru slimības: tā kā lopinavira un ritonavira nieru klīrenss ir nenozīmīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav raksturīga palielināta to koncentrācija plazmā. Tā kā lopinavirs un ritonavirs plaši saistās ar olbaltumiem, maz ticams, ka to var nozīmīgā daudzumā izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

Hemofilija: ir ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, to vidū par spontāniem asinsizplūdumiem ādā un hemartrozēm A un B tipa hemofilijas pacientiem, kuri ārstēti ar proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem papildus tika dots VIII faktors. Vairāk nekā pusē ziņoto gadījumu ārstēšanu ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka, ja ārstēšana bija pārtraukta. Tika apstiprināta cēloniska sakarība, kaut gan darbības mehānisms netika izskaidrots. Tādēļ hemofilijas pacienti jābrīdina par iespējamu asiņošanas pastiprināšanos.

Lipīdu līmeņa paaugstināšanās

Ārstēšanas laikā ar Kaletra palielinājās (dažreiz izteikti) kopējā holesterīna un triglicerīdu koncentrācija. Triglicerīdu un holesterīna līmenis jānosaka pirms ārstēšanas ar Kaletra un periodiski

ārstēšanas laikā. Īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem, kuriem sākotnēji ir augsts lipīdu līmenis un anamnēzē lipīdu vielmaiņas traucējumi. Lipīdu vielmaiņas traucējumi klīniski atbilstoši jāārstē (papildus informāciju par iespējamo mijiedarbību ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem skatīt arī apakšpunktu 4.5).

Pankreatīts

Pacientiem, kuri saņem Kaletra, tostarp tiem, kuriem radās hipertrigliceridēmija, ziņots par pankreatīta gadījumiem. Vairumā gadījumu pacientiem anamnēzē bija pankreatīts un/vai vienlaikus tika veikta ārstēšana ar citām pankreatītu izraisošām zālēm. Stipri palielināts triglicerīdu līmenis ir pankreatīta riska faktors. Pacientiem ar progresējošu HIV slimību var būt palielināta triglicerīdu līmeņa un pankreatīta risks.

Par pankreatītu jādomā, ja rodas raksturīgi klīniski simptomi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā) vai patoloģiskas laboratorisko raksturlielumu pārmaiņas (piemēram, palielināts lipāzes vai amilāzes līmenis serumā). Pacienti, kuriem rodas šīs pazīmes vai simptomi, jāizmeklē, un, ja tiek noteikta pankreatīta diagnoze, Kaletra terapija ir jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8).

Hiperglikēmija

Pacientiem, kuri saņem proteāzes inhibitorus, novēroti jauni cukura diabēta gadījumi, hiperglikēmija vai cukura diabēta pastiprināšanās. Dažiem no šiem pacientiem hiperglikēmija bija smaga un dažos gadījumos bija saistīta arī ar ketoacidozi. Daudziem pacientiem bija blakusslimība, kuras dēļ bija nepieciešama ārstēšana ar līdzekļiem, kuru lietošana izraisīja cukura diabēta vai hiperglikēmijas attīstīšanos.

Tauku pārsadale un vielmaiņas traucējumi

Kombinēta antiretrovirāla terapija HIV infekcijas pacientiem ir bijusi saistīta ar ķermeņa taukaudu pārsadali (lipodistrofiju). Pašlaik nav zināmas šī efekta ilgtermiņa sekas. Zināšanas par šo traucējumu mehānismu ir nepilnīgas. Ir hipotēze par proteāzes inhibitoru (PI) un viscerālās lipomatozes, lipoatrofijas un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NRTI) saistību. Augstāku risku lipodistrofijai nosaka individuālie faktori, piemēram, lielāks vecums, un ar zālēm saistītie faktori, piemēram, lielāks antiretrovirālas ārstēšanas ilgums un metabolie traucējumi. Veicot klīnisko izmeklēšanu, jānovērtē tauku pārsadales fizikālās pazīmes. Jāapsver seruma lipīdu līmeņa noteikšana un glikozes līmeņa noteikšana asinīs tukšā dūšā. Lipīdu vielmaiņas traucējumi klīniski atbilstoši jāārstē (skatīt apakšpunktu 4.8).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Zāļu mijiedarbība

Kaletra satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi ir P450 izoformas CYP3A4 inhibitori. Kaletra palielina zāļu, kuras metabolizē galvenokārt CYP3A, koncentrāciju plazmā. Šī vienlaikus lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanās plazmā var pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.5).

Pacientiem, kuri saņem Kaletra, īpaši uzmanīgi jāordinē sildenafilis. Lietojot Kaletra vienlaikus ar sildenafilu, var ievērojami palielināties sildenafilā koncentrācija, un biežākas var būt ar sildenafilu saistītās blakusparādības, to vidū hipotensija, sinkope, redzes izmaiņas un ilgstoša erekcija (skatīt apakšpunktu 4.5).

HMG-CoA reduktāzes inhibitoru simvastatīna un lovastatīna metabolisms ir stipri atkarīgs no CYP3A, tādējādi palielināta miopātijas, tostarp rabdmiolīzes riska dēļ nav ieteicams lietot Kaletra vienlaikus ar simvastatīnu vai lovastatīnu. Lietojot Kaletra vienlaikus ar atorvastatīnu, ko mazākā mērā metabolizē CYP3A4, arī jāievēro piesardzība un jāapsver mazākas devas lietošana. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Īpaši uzmanīgi Kaletra jāordinē vienlaikus ar zālēm, kas inducē QT intervāla pagarināšanos, piemēram, ar hlorfeniramīnu, hinidīnu, eritromicīnu, klaritromicīnu. Kaletra var palielināt vienlaikus lietoto zāļu koncentrāciju un to izraisīto sirds blakusparādību biežumu. Preklīniskos pētījumos, lietojot Kaletra, ziņots par kardiāliem traucējumiem, tādēļ pašlaik nevar noliegt Kaletra iespējamo kardiālo ietekmi (skatīt apakšpunktus 4.8 un 5.3).

Rifampicīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar Kaletra, jo tas var izraisīt nozīmīgu lopinavira koncentrācijas samazināšanos, kas savukārt nozīmīgi vājina lopinavira terapeitisko efektivitāti (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

Efavirenza, nevirapīna, nelfinavira un amprenavira lietošana vienlaikus ar Kaletra tabletēm nav ieteicama. Ja vienlaicīga šo līdzekļu un Kaletra tablešu lietošana ir klīniski indicēta, var apsvērt Kaletra tablešu devas palielināšanu līdz 600/150 mg divreiz dienā. Tomēr lielu Kaletra devu lietošanas drošība nav noskaidrota, tāpēc, lietojot Kaletra tabletes 600/150 mg lielā devā divreiz dienā, īpaša vērība jāvelta lietošanas drošībai (skatīt apakšpunktu 4.5).

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi: tā kā lietojot Kaletra vienlaikus ar estrogēnus saturošiem perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem var būt samazināts etinilestradiola līmenis, jāizmanto alternatīva vai papildus kontracepcijas metode (skatīt apakšpunktu 4.5).

Citi faktori

Ar Kaletra nevar izārstēt HIV infekciju vai AIDS. Tā nemazina HIV nodošanas risku citiem cilvēkiem dzimumkontakta laikā vai saskarsmē ar inficētām asinīm. Jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi. Cilvēkiem, kuri lieto Kaletra, vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV un AIDS saistītas slimības.

Nav ieteicams vienlaikus lietot Kaletra un flutikazonu vai citus glikokortikoidus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais ieguvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kaletra satur lopinaviru un ritonaviru, kuri abi *in vitro* ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Lietojot vienlaikus Kaletra un zāles, kuras primāri metabolizē galvenokārt CYP3A, var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā un pastiprināties vai paildzināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības. Kaletra klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 vai CYP1A2 (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pierādīts, ka Kaletra *in vivo* inducē savu metabolismu un pastiprina dažu zāļu, kuras metabolizē citohroma P450 enzīmi un kas tiek metabolizētas glikuronidizācijas ceļā, bioloģisko transformāciju. Tas var izraisīt koncentrācijas pazemināšanos plazmā un mazināt vienlaikus lietoto zāļu efektivitāti.

Zāles, kuru lietošana kontraindicēta īpaši paredzamās izteiktās mijiedarbības un iespējamo nopietno blakusparādību dēļ, uzskaitītas apakšpunktā 4.3.

Visi pētījumi par mijiedarbību, ja vien nav norādīts citādi, tika veikti izmantojot Kaletra kapsulas, kas nodrošina par 20% mazāku lopinavira ietekmi, nekā tabletes.

Antiretrovirālie līdzekļi

Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI):

Stavudīns un lamivudīns: lietojot Kaletra monoterapijā vai kombinācijā ar stavudīnu un lamivudīnu, klīniskos pētījumos netika novērotas lopinavira farmakokinētikas pārmaiņas.

Didanozīns: didanozīnu ieteicams lietot tukšā dūšā, tādēļ didanozīnu var lietot kopā ar Kaletra tabletēm starp ēdienreizēm.

Zidovudīns un abakavirs: Kaletra inducē glikuronidāciju, tādēļ Kaletra var mazināt zidovudīna un abakavira koncentrāciju plazmā. Šīs iespējamās mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma.

Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI):

Ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktā pētījumā mijiedarbības noskaidrošanai starp Kaletra tabletēm (400/100 mg divreiz dienā) un efavirenu (600 mg četras reizes dienā) atklāts, ka efavirens samazina lopinavira AUC par 16 – 25%. Tāpēc nav ieteicams vienlaikus lietot Kaletra tabletes 400/100 mg lielā devā un efavirenu, jo nav zināma šīs samazinātās lopinavira ietekmes klīniskās sekas. Kad Kaletra tablešu deva tika palielināta līdz 600/150 mg divreiz dienā un lietota kopā ar efavirenu, lopinavira AUC palielinājās par 28 – 44% un ritonavira AUC palielinājās par 62 – 95% salīdzinājumā ar tikai Kaletra tablešu lietošanu 400/100 mg lielā devā divreiz dienā. Šīs lielās lopinavira kopējās ietekmes drošība nav noskaidrota, tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Tomēr, ja ir sākta Kaletra tablešu lietošana 600/150 mg lielā devā kopā ar efavirenu, īpaša vērība jāvelta lietošanas drošībai.

Līdzīga farmakokinētiska mijiedarbība paredzama vienlaicīgas Kaletra tablešu un NNRTI nevirapīna un proteāzes inhibitoru nelfinavira un amprenavira lietošanas gadījumā. Uz šādas vienlaicīgas lietošanas gadījumiem attiecināmi tie paši uzraudzīšanas ieteikumi.

Vienlaikus lietošana ar citiem proteāzes inhibitoriem (PI):

Kontrolētos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem tika pētīta Kaletra (400/100 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar samazinātām amprenavira, indinavira, nelfinavira un sakvinavira devām salīdzinot ar katra HIV proteāzes inhibitora devām, ja nelieto ritonaviru. Ir aprakstīts arī publicēto farmakokinētisko datu salīdzinājums, lietojot amprenaviru un sakvinaviru kopā ar ritonaviru. Bez tam tiek diskutēts par ritonavira potencējošo ietekmi uz lopinavira farmakokinētiku. Jāatzīmē, ka vēsturiskais salīdzinājums ar ritonavira potencētiem proteāžu inhibitoru režīmiem ir jāinterpretē piesardzīgi (skatīt sīkāk par kombinācijām turpmāk). Ņemot vērā drošības un efektivitātes apsvērumus, nav noteiktas konkrētas HIV proteāžu inhibitoru devas lietošanai kombinācijā ar Kaletra. Tādējādi Kaletra un PI vienlaikus lietošana prasa rūpīgu pacienta novērošanu.

Amprenavirs: skatīt ieteikumus par Kaletra tablešu lietošanu vienlaikus ar efavirenu.

Indinavirs: lietojot indinaviru 600 mg divas reizes dienā kombinācijā ar Kaletra, novēroja neizmainītu indinavira AUC, augstāku C_{min} (3,5 reizes) un zemāku C_{max} salīdzinot ar indinaviru 800 mg trīs reizes dienā monoterapijā. Bez tam, lietojot Kaletra un indinaviru kopā, lopinavira koncentrācija netiek izmainīta vēsturiski salīdzinot ar Kaletra lietošanu monoterapijā.

Nelfinavirs: skatīt ieteikumus par Kaletra tablešu lietošanu vienlaikus ar efavirenu.

Sakvinavirs: lietojot sakvinaviru 800 mg divas reizes dienā kopā ar Kaletra, sakvinavira AUC paaugstinās 9,6 reizes salīdzinot ar sakvinavira lietošanu monoterapijā 1200 mg trīs reizes dienā.

Lietojojot sakvinaviru 800 mg divas reizes dienā kombinācijā ar Kaletra, novēroja sakvinavira AUC palielināšanos par apmēram 30%, salīdzinot ar sakvinaviru/ritonaviru 1000/100 mg divas reizes dienā, un iedarbības spēks nebija izmainīts, salīdzinot ar sakvinaviru/ritonaviru 400/400 mg divas reizes dienā.

Kombinējot sakvinaviru 1200 mg divas reizes dienā kopā ar Kaletra, netika novērota tālāka koncentrācijas paaugstināšanās. Bez tam, lietojot vienlaikus abas zāles Kaletra un sakvinaviru, lopinavira koncentrācija netika izmainīta, vēsturiski salīdzinot ar Kaletra monoterapijā.

Ritonavirs: vienlaikus lietojot Kaletra papildus ar ritonaviru 100 mg divas reizes dienā, palielinājās lopinavira AUC un C_{\min} attiecīgi par 33% un 64%, salīdzinot ar Kaletra monoterapijā.

Citas zāles

Antiaritmiskie līdzekļi: (bepridils, sistēmiski ievadīts lidokaīns un hinidīns): to koncentrācija var palielināties, lietojot vienlaikus ar Kaletra. Jāievēro piesardzība un, ja iespējams, jākontrolē terapeitiskā koncentrācija.

Antikoagulanti: var mainīties varfarīna koncentrācija, lietojot vienlaikus ar Kaletra. Ieteicams kontrolēt starptautisko standartizēto attiecību (*international normalized ratio - INR*).

Pretkrampju līdzekļi: (fenobarbitāls, fenitoīns, karbamazepīns): var inducēt CYP3A4 un mazināt lopinavira koncentrāciju.

Dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatori: (piemēram, felodipīns, nifedipīns, nikardipīns): Kaletra var palielināt to koncentrāciju serumā.

HMG-CoA reduktāzes inhibitori: HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, kuru metabolisms ir stipri atkarīgs no CYP3A4, piemēram, lovastatīna un simvastatīna, koncentrācija plazmā var ievērojami palielināties, lietojot to vienlaikus ar Kaletra. Tā kā palielināta HMG-CoA reduktāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, tostarp rābdomiolīzi, šos preparātus nav ieteicams lietot kombinācijā ar Kaletra. Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A4. Lietojot atorvastatīnu vienlaikus ar Kaletra, atorvastatīna C_{\max} un AUC palielinājās vidēji attiecīgi 4,7 un 5,9 reizes. Kopā ar Kaletra jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva. Kaletra un pravastatīna mijiedarbības pētījuma rezultāti neliecina par klīniski nozīmīgu mijiedarbību. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A4, un nav gaidāma to mijiedarbība ar Kaletra. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu.

Deksametazons: var inducēt CYP3A4 un mazināt lopinavira koncentrāciju.

Sildenafilis: lietojot vienlaikus 100 mg sildenafilu vienreizēju devu un 500 mg ritonavira divreiz dienā, līdzsvara koncentrācijā par 1000% palielinājās sildenafilu plazmas AUC. Ņemot vērā šos datus, nav ieteicams vienlaikus lietot sildenafilu un Kaletra, un sildenafilu sākumdeva nekādā gadījumā nedrīkst pārsniegt 25 mg 48 stundu laikā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns) un takrolīms: lietojot vienlaikus ar Kaletra, var palielināties to koncentrācija. Ieteicams biežāk kontrolēt terapeitisko koncentrāciju, līdz stabilizējas šo preparātu līmenis plazmā.

Ketokonazols un itrakonazols: Kaletra var palielināt to koncentrāciju serumā. Nav ieteicams lietot lielas ketokonazola un itrakonazola devas (> 200 mg/dienā).

Klaritromicīns: lietojot vienlaikus ar Kaletra, sagaidāma mērena klaritromicīna AUC palielināšanās. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem jāapsver klaritromicīna devas samazināšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Metadons: pierādīts, ka Kaletra pazemina metadona koncentrāciju plazmā. Ieteicams kontrolēt metadona koncentrāciju plazmā.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi: tā kā lietojot Kaletra vienlaikus ar estrogēnus saturošiem perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem var būt samazināts etinilestradiola līmenis, jāizmanto alternatīva vai papildus kontracepcijas metode.

Rifabutinā: lietojot vienlaikus rifabutinā un Kaletra 10 dienas, rifabutinā (pamatpreparāta un aktīvā 25-O-dezacetil metabolīta) C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 3,5 un 5,7 reizes. Ņemot vērā šos datus, lietojot vienlaikus ar Kaletra, rifabutinā devu ieteicams samazināt par 75% (t.i., 150 mg pārdienās vai 3 reizes nedēļā). Deva turpmāk var būt jāsamazina vēl vairāk.

Rifampicīns: ņemot vērā ievērojamo lopinavira koncentrācijas samazināšanos, rifampicīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar Kaletra (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Divšķautņu asinszāle: lietojot vienlaikus ar divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem ārstniecības augu preparātiem, var mazināties lopinavira un ritonavira līmenis serumā. Šī iedarbība saistīta ar divšķautņu asinszāles radīto zāles metabolizējošo enzīmu indukciju. Tādēļ divšķautņu asinszāli saturošus ārstniecības augu preparātus nedrīkst lietot kombinācijā ar lopinaviru un ritonaviru. Ja pacients jau lieto divšķautņu asinszāles preparātus, to lietošana jāpārtrauc un, ja iespējams, jāpārbauda vīrusu līmenis. Pārtraucot divšķautņu asinszāles preparātu lietošanu, lopinavira un ritonavira līmenis var palielināties. Var būt jāpielāgo Kaletra deva. Inducējošā iedarbība var saglabāties vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar divšķautņu asinszāli (skatīt apakšpunktu 4.3).

Flutikazona propionāts (mijiedarbība ar ritonavīru): klīniskā pētījumā ar veseliem indivīdiem, kuri lietoja ritonavīra 100 mg kapsulas divreiz dienā vienlaikus ar 50 µg intranazāli ievadīta flutikazona propionāta (4 reizes dienā) 7 dienu garumā, flutikazona propionāta līmenis plazmā nozīmīgi palielinājās, turpretī endogēnā kortizola līmenis pazeminājās apmēram par 86% (90% ticamības intervāls 82-89%). Lielāku ietekmi var sagaidīt, ja flutikazona propionātu inhalē. Ziņots par sistēmiskiem kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas saņēma ritonavīru un inhalēja vai intranazāli lietoja flutikazona propionātu; to var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu. Tādējādi, vienlaikus lietojot Kaletra un šos glikokortikosteroīdus nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais ieguvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku (skatīt apakšpunktu 4.4). Jādomā par glikokortikosteroīda devas mazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikosteroīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Bez tam, atceļot glikokortikosteroīdus, devas samazināšanu būtu jāveic progresējoši ilgākā periodā. Flutikazona spēcīgas sistēmiskās iedarbības efekts uz ritonavīra koncentrāciju plazmā pagaidām nav zināms.

Ņemot vērā zināmās metabolisma īpatnības, nav paredzama klīniski nozīmīga mijiedarbība starp Kaletra un fluvastatīnu, dapsonu, trimetoprimu/sulfametoksazolu, azitromicīnu vai flukonazolu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav datu par Kaletra lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta toksiska ietekme uz vairošanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Kaletra nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja tas nav galēji nepieciešams.

Pētījumos ar žurkām konstatēja, ka lopinavirs izdalās ar pienu. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Ar HIV inficētas sievietes nedrīkst zīdīt bērnu nekādos apstākļos, lai izvairītos no HIV pārnesanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kaletra drošība II/III fāzes klīniskos pētījumos pētīta 612 pacientiem, no kuriem 442 pacienti saņēma 400/100 mg divreiz dienā. Dažos pētījumos Kaletra lietoja kombinācijā ar efavirenu vai nevirapīnu.

Biežāk novērotā Kaletra terapijas blakusparādība bija caureja, un tā parasti bija viegla vai vidēji smaga. 48 nedēļu laikā blakusparādību dēļ preparāta lietošanu pārtrauca 4,5% iepriekš neārstētu pacientu un 9% iepriekš ārstētu pacientu.

Svarīgi atzīmēt, ka pacientiem, kuri saņem Kaletra, ziņots par pankreatīta gadījumiem, tostarp pacientiem, kuriem radās hipertrigliceridēmija. Turklāt retos gadījumos Kaletra terapijas laikā ziņots par PR intervāla pagarināšanos (skatīt apakšpunktu 4.4 nodaļas Pankreatīts un Lipīdu līmeņa paaugstināšanās).

Lietojot proteāzes inhibitorus, īpaši kombinācijā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem, ziņots par palielinātu KFK līmeni, mialģijām, miozītu un reti par rabdomiolīzi.

Kombinēta antiretrovirāla terapija ir bijusi saistīta ar ķermeņa taukaudu pārsadali (lipodistrofiju) HIV inficētiem pacientiem, t.sk. subkutāno tauku samazināšanos perifērijā un sejā, intraabdominālo un viscerālo tauku palielināšanos, krūšu hipertrofiju un tauku uzkrāšanos dorsocervikāli (bifeļa kupris).

Kombinētas antiretrovirālas terapijas lietošana tikusi saistīta arī ar patoloģiskām vielmaiņas pārmaiņām, piemēram, hipertrigliceridēmiju, hiperholesterīnēmiju, insulīna rezistenci un hiperglikēmiju un hiperlaktātēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pieaugušajiem pacientiem

Nevēlamās blakusparādības:

Ziņots par šādām vidēji smagām vai smagām blakusparādībām, kas, iespējams, saistītas ar Kaletra lietošanu. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā: ļoti bieži > 1/10, bieži > 1/100, < 1/10, retāk > 1/1000, < 1/100.

Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem pacientiem klīniskajos pētījumos		
Infekcijas un parazītozes	Retāk	Vidusauss iekaisums, bronhīts, sinusīts, furunkuloze, bakteriālas infekcijas, vīrusu infekcijas
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (cistas un polipus ieskaitot)	Retāk	Ādas labdabīgi audzēji, cistas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Anēmija, leikopēnija un limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Hipogonādisms vīriešiem, Kušinga sindroms, hipotireoidisms
Metabolisma un barošanās	Retāk	Avitaminoze, dehidratācija, tūska, palielināta

traucējumi		apēte, laktoacidoze, aptaukošanās, anoreksija, cukura diabēts, hiperglikēmija, hipoholesterinēmija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs
	Retāk	Patoloģiski sapņi, uzbudinājums, trauksme, apjukums, depresija, diskinēzija, emocionālā labilitāte, samazināts libido, nervozitāte, patoloģiska domāšana
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
	Retāk	Reiboņi, amnēzija, ataksija, encefalopātija, faciāla paralīze, hipertonijs, neiropātija, parestēzija, perifērs neirīts, miegainība, trīce, garšas sajūtas zudums, garšas izmaiņas, migrēna, ekstrapiramidālais sindroms
Acu slimības	Retāk	Redzes izmaiņas, acu slimības
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirdsklauves, plaušu tūska, miokarda infarkts ¹
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Hipertensija, tromboflebīts, vaskulīts, varikozas vēnas, dziļo vēnu tromboflebīts, vaskulāri traucējumi
Respiratorās, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Retāk	Aizdusa, iesnas, pastiprināts klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja
	Bieži	Slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, vēdera izejas traucējumi, dispepsija, vēdera uzpūšanās, kuņģa-zarnu trakta traucējumi
	Retāk	Palielināts vēders, aizcietējumi, sausuma sajūta mutē, rīšanas traucējumi, enterokolīts, atraugas, ezofagīts, fēču nesaturēšana, gastrīts, gastroenterīts, hemorāģisks kolīts, čūlas mutē, pankreatīts ² , sialadenīts, stomatīts, čūlainis stomatīts, periodontīts
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Retāk	Holecistīts, hepatīts, hepatomegālija, aknu taukainā infiltrācija, aknu jutīgums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, lipodistrofija
	Retāk	Alopēcija, sausa āda, ekzēma, ekfoliatīvs dermatīts, makulopapulāri izsitumi, nagu patoloģiskas pārmaiņas, nieze, seboreja, ādas krāsas pārmaiņas, ādas čūlas, sejas tūska, akne, svīšana, ādas strijas
Skeleta - muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Artralģija, artroze, mialģija, sāpes mugurā, locītavu bojājumi
Nieru un urīnceļu traucējumi	Retāk	Nierakmeņi un patoloģiskas pārmaiņas urīnā, albuminūrija, hiperkalciūrija, nefrīts, hiperurikēmija
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Retāk	Patoloģiska ejakulācija, amenoreja, krūšu palielināšanās, ginekomastija, impotence, menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Astēnija
	Retāk	Sāpes krūtīs, sāpes aiz krūšu kaula, drebuļi,

		drudzis, gripai līdzīgs sindroms, nogurums, sāpes, perifēra tūska., zāļu mijiedarbība
Izmeklējumi	Ļoti bieži (3. vai 4. pakāpe)	Paaugstināts triglicerīdu, kopējā holesterīna un GGT līmenis.
	Bieži (3. vai 4. pakāpe)	Paaugstināts glikozes, amilāzes, AsAT un AlAT līmenis, novirzes aknu funkcionālo testu rezultātos
	Retāk	Pazemināta glikozes tolerance, svara pieaugums, svara zudums, paaugstināts bilirubīns, hormonu līmeņa pārmaiņas, novirzes laboratorisko testu rezultātos

¹ Šai blakusparādībai bija letāls iznākums.

² Skatīt apakšpunktu 4.4 Pankreatīts un Lipīdi

Bērniem

2 gadus veciem un vecākiem bērniem drošības raksturojums ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

Nevēlamās blakusparādības bērniem klīniskajos pētījumos		
Infekcijas un parazitozes	Bieži	Vīrusu infekcijas
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Garšas izmaiņas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Aizcietējumi, vemšana, pankreatīts*
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Bieži	Hepatomegālija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, sausa āda
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Drudzis
Izmeklējumi	Bieži (3. vai 4. pakāpe)	Palielināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, samazināts hemoglobīna līmenis, samazināts trombocītu skaits, paaugstināts nātrijs, paaugstināts kālijs, paaugstināts kalcījs, paaugstināts bilirubīns, paaugstināts AlAT, paaugstināts AsAT, paaugstināts kopējā holesterīns, paaugstināts amilāzes, paaugstināts urīnskābes līmenis; samazināts nātrijs, samazināts kālijs un samazināts kalcīja līmenis; samazināts neitrofilu skaits.

* skatīt apakšpunktu 4.4 Pankreatīts un Lipīdi

Pēcreģistrācijas pieredze

Pacienti, kuriem tiek veikta ārstēšana ar Kaletra un ir vai nav nosakāmi hepatīta riska faktori, ziņots par hepatītu un, retos gadījumos, par dzelti.

4.9 Pārdozēšana

Pašlaik pieredze par akūtu Kaletra pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota.

Suņiem novēroja šādas klīniski nelabvēlīgas pazīmes: siekalošanās, vemšana un caureja/patoloģiskas izkārnījumu pārmaiņas. Pelēm, žurkām vai suņiem novērotās toksiskuma pazīmes ir samazināta aktivitāte, ataksija, novājēšana, dehidratācija un trīce.

Kaletra pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Kaletra pārdozēšanas ārstēšanai jāizmanto vispārējie uzturošie pasākumi, to vidū dzīvībai svarīgo funkciju kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Ja nepieciešams, neuzsūkušos aktīvo vielu var izvadīt ar vemšanu vai kuņģa skalošanu. Lai izvadītu neuzsūkušos aktīvo vielu, var izmantot aktivēto ogli. Tā kā Kaletra plaši saistās ar olbaltumiem, ar dialīzi nevar izvadīt nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzeklis sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: J05A E06.

Darbības mehānisms: lopinavirs nodrošina Kaletra pretvīrusu darbību. Lopinavirs ir HIV-1 un HIV-2 proteāzes inhibitors. HIV proteāzes inhibēšana novērš *gag-pol* poliproteīnu šķelšanu, tādējādi veidojas nenobrieduši, neinfekciozi vīrusi.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*: *in vitro* lopinavira pretvīrusu aktivitāti pret laboratoriskiem un klīniskiem HIV celmiem pētīja attiecīgi akūti inficētās limfoblastisku šūnu līnijās un perifērisko asiņu limfocītos. Ārpus cilvēka seruma lopinavira vidējā EK_{50} pret pieciem dažādiem HIV-1 laboratoriskiem celmiem bija 19 nM. Bez cilvēka seruma un ar 50% cilvēka seruma lopinavira vidējā EK_{50} pret HIV-1_{IIIB} MT4 šūnās bija attiecīgi 17 nM un 102 nM. Bez cilvēka seruma lopinavira vidējā EK_{50} bija 6,5 nM pret vairākiem klīniski izolētiem HIV-1.

Rezistence

In vitro tika radīti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret lopinaviru. *In vitro* HIV-1 apstrādāja ar lopinaviru un ar lopinaviru + ritonaviru koncentrācijā, kas atbilst koncentrācijai plazmā, lietojot Kaletra. Šādi apstrādātu vīrusu genotipiska un fenotipiska analīze liecina, ka ritonavira klātbūtne šādās koncentrācijās būtiski neietekmē pret lopinaviru rezistentu vīrusu veidošanos.

Kopumā *in vitro* veiktā lopinavira un citu proteāzes inhibitoru krustotās rezistences fenotipiskā raksturošana liecina, ka samazināta jutība pret lopinaviru stingri korelē ar samazinātu jutību pret ritonaviru un indinaviru, bet stingri nekorelē ar samazinātu jutību pret amprenaviru, sakvinaviru un nelfinaviru.

Fenotipiski samazinātas jutības pret lopinaviru genotipiska korelācija bija vīrusiem, kas bijuši pakļauti citu proteāzes inhibitoru iedarbībai. *In vitro* novērtēja lopinavira pretvīrusu aktivitāti pret 112 klīniskiem izolātiem, kas ņemti no pacientiem, kuriem ārstēšana ar vienu vai vairākiem proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga. Šai pārbaudē tālāk minētās HIV proteāzes mutācijas tika saistītas ar samazinātu *in vitro* jutību pret lopinaviru: L10F/I/R/V, K20M/R, L241, M461/L, F53L, 154L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, 184V un L90M. Lopinavira vidējā EK_{50} pret izolātiem ar 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 un 8 – 10 mutācijām iepriekš minētās aminoskābju pozīcijās bija attiecīgi 0,8; 2,7; 13,5 un 44,0 reizes augstāka nekā EK_{50} pret dabiska tipa HIV. 16 vīrusiem, kam jutība mainījās > 20 reizes, visiem bija mutācijas 10., 54., 63. plus 82. un/vai 84. pozīcijā. Turklāt tiem bija vidēji trīs mutācijas 20., 24., 46., 53., 71. un 90. aminoskābju pozīcijā.

Kaletra pretvīrusu aktivitāte pacientiem, kuriem ārstēšana ar proteāzes inhibitoru bijusi neveiksmīga: samazinātas *in vitro* jutības pret lopinaviru klīnisko nozīmi pētīja, nosakot virusoloģisko atbildreakciju pret Kaletra terapiju, ņemot vērā vīrusa sākotnējo genotipu un fenotipu, 56 pacientiem, kuriem iepriekš ārstēšana ar vairākiem proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga. Lopinavira EK_{50} pret 56 sākotnējiem vīrusu izolātiem bija 0,6 – 96 reizes augstāka nekā EK_{50} pret dabiska tipa HIV. Pēc 48

ārstēšanas nedēļām ar Kaletra, efavirenzu un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem HIV RNS līmeni plazmā ≤ 400 kopijas/ml novēroja 93% (25/27), 73% (11/15) un 25% (2/8) pacientu, kuriem sākotnēji bija attiecīgi < 10 reizes, 10 līdz 40 reizes un > 40 reizes samazināta jutība pret lopinaviru. Turklāt virusoloģisku atbildreakciju novēroja 91% (21/23), 76% (15/21) un 33% (2/6) pacientu ar 0 - 5, 6 - 7 un 8 - 10 HIV proteāzes mutācijām, kas saistītas ar samazinātu *in vitro* jutību pret lopinaviru. Tā kā šie pacienti iepriekš nebija lietojuši ne Kaletra, ne efavirenzu, atbildreakcija daļēji var būt saistīta ar efavirenza pretvīrusu darbību, īpaši pacientiem, kuriem ir pret lopinaviru izteikti rezistenti vīrusi. Pētījumā nav iekļauta pacientu kontrolgrupa, kuri nesaņēma Kaletra.

Vīrusu rezistences novērtēšana Kaletra terapijas laikā: II fāzes pētījumos no 227 antiretrovirālu ārstēšanu nesaņēmušiem un proteāzes inhibitorus saņēmušiem pacientiem, no četriem pacientiem ar nosakāmu vīrusu slodzi (> 400 kopijas/ml) pēc ārstēšanas ar Kaletra ≥ 12 nedēļas izdalītiem vīrusiem konstatēja ievērojami samazinātu jutību pret lopinaviru, salīdzinot ar atbilstošiem sākotnēji izolētiem vīrusiem. Lopinavira vidējā EK_{50} pret četriem sākotnējiem izolātiem bija 2,8 reizes (0,7 – 5,2 reizes) augstāka nekā EK_{50} pret dabiska tipa HIV, un katram no četriem sākotnējiem izolātiem bija četras vai vairāk HIV proteāzes mutācijas, kas saistītas ar rezistenci pret proteāzes inhibitoriem. Pēc šo četru pacientu ārstēšanas ar Kaletra lopinavira vidējā EK_{50} palielinājās 55 reizes (9,4 – 99 reizes), salīdzinot ar dabiska tipa HIV, un novēroja 2 – 3 papildmutācijas 10., 24., 33., 46., 54., 63., 71. un/vai 82. aminoskābju pozīcijā.

II fāzes pētījumā (M97-720) 204 ārstēšanas nedēļu laikā 11 pacientiem no kopumā 16 pacientiem, kuriem bija apstiprināts HIV RNS kopiju skaits vairāk nekā 400 kopijas/ml, vīrusu izolātu genotipēšana neatklāja primāras vai aktīvas lokalizācijas mutācijas proteāzē (aminoskābes 8., 30., 32., 36., 47., 48., 50., 82., 84. un 90. pozīcijā) vai proteāzes inhibitoru fenotipisku rezistenci.

Krustotā rezistence: šai pētniecības fāzē ir maz informācijas par Kaletra terapijas laikā izmeklēto vīrusu krustoto rezistenci. Izolētie vīrusi no četriem pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar vienu vai vairākiem proteāzes inhibitoriem un kuriem attīstījās pastiprināta lopinavira fenotipiska rezistence Kaletra lietošanas laikā, saglabāja rezistenci, vai tiem attīstījās krustota rezistence pret ritonaviru, indinaviru un nelfinaviru. Visi atlasītie vīrusi vai nu saglabāja pilnīgu jutību pret amprenaviru, vai tiem novēroja mēreni samazinātu jutību pret amprenaviru (līdz 8,6 reizēm vienlaikus ar 99 reizes palielinātu rezistenci pret lopinaviru). Izolētie vīrusi no diviem pacientiem, kuriem iepriekš nebija veikta ārstēšana ar sakvinaviru, saglabāja pilnīgu jutību pret sakvinaviru.

Klīniskās farmakodinamikas dati

Kaletra ietekme (kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem) uz bioloģiskiem marķieriem (HIV RNS līmeni plazmā un CD_4 skaitu) pētīta 48 nedēļu kontrolētā pētījumā ar Kaletra un 204 nedēļu papildpētījumos ar Kaletra.

Lietošana pieaugušajiem

Pacienti, kuriem iepriekš nav veikta antiretrovirāla ārstēšana

M98-863 ir randomizēts, dubultmaskēts pētījums ar 653 iepriekš antiretrovirālu terapiju nesaņēmušiem pacientiem Kaletra (400/100 mg divreiz dienā) pētīšanai, salīdzinot ar nelfinaviru (750 mg 3 reizes dienā) + nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem. Veicot *intent to treat* analīzi - pacientiem, par kuriem nav datu, virusoloģisko terapiju uzskatot par neveiksmīgu, pēc 48 nedēļām tā daļa pacientu, kuriem HIV RNS bija < 400 kopijas/ml, Kaletra grupā bija 75% un nelfinavira grupā – 63%. Vidējais sākotnējais CD_4 šūnu skaits bija 259 šūnas/mm³ (2 līdz 949 šūnas/mm³) un vidējais sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā bija 4,9 log₁₀ kopijas/ml (2,6 līdz 6,8 log₁₀ kopijas/ml). 48 terapijas nedēļu laikā pacientu daļa Kaletra grupā, kuriem RNS līmenis plazmā bija < 50 kopijas/ml, bija 67% un nelfinavira grupā – 52%. CD_4 šūnu skaits, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, palielinājās vidēji par 207 šūnām/mm³ Kaletra grupā un par 195 šūnām/mm³ nelfinavira grupā. 48 terapijas nedēļu laikā Kaletra grupā bija statistiski nozīmīgi lielāka daļa pacientu, kuriem HIV RNS bija < 50 kopijas/ml, salīdzinot ar nelfinavira grupu.

Ilgstoša virusoloģiska atbildes reakcija pret Kaletra (kombinācijā ar lamivudīnu un stavudīnu) novērota arī nelielā II fāzes pētījumā (M97-720) 204 ārstēšanas nedēļu laikā. 204 ārstēšanas nedēļu laikā pacientu daļa, kuriem HIV RNS bija < 400 (< 50) kopijas/ml, bija 71% (70%) [n = 100, ieskaitot 40 pacientus, kuri saņēma ieteicamās Kaletra devas visas 204 nedēļas] un attiecīgais vidējais CD₄ šūnu skaita palielinājums bija 440 šūnas/mm³. Divdesmit astoņi pacienti (28%) pārtrauca pētījumu, tostarp deviņi (9%) blakusparādību dēļ un viens (1%) nāves dēļ.

Pacienti, kuriem iepriekš veikta antiretrovirāla terapija

M97-765 pētījums ir randomizēts, dubultmaskēts pētījums, lai novērtētu divas dažādas Kaletra devas (400/100 mg un 400/200 mg, abas devas divreiz dienā) kombinācijā ar nevirapīnu (200 mg divreiz dienā) un diviem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem 70 pacientiem, kuriem iepriekš lietots viens proteāzes inhibitors un nav lietots nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitors. Sākotnējais CD₄ šūnu skaits vidēji bija 349 šūnas/mm³ (72 – 807 šūnas/mm³) un sākotnējais HIV–1 RNS līmenis plazmā vidēji bija 4,0 log₁₀ kopijas/ml (2,9 – 5,8 log₁₀ kopijas/ml). Veicot *intent to treat* analīzi - pacientiem ar trūkstošiem datiem virusoloģisko terapiju uzskatot par neveiksmīgu, pacientu daļa, kuriem HIV RNS bija < 400 (< 50) kopijas/ml pēc 24 nedēļām, bija 75% (58%) un CD₄ šūnu skaits, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, 36 pacientiem, kuri saņēma 400/100 mg Kaletra, bija 174 šūnas/mm³.

M98-957 ir randomizēts, atklāts pētījums, lai novērtētu ārstēšanu ar divām dažādām Kaletra devām (400/100 mg un 533/133 mg, abas devas divreiz dienā) kombinācijā ar efavirenu (600 mg reizi dienā) un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem 57 pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vairākus proteāzes inhibitorus, bet nav saņēmuši nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus. Laikā starp 24. un 48. nedēļu pacienti, kuri pēc nejaušības principa saņēma 400/100 mg devu, sāka lietot 533/133 mg devu. Sākotnējais CD₄ šūnu skaits vidēji bija 220 šūnas/mm³ (13 līdz 1030 šūnas/mm³). Veicot *intent to treat* analīzi abām grupām kopā (n = 57) - pacientiem ar trūkstošiem datiem virusoloģisko terapiju uzskatot par neveiksmīgu, pacientu daļa, kuriem HIV RNS bija < 400 kopijas/ml pēc 48 nedēļām, bija 65%, un CD₄ šūnu skaits, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, vidēji palielinājās par 94 šūnām/mm³.

Lietošana bērniem

M98-940 ir atklāts pētījums, kurā Kaletra šķidrā zaļu forma pētīta 100 bērniem, kuri iepriekš nebija saņēmuši antiretrovirālu ārstēšanu (44%) un kuri iepriekš bija saņēmuši antiretrovirālu terapiju (56%). Visi pacienti nebija ārstēti ar nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma vai nu 230 mg lopinavira/57,5 mg ritonavira uz m², vai 300 mg lopinavira/75 mg ritonavira uz m². Iepriekš neārstēti pacienti saņēma arī nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus. Iepriekš ārstēti pacienti saņēma nevirapīnu un līdz diviem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem. Abu dozēšanas shēmu drošību, efektivitāti un farmakokinētiskās īpašības novērtēja pēc 3 ārstēšanas nedēļām katram pacientam. Pēc tam visi pētījuma dalībnieki saņēma 300/75 mg/m² devu. Pacientu vidējais vecums bija 5 gadi (diapazonā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem), 14 pacienti bija jaunāki par 2 gadiem un 6 pacienti bija 1 gadu veci vai jaunāki. Sākotnējais CD₄ šūnu skaits bija vidēji 838 šūnas/mm³, un sākotnējais HIV–1 RNS līmenis plazmā vidēji bija 4,7 log₁₀ kopijas/ml. 48 ārstēšanas nedēļās HIV RNS līmenis < 400 kopijas/ml bija 84% antiretrovirālu ārstēšanu nesaņēmušiem pacientiem un 75% antiretrovirālu ārstēšanu saņēmušiem pacientiem, un CD₄ šūnu skaita palielināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, vidēji bija attiecīgi 404 šūnas/mm³ un 284 šūnas/mm³.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Lopinavira farmakokinētiskās īpašības, lietojot vienlaikus ar ritonaviru, pētītas veseliem pieaugušajiem brīvprātīgiem un ar HIV inficētiem pacientiem; starp abām grupām nenovēroja būtiskas atšķirības. Lopinaviru gandrīz pilnībā metabolizē CYP3A. Ritonavirs inhibē lopinavira metabolizēšanos, tādējādi paaugstinot lopinavira līmeni plazmā. Pētījumos, lietojot Kaletra 400/100 mg divreiz dienā, ar HIV inficētiem pacientiem lopinavira vidējā līdzsvara koncentrācija plazmā bija 15 līdz 20 reizes augstāka nekā ritonavira koncentrācija. Ritonavira līmenis plazmā ir

mazāks nekā 7% no tā, kāds novērots pēc 600 mg ritonavira lietošanas divreiz dienā. *In vitro* lopinavira EK_{50} ir apmēram 10 reizes zemāka nekā ritonaviram. Tādēļ Kaletra pretvīrusu aktivitāti nodrošina lopinavirs.

Uzsūkšanās: atkārtoti lietojot 400/100 mg Kaletra divreiz dienā 3 līdz 4 nedēļas un neierobežojot ēdiena uzņemšanu, lopinavira maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) vidēji \pm SN bija $9,6 \pm 4,4$ $\mu\text{g/ml}$, un tā tiek sasniegta apmēram 4 stundas pēc lietošanas. Līdzsvara koncentrācija pirms rīta devas ieņemšanas vidēji bija $5,5 \pm 4,0$ $\mu\text{g/ml}$. Lopinavira AUC, lietojot to ik pēc 12 stundas, vidēji bija $82,8 \pm 44,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Lopinavira un ritonavira kombinācijas absolūtā bioloģiskā pieejamība cilvēkam nav noteikta.

Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos: vienas Kaletra tablešu 400/100 mg devas lietošana pēc ēšanas (trekna maltīte, 872 kcal, 56% no taukiem), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, nebija saistīta ar nozīmīgām C_{max} un AUC pārmaiņām. Tāpēc Kaletra tabletes drīkst lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm. Kaletra tabletēm arī novērota mazāka farmakokinētiskā mainība dažāda uztura lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar Kaletra mīkstajām kapsulām.

Izkliede: līdzsvara koncentrācijā apmēram 98 – 99% lopinavira saistās ar seruma olbaltumiem. Lopinavirs saistās gan ar alfa 1 skābo glikoproteīnu (ASG), gan ar albumīnu, tomēr augstāka afinitāte tam ir pret ASG. Līdzsvara stāvoklī lopinavira saistīšanās ar plazmas olbaltumiem paliek nemainīga koncentrācijām, kādas novērotas pēc Kaletra 400/100 mg lietošanas divreiz dienā, un ir līdzīgas veselīgiem brīvprātīgajiem un HIV pozitīviem pacientiem.

Metabolisms: *in vitro* eksperimenti ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka lopinavirs tiek metabolizēts galvenokārt oksidatīvā ceļā. Lopinaviru plaši metabolizē aknu citohroma P450 sistēma, gandrīz tikai CYP3A izoforma. Ritonavirs ir spēcīgs CYP3A inhibitors, kas inhibē lopinavira metabolizēšanos, un tādēļ palielina lopinavira līmeni plazmā. Pētījumā ar ^{14}C –lopinaviru cilvēkiem konstatēja, ka 89% plazmas radioaktivitātes pēc vienreizējas 400/100 mg Kaletra lietošanas veido pamatpreparāts. Cilvēkam konstatēti vismaz 13 lopinavira oksidatīvie metabolīti. 4–okso un 4-hidroksi metabolītu epimēriskie pāri ir galvenie metabolīti ar pretvīrusu aktivitāti, bet tie veido tikai nelielu daudzumu no kopējās plazmas radioaktivitātes. Pierādīts, ka ritonavirs inducē metaboliskos enzīmus, tādējādi inducējot pats savu un arī lopinavira metabolizēšanos. Lietojot vairākas devas, lopinavira koncentrācija pirms devas ieņemšanas ar laiku mazinās, tā stabilizējas apmēram pēc 10 dienām – 2 nedēļām.

Eliminācija: pēc 400/100 mg ^{14}C –lopinavira/ritonavira ieņemšanas attiecīgi apmēram $10,4 \pm 2,3\%$ un $82,6 \pm 2,5\%$ no lietotās ^{14}C –lopinavira devas konstatējami urīnā un izkārnījumos. Lopinaviru nemainītā veidā urīnā un izkārnījumos konstatēja attiecīgi 2,2% un 19,8% lietotās devas. Pēc vairāku devu lietošanas mazāk nekā 3% lopinavira devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Lopinavira efektīvais pusperiods, lietojot to ik pēc 12 stundas, vidēji bija 5 – 6 stundas, un lopinavira šķietamais perorālais klīrens (CL/F) ir 6 līdz 7 l/h.

Īpašas pacientu grupas

Bērni

Farmakokinētikas dati bērniem līdz 2 gadu vecumam ir ierobežoti. Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma 300/75 mg/m^2 devu divreiz dienā un 230/57,5 mg/m^2 devu divreiz dienā farmakokinētiku pētīja kopumā 53 pacientiem – bērniem, kuru vecums bija robežās no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem. Lopinavira līdzsvara koncentrācijas AUC, C_{max} un C_{min} vidēji bija attiecīgi $72,6 \pm 31,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $8,2 \pm 2,9$ $\mu\text{g/ml}$ un $3,4 \pm 2,1$ $\mu\text{g/ml}$ pēc Kaletra iekšķīgi lietojamā šķīduma 230/57,5 mg/m^2 lietošanas divreiz dienā bez nevirapīna ($n = 12$) un attiecīgi $85,8 \pm 36,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $10,0 \pm 3,3$ $\mu\text{g/ml}$ un $3,6 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ pēc 300/75 mg/m^2 lietošanas divreiz dienā ar nevirapīnu ($n = 12$). Lietojot 230/57,5 mg/m^2 divreiz dienā bez nevirapīna un 300/75 mg/m^2 divreiz dienā kopā ar nevirapīnu, lopinavira koncentrācija plazmā bija līdzīga kā pieaugušajiem pacientiem, kuri saņem 400/100 mg divreiz dienā bez nevirapīna.

Dzimums, rase un vecums

Kaletra farmakokinētika nav pētīta gados vecākiem cilvēkiem. Pieaugušajiem pacientiem nenovēroja farmakokinētikas atšķirības, kas būtu saistītas ar vecumu vai dzimumu. Nav konstatētas farmakokinētikas atšķirības dažādu rasu pārstāvjiem.

Nieru mazspēja

Kaletra farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju, tomēr, tā kā lopinavira nieru klīrens ir neliels, pacientiem ar nieru mazspēju nav raksturīga kopējā organisma klīrensa mazināšanās.

Aknu mazspēja

Vairākkārtēju devu pētījumā ar lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg divreiz dienā lopinavira farmakokinētiskos raksturlielumus līdzsvara stāvoklī HIV inficētiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzināja ar raksturlielumiem HIV inficētiem pacientiem ar normālu aknu darbību. Novērota neliela kopējās lopinavira koncentrācijas palielināšanās par aptuveni 30%, kam nevarētu būt klīniska nozīme (skatīt apakšpunktu 4.2).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Veicot atkārtotu devu toksiskuma pētījumus ar grauzējiem un suņiem, konstatēja, ka galvenie mērķorgāni ir aknas, nieres, vairogdziedzeris, liesa un cirkulējoši eritrocīti. Aknās novērotās pārmaiņas bija šūnu tūska ar fokālu deģenerāciju. Iedarbība, kas izraisīja šīs pārmaiņas, bija salīdzināma ar klīnisko iedarbību cilvēkam vai vājāka, bet dzīvniekiem lietotās devas bija 6 reizes lielākas nekā ieteiktās klīniskās devas. Nelielu nieru kanāliņu deģenerāciju konstatēja pelēm, kas bija pakļautas divreiz spēcīgākai iedarbībai nekā ieteicams cilvēkam; nieres netika bojātas žurkām un suņiem. Žurkām samazināts tiroksīna līmenis serumā izraisīja pastiprinātu TSH atbrīvošanos un vairogdziedzera folikulāro šūnu hipertrofiju. Šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas pēc aktīvās vielas lietošanas pārtraukšanas, un tās nenovēroja pelēm un suņiem. Kumba negatīvu anizocitozi un poikilocitozi novēroja žurkām, bet pelēm un suņiem to nekonstatēja. Palielinātas liesas ar histiocitozi novēroja žurkām, bet citām sugām šādas pārmaiņas nekonstatēja. Grauzējiem bija palielināts holesterīna līmenis serumā, bet suņiem tas nebija palielināts, triglicerīdu līmenis bija palielināts tikai pelēm.

Pētījumos *in vitro* klonēti cilvēka sirds kālija kanāli (HERG) tika inhibēti par 30% pie augstākās pārbaudītās lopinavira/ritonavira koncentrācijas, atbilstošas lopinavira iedarbībai, kas rada 7 reizes lielāku kopējo un 15 reizes lielāku brīvo maksimālo līmeni plazmā, nekā lietojot maksimālās rekomendētās terapeitiskās devas. Turpretim suņiem līdzīgas lopinavira/ritonavira devas neizraisīja sirds Purkinjē šķiedru repolarizācijas novēlošanos. Zemākas lopinavira/ritonavira koncentrācijas neizraisīja nozīmīgu kālija (HERG) kanālu blokādi. Izklīdes audos pētījumos uz žurkām netika konstatēta ievērojama zāļu retence sirdī: 72 stundu AUC sirdī sastādīja apmēram 50% no plazmā konstatētā AUC. Tādejādi varētu domāt, ka lopinavira līmenis sirdī ievērojami nepārsniedz līmeni plazmā.

Suņiem elektrokardiogrammā novēroja izteiktus U zobus vienlaikus ar pagarinātu PR intervālu un bradikardiju. Uzskata, ka šo iedarbību izraisa elektrolītu līdzsvara traucējumi.

Kaut gan šo preklīnisko datu klīniskā nozīme nav zināma, nevar noliegt zāļu ietekmes iespēju uz sirdi cilvēkam (skatīt arī apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Žurkām, lietojot mātiņi toksisku devu, novēroja embriofetotoksiskumu (grūtniecības pārtraukšanas, samazinātu augļa izdzīvošanu, samazinātu augļa ķermeņa masu, palielinātu skeleta anomāliju biežumu) un toksisku ietekmi uz attīstību pēc dzimšanas (samazinātu mazuļu dzīvildzi). Lopinavira/ritonavira sistēmiskā iedarbība, lietojot mātiņi un augļa attīstībai toksiskas devas, bija vājāka nekā plānotā terapeitiskā iedarbība cilvēkam.

Ilgstošos lopinavira/ritonavira kanceroģenēzes pētījumos pelēm konstatēja negenotoksisku, mitogēnu aknu audzēju indukciju. Parasti uzskata, ka tam ir neliela saistība ar risku cilvēkam. Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām tumorogēnu iedarbību nekonstatēja. Vairākos *in vitro* un *in vivo* testos, tostarp Eimsa baktēriju atgriezenisko mutāciju testā, peļu limfomas testā, peļu mikrokodoliņu testā un hromosomu aberāciju testos ar cilvēka limfocītiem, lopinaviram/ritonaviram nekonstatēja mutagēnas vai klastogēnas īpašības.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes saturs:

kopovidons,
sorbitāna laurāts,
koloidāls bezūdens silīcija dioksīds,
nātrija stearilfumarāts

Apvalks:

hipromeloze,
titāna dioksīds,
makrogols, tips 400 (polietilēnglikols 400),
hidroksipropilceluloze,
talks,
koloidāls bezūdens silīcija dioksīds,
makrogols, tips 3350 (polietilēnglikols 3350),
dzeltenais dzelzs oksīds E172,
polisorbāts 80.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles slēgtas ar propilēna vāciņiem. Pudelē ir 120 tabletes.

Iepakojumā ir 1 pudele (120 tabletes).

PVH/fluorpolimēra folijas plāksnītes. Kārbiņā ir 5 folijas plāksnītes ar 8 apvalkotajām tabletēm katrā (40 tabletes). Iepakojumā ir 3 kārbiņas (120 tabletes).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/172/004
EU/1/01/172/005

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 20. martā
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 22. martā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

06/2006