

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KALETRA® (200 mg/50 mg) film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film tablet, farmakokinetik güçlendirici olarak 50 mg ritonavir ile birlikte formüle edilmiş olan 200 mg lopinavir içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film Tablet

Sarı renklidir. 'Abbott' logosu ve "KA" harfleri basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonlar

KALETRA®, diğer antiretroviral ajanlarla kombine olarak erişkinlerde ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda HIV-1 enfeksiyonu tedavisi için endikedir.

KALETRA® ile en çok ürünün antiretroviral tedavinin başındaki hastalarda kullanımından tecrübe elde edilmiştir. Daha önce ağır proteaz inhibitör tedavisi görmüş hastalardaki veriler sınırlıdır. KALETRA® tedavisinde başarısız olunmuş hastalardaki kurtarma tedavisi verileri sınırlıdır.

HIV-1 enfeksiyonlu proteaz inhibitör tedavisi geçirmiş hastalarda KALETRA® seçimi, bireysel viral direnç testine ve hastanın tedavi geçmişine göre belirlenmelidir. (bakınız bölüm 4.4. ve 5.1)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

KALETRA®, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından reçete edilmelidir.

Yetişkinler ve ergenler:

Kaletra Tabletler, bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli, kırılmamalı ya da ezilmemelidir. Yutma güçlüğü olan hastalar için oral solüsyon mevcuttur.

Önerilen oral doz aşağıdaki gibidir:

Daha evvel tedavi görmemiş hastalarda:

- Kaletra Tabletler 400/100 mg (2 Tablet) günde iki kez yemeklerle ya da tek başına
- Kaletra Tabletler 800/200 mg (4 Tablet) günde bir kez yemeklerle ya da tek başına

Daha evvel tedavi görmüş hastalarda:

- Kaletra Tabletler 400/100 mg (2 Tablet) günde iki kez yemeklerle ya da tek başına

Günde bir kez Kaletra uygulaması daha evvel tedavi görmüş hastalarda çalışılmamıştır.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler

Karaciğer yetmezliği

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda lopinavir maruziyetinde ortalama %30'luk bir artış gözlemlenmiştir ama bunun klinik bir anlamı olması beklenmemektedir (bakınız Bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veriler mevcut değildir. KALETRA® bu hastalara verilmemelidir (bakınız Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. KALETRA® şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında dikkatli olunması gerekir (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon (2 yaş ve üstü)

Pediyatrik hastalarda günde bir kez alınan lopinavir/ritonavir değerlendirilmemiştir. KALETRA® efavirenz, nevirapin veya amprenavir ile eş zamanlı alınmayan yetişkin dozu (günde iki defa 400/100 mg), 35 kg veya üstündeki çocuklarda veya Vücut Yüzey Alanı (BSA)* 1.4 m² veya daha büyük olan çocuklarda kullanılabilir. Vücut ağırlığı 35 kg veya BSA 0.5 ila 1.4 m² arasında olan ve tablet yutabilen çocuklar için lütfen aşağıdaki doz tablosuna bakınız. KALETRA® Oral Solüsyon BSA 0.5 m² den küçük veya güvenle tablet yutamayan çocuklar için uygundur.

*Vücut yüzey alanı aşağıdaki denklemden hesaplanabilir:

$$BSA (m^2) = \sqrt{[Boy (cm) \times Ağırlık (kg)] / 3600}$$

Aşağıdaki tablo KALETRA® 100/25 mg tabletlerin BSA'ya dayanan doz talimatlarını içermektedir:

Efavirenz, nevirapin veya amprenavir ile eş zamanlı alınmayan ve BSA'ya dayanan pediyatrik doz talimatı	
Vücut Yüzey Alanı (m²)	Günde iki kere tavsiye edilen 100/25 mg tablet sayısı
≥ 0.5 ila < 0.9	2 tablet (200/50 mg)
≥ 0.9 ila < 1.4	3 tablet (300/75 mg)
≥ 1.4	4 tablet (400/100 mg)

Eş zamanlı tedavi: *Efavirenz, nevirapin veya amprenavir*

Aşağıdaki tablo çocuklarda efavirenz, nevirapin veya amprenavir ile eş zamanlı alınan ve BSA'ya dayanan 100/25 mg tabletlerin doz talimatını içermektedir:

Efavirenz, nevirapin veya amprenavir ile eş zamanlı alınan ve BSA'ya dayanan pediyatrik doz talimatı	
0.5 ila < 0.8	2 tablet (200/50 mg)
≥ 0.8 ila < 1.2	3 tablet (300/75 mg)
≥ 1.2	4 tablet (400/100 mg)

2 yaşın altındaki çocuklarda

Güvenlik ve etkinlik verilerinin yetersiz olması nedeniyle 2 yaşın altındaki çocuklarda KALETRA® kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon

Genel olarak, sıklıkla düşük karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonları gösteren ve beraberinde hastalığı olan veya diğer ilaç tedavileri gören yaşlı hastaların ilaç alımında ve lopinavir/ritonavirin izlenmesinde gerekli tedbirler alınmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Liponavir/ritonavir liponavir, ritonavir veya yardımcı maddelerden birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

KALETRA® her ikisi de CYP3A izoformu olan P450'nin inhibitörleri olan lopinavir ve ritonavir içerir. KALETRA® CYP3A'ya yüksek oranda bağımlı ilaçlarla klerens açısından ve kullanıldığında ciddi ve/veya yaşamı tehdit edebilen yüksek plazma konsantrasyonları yaratan ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Bu ilaçlar astemizol, terfenadin, oral midozolam (parenteral alınan midozolam uyarısı için bölüm 4.5'e bakınız), triazolam, sisaprid, pimozid, amiodaron, ergot alkaloidleri (ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin ve metilergonovin gibi) ve vardenafil.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar, plazma konsantrasyonlarında düşme riskine ve lopinavir ile ritonavirin klinik etkisinin azalmasına sebebiyet vermesine bağlı olarak lopinavir ve ritonavir alınırken kullanılmamalıdır. (bakınız bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Dikkat!

KALETRA® Film Tablet, daha önceden kullandığınız KALETRA® Yumuşak Kapsül ile karıştırılmamalıdır. KALETRA® Film Tablet kullanmaya başladıktan sonra aynı ilacı kullanmaya devam ediniz. KALETRA® Film Tablet bir seferde 2 tablet birlikte olmak üzere, 12 saatte bir 2 tablet şeklinde kullanılır. Başladığınız ürünle tedaviye devam ediniz. Detaylı bilgi için doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

UYARILAR

Antimikobakteriyel

Standart dozdaki lopinavir/ritonavir, rifampisin ile birlikte uygulanmamalıdır çünkü lopinavir konsantrasyonlarındaki büyük düşüşler, terapötik etkide anlamlı ölçüde azalmaya neden olabilmektedir.

Kortikosteroidler

Lopinavir/ritonavir ve flutikazon propionatın birlikte uygulanması sonucunda flutikazon propionatın plazma düzeyleri anlamlı ölçüde artar ve serum kortizol konsantrasyonları azalır. Ritonavir, inhalasyon yoluyla veya intranasal olarak uygulanan flutikazon propionatla birlikte uygulandığında Cushing sendromu ve adrenal süpresyon dahil sistemik kortikosteroid etkiler bildirilmiştir. Budesonid gibi flutikazona benzer biçimde metabolize edilen diğer inhale kortikosteroidlerle lopinavir/ritonavirin birlikte uygulanması ile rastlanılan benzer bulgular göz ardı edilemez. Bu inhale ya da intranasal olarak uygulanan kortikosteroidler, lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında özel dikkat gösterilmelidir.

Eretil fonksiyon bozukluğu ilaçları

Lopinavir/ritonavir alan hastalara sildenafil, tadalafil ya da vardenafil reçetelenirken özellikle dikkatli olunmalıdır. Lopinavir/ritonavir ile bu ilaçların birlikte uygulanmasının bu ilaçların konsantrasyonlarını önemli ölçüde artırması beklenir ve hipotansiyon, ve ereksiyonda uzama dahil sildenafil ile bağlantılı advers olaylarda bir artışla sonuçlanabilir (bakınız bölüm 4.5).

Bitkisel ilaç etkileşimleri

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel ürünler, proteaz inhibitörlerinin plazma konsantrasyonlarını azaltabileceğinden lopinavir/ritonavir alan hastalar tarafından kullanılmamalıdır. Bu durum lopinavire ya da proteaz inhibitörlerinin terapötik sınıfına direnç gelişimi ve terapötik etkinin kaybı ile sonuçlanabilir (bakınız Bölüm 4.5).

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

Lopinavir/ritonavir ile simvastatin veya lovastatinin bir arada kullanılması önerilmemektedir. Rabdomiyoliz dahil miyopati gibi ciddi reaksiyonlar için potansiyeli artırabileceğinden lopinavir/ritonavir dahil HIV proteaz inhibitörleri, CYP3A4 yolu (örn. atorvastatin) vasıtasıyla metabolize edilen rosuvastatin ya da diğer HMG-CoA redüktaz enzimleri ile eş-zamanlı kullanılırsa dikkat edilmelidir (bakınız bölüm 4.5).

Tipranavir: Çoklu tedavi görmüş olan HIV – pozitif hastalarda ikili proteaz inhibitör kombinasyon tedavisi uygulanan bir klinik çalışmada, günde iki kere 500 mg tipranavir ile ritonavir (günde iki kez 200 mg) ve günde iki kere lopinavir/ritonavir (400/100 mg)'ın birlikte uygulanması, lopinavir EAA (Eğri Altında kalan Alan) ve Cmin değerlerinde sırasıyla %47 ve %70 azalmayla sonuçlanmıştır. KALETRA® ve düşük doz ritonavirle birlikte tipranavir uygulanması bu nedenle önerilmez.

Hiperglisemi

Pazarlama sonrası gözetimlerde proteaz inhibitörleri alan HIV enfeksiyonlu hastalarda yeni başlayan diabetes mellitus, hiperglisemide veya mevcut diabetes mellitusta alevlenme bildirilmiştir. Bu olayların tedavisinde bazı hastalarda ya insüline başlanması ya da dozunun ayarlanması ya da oral hipoglisemik ajanlar gerekmiştir. Bu olguların bazılarında diyabetik ketoasidoz gelişmiştir. Proteaz inhibitörü tedavisini bırakan bu hastalardan bazı vakalarda hiperglisemi kalıcılık göstermiştir. Bu vakalar klinik pratik esnasında gönüllü olarak bildirildiğinden sıklık tahminleri yapılamaz ve proteaz inhibitörü tedavisi ile bu vakalar arasındaki raslantısal ilişki kanıtlanamamıştır.

Pankreatit

KALETRA® alan hastalarda belirgin trigliserid yükselmeleri gelişenler dahil pankreatit olguları bildirilmiştir. Bazı vakalarda ölüm gözlemlenmiştir. Lopinavir/ritonavir ile raslantısal bir ilişkisi kanıtlanmamış olmasına rağmen belirgin trigliserid yükselmesi

pankreatit gelişim için bir risk faktörüdür (bkz. 4.4. Lipid yükselmeleri). Lopinavir/ritonavir tedavisi esnasında ileri HIV hastalığı olan hastalarda trigliserid yükselmesi ve pankreatit ve hikayesinde pankreatit olan hastalarda pankreatitin yeniden nüks etmesi riski olabilir .

KALETRA® HIV enfeksiyonu veya AIDS için çare değildir. HIV enfeksiyonunun cinsel yolla veya kan temasıyla başkalarına bulaşma riskini azaltmaz. Gerekli önlemler alınmalıdır. KALETRA® kullanan kişiler hala enfeksiyon geliştirebilir veya HIV hastalığı ve AIDS ile ilgili diğer rahatsızlıkları geçirebilirler.

ÖNLEMLER

Karaciğer yetmezliği:

KALETRA®, başlıca olarak karaciğerde metabolize olur. Bu nedenle karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalara uygulandığında dikkat edilmelidir. KALETRA®, şiddetli karaciğer yetmezliğinde çalışılmamıştır. Farmakokinetik veriler orta karaciğer yetmezliği bulunan HIV ve HCV'nin ikisi ile de enfekte olmuş hastalarda lopinavir plazma konsantrasyonlarının yaklaşık %30 artış bunun yanısıra plazma proteinlerine bağlanmada düşüşler olduğunu ileri sürer (bkz. Bölüm 5.2). Altta yatan bir hepatit B ya da C hastalığı ya da tedaviden önce transaminazlarında belirgin ölçüde artışlar görülen hastalar, daha ileri safhada transaminaz yükselmeleri gelişimi bakımından artmış bir risk taşıyabilirler. Bazı ölümler dahil karaciğer fonksiyon bozukluğuna dair pazarlama sonrası bildirimler bulunmaktadır. Bu durum genellikle altta yatan kronik hepatit ya da sirozun tedavisi için çoklu tedavi almakta olan ileri düzeyde HIV hastalığına sahip hastalarda meydana gelmiştir. KALETRA® ile bu vakalar arasındaki raslantısal bir ilişki kanıtlanamamıştır. Bu hastalarda özellikle KALETRA® tedavisinin ilk birkaç ayı boyunca artmış AST/ALT'nin izlenmesi düşünülmelidir.

Direnç/Çapraz direnç:

Proteaz inhibitörleri arasında çeşitli ölçülerde çapraz direnç gözlemlenmiştir. Proteaz inhibitörlerinin ardışık uygulanmasının etkililiğinde KALETRA® tedavisinin etkisi araştırma altındadır (bkz. Mikrobiyoloji)

Hemofili:

Proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen tip A ve B hemofili hastalarında spontan deri hematomları ve hemartroz dahil kanamalarda artış olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalara ilave faktör VIII verilmiştir. Bildirilen olguların yarısından fazlasında proteaz inhibitörleriyle tedaviye devam edilmiş veya tedavi kesilmişse yeniden başlanmıştır. Proteaz inhibitörleri ve bu vakalar arasında ne raslantısal bir ilişki ne de bir etki mekanizması kanıtlanmıştır.

Yağ redistribüsyonu ve metabolik bozukluklar

Antiretroviral tedavi alan hastalarda genel obezite, dorsoservikal bölgede yağ toplanması (buffalo hump), yüzde incelme (facial wasting), göğüs büyümesi ve cushingoid görünüm gözlemlenmiştir. Bu vakaların mekanizması ve uzun dönemdeki neticeleri şu an bilinmemektedir. Bir sebep sonuç ilişkisi kanıtlanmamıştır.

Lipid yükselmeleri

KALETRA® tedavisi, total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonunda artışlarla sonuçlanır. KALETRA® tedavisine başlamadan önce ve tedavi boyunca düzenli aralıklarla kolesterol ve trigliserid testleri yapılmalıdır. Yağ düzensizlikleri klinik açıdan uygun olacak şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün Reaktivasyon Sendromu

Lopinovir/ritonavir dahil olmak üzere kombinasyon antiretroviral tedavi ile tedavi olan HIV enfeksiyonlu hastalarda immün rekonstitüsyon sendromu bildirilmiştir. Kombinasyon antiretroviral tedavinin başlangıç aşamasında bağışıklık sistemi yanıt verdiğinde hastalarda, ileri düzeyde değerlendirmeyi ve tedaviyi gerektiren, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara (mycobacterium avium enfeksiyonu, sitomegalovirüs, pnömokistik carini pnömonisi ya da tüberkülozis gibi) yanıt olarak bir inflamatuvar yanıt gelişebilir.

Osteonekroz

Etiolojinin çok faktörlü olduğunun düşünülmesine rağmen (kortikosterooid kullanımı, alkol tüketimi, ciddi immunosüpresyon, yüksek vücut kütle indeksi içeren), özellikle ileri derece HIV-hastalığı taşıyan veya uzun süre antiretroviral tedaviye (CART) maruz kalan hastalarda osteonekroz vakaları rapor edilmiştir. Hastalara eklem ağrısı, tutukluk ve hareket etmede zorluk şikayetleri varsa medikal yardım almaları tavsiye edilmelidir.

PR aralığında uzama ve ürünle indüklenmiş QT aralığında uzama

Lopinavir/ritonavirin bazı hastaların PR aralığında hafif ve semptomatik olmayan uzamaya neden olduğu gösterilmiştir. Lopinavir/ritonavir alan, altında yapısal kalp hastalığı yatan ve önceden var olan iletim sistemi anormallikleri olan hastalarda veya PR aralığını uzattığı bilinen ilaçlar (verapamil veya atazanavir gibi) alan hastalarda seyrek 2. veya 3. derece atriyoventriküler blok bildirilmiştir. KALETRA bu gibi hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (bakınız bölüm 5.1)

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

KALETRA[®], hem *in vitro* hem *in vivo* CYP3A'nın (sitokrom P450 3A) bir inhibitörüdür. KALETRA[®] ve primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen ürünlerin (örn. dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, immün sistemi baskılayan ilaçlar ve sildenafil) birlikte uygulanması, diğer ilaçların plazma konsantrasyonlarını yükselterek terapötik etkilerinde ve advers etkilerinde artmaya ya da uzamaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). CYP3A tarafından yoğun olarak metabolize edilen ve ilk geçiş etkisine uğrayan ajanlar, KALETRA[®] ile birlikte uygulandığında EAA'nın artışını büyütür (3 katından daha fazla) gibi görünmektedir. Özellikle etkileşimin büyüklüğü ve ciddi advers olay potansiyeline sahip olmalarından dolayı kontrendike olan ilaçlar Tablo 8'de listelenmiştir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

KALETRA[®], CYP3A tarafından metabolize edilir. KALETRA[®] ve CYP3A'yı indükleyen ilaçların birlikte uygulanması, lopinavir plazma konsantrasyonlarını düşürür ve terapötik etkisini azaltır (bkz. Bölüm 4.4.). Her ne kadar ketokonazolün bildirilmemesine rağmen CYP3A'yı inhibe eden diğer ilaçların KALETRA[®] (lopinovir/ritonavir) ile birlikte uygulanması lopinavir plazma konsantrasyonlarını artırır.

Anti-HIV ajanlar

- Nükleozid Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI'ler)

Stavudin ve Lamivudin: KALETRA[®] klinik çalışmalarda tek başına ya da stavudin ve lamivudin ile kombine olarak verildiğinde lopinavirin farmakokinetiklerinde bir değişim gözlenmemiştir.

Didanosin: Didanosinin boş mideyle alınması önerilmektedir; bu nedenle didanosin KALETRA® Tabletleriyle birlikte tok karnına verilebilir.

Zidovudin ve Abakavir: KALETRA® glukuronidasyonu indüklemektedir, bu nedenle KALETRA®, zidovudin ve abacavirin plazma konsantrasyonlarını azaltma potansiyeline sahiptir. Bu potansiyel etkileşimin klinik anlamı bilinmemektedir.

Tenofovir: Bir çalışma, KALETRA®'nın tenofovir konsantrasyonlarını artırdığını göstermiştir. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. KALETRA® ve tenofovir kullanmakta olan hastalar tenofovire bağlı advers olaylar bakımından izlenmelidir.

Tümü: Proteaz inhibitörleri (PIs) özellikle nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (NRTIs) ile kombine kullanıldığında artmış CPK, miyalji ve nadiren rabdomiyoliz bildirilmiştir.

- ***Nükleozid Olmayan Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI'ler)***

Nevirapin:

Sağlıklı gönüllülerde KALETRA® ile nevirapinin birlikte uygulanması esnasında lopinavirin farmakokinetiğinde hiçbir değişiklik görülmemiştir. HIV-pozitif pediyatrik deneklerdeki bir çalışmanın sonuçları, nevirapin ile birlikte uygulanması esnasında lopinavir derişimlerinde bir düşüş olduğunu açığa çıkarmıştır. HIV-pozitif yetişkinlerde nevirapinin etkisi, pediyatrik deneklerinkine benzerdir ve lopinavir derişimleri düşebilir. Bu farmakokinetik etkileşimin klinik anlamı bilinmemektedir. Günde bir kez KALETRA® uygulaması, nevirapin ile birlikte alınmamalıdır.

Efavirenz

KALETRA®'nın günde bir kez alınan 600 mg efavirenz ile birlikte alındığında uygulan dozu günde iki kez alınan 500/125 mg'a yükseltildiğinde, lopinavir konsantrasyonları günde tek başına iki kez alınan 400/100 mg KALETRA®'ninkine aşağı yukarı yakındır. Açığa çıkan lopinavir, tek başına günde iki kere alınan 400/100 mg KALETRA®'ninki ile karşılaştırıldığında %6 ila %12 oranında artmıştır.

Not: Efavirenz ve nevirapin CYP3A aktivitesini indükler ve bu nedenle KALETRA® ile birlikte kullanıldıklarında diğer inhibitörlerin plazma konsantrasyonlarını düşürme potansiyeline sahiptirler. Günde bir kez KALETRA® uygulaması, efavirenz ile birlikte alınmamalıdır.

Delavirdin:

Delavirdin, lopinavir plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahiptir.

- ***Diğer HIV proteaz inhibitörleriyle (PI'ler) birlikte uygulama:***

KALETRA® (günde iki defa 400/100 mg) kararlı durumda kontrollü sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda ritonavir olmadan her bir HIV proteaz inhibitörünün klinik dozlarına relatif olarak azaltılmış amprenavir, indinavir, nelfinavir ve sakinavir ile kombine edilerek araştırılmıştır. Ritonavirle güçlendirilmiş amprenavir ve sakinavir rejimlerine ilişkin yayınlanmış farmakokinetik verilere de karşılaştırmalar yapılmıştır. Ekm olarak, ilave ritonavir lopinavir farmakokinetiği üzerindeki etkisi tartışılmaktadır. Ritonavirle

güçlendirilmiş proteaz inhibitör rejimlerin eski karşılaştırmalarının dikkatle yorumlanması gerektiğine dikkat edin (bakınız aşağıda kombinasyonların ayrıntıları).

Güvenlilik ve etkinlik yönünden Klatra ile kombine edilecek uygun HIV proteaz inhibitörü dozları bilinmemektedir. Bu nedenle KALETRA®'nın PI'lerle konkomitan olarak uygulanması yakından izlenmelidir.

Amprenavir

KALETRA®'nın ampenavir (günde 2 kez 750 mg ampenavir + KALETRA®, tek başına günde 2 kez 1200 mg ampenavir nazaran artmış EAA, benzer Cmaks ve artmış Cmin yaratır) konsantrasyonlarını artırması beklenir. KALETRA® ve ampenavirin birlikte uygulanması azalmış lopinavir konsantrasyonlarına neden olur (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli). Günde bir kez alınan KALETRA® uygulaması amprenavir ile birlikte alınmamalıdır.

Fosamprenavir

Bir çalışma, KALETRA® ile fosamprenavirin birlikte uygulanmasının amprenavir ve lopinavir konsantrasyonlarını azalttığını göstermiştir. KALETRA® ve fosamprenavirin uygun dozlarının kombinasyonu güvenlilik ve etkililik bakımından kanıtlanmamıştır.

Indinavir

KALETRA®'nın indinavir (günde 2 kez 600 mg indinavir + KALETRA®, tek başına günde 3 kez 800 mg indinavir nazaran benzer EAA, azalmış Cmaks ve artmış Cmin yaratır) konsantrasyonlarını artırması beklenir. Günde 2 kez 400 mg/100 mg KALETRA® ile birlikte uygulanan indinavir dozunun azaltılması gerekebilir.

Nelfinavir

KALETRA®'nın nelfinavir konsantrasyonlarını ve nelfinavir metaboliti M8'i (günde 2 kez 1000 mg nelfinavir + KALETRA®, tek başına günde 2 kez 1250 mg nelfinavire nazaran benzer EAA, benzer Cmaks ve artmış Cmin yaratır) artırması beklenir. KALETRA® ile nelfinavirin birlikte uygulanması, lopinavir konsantrasyonlarının azalması ile sonuçlanır (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli). KALETRA®, nelfinavir ile birlikte kombinasyon tedavisinde günde bir kez olarak alınmamalıdır.

Ritonavir

Tekbaşına günde iki kez 400/100 mg KALETRA® (üç yumuşak jelatin kapsül) ile karşılaştırıldığı üzere KALETRA® ilave olarak 100 mg ritonavir (günde 2 kez) ile birlikte uygulandığında lopinavir EAA %33 ve Cmin %64 artar.

Sakinavir

KALETRA®'nın sakinavir konsantrasyonlarını (günde 2 kez 800 mg sakinavir + KALETRA®, tek başına günde 3 kez 1200 mg sakinavire nazaran artmış EAA, artmış Cmaks ve artmış Cmin yaratır) artırması beklenir. Günde 2 kez 400 mg/100 mg KALETRA® ile birlikte uygulanan sakinavir dozunun azaltılması gerekebilir. Günde bir kez KALETRA® uygulaması, sakinavir ile birlikte çalışılmamıştır.

Diğer

Omeprazol ve ranitidin:

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada günde iki kez KALETRA® 400/100 mg omeprazol ile veya ranitidin ile birlikte alındığında klinik olarak ilişkili herhangi bir etkileşim

gözlenmemiştir. KALETRA® tabletleri asit düşürücü ajanlarla (omeprazol ve ranitidin) kombinasyonda doz ayarlamasına gerek olmadan kullanılabilir.

Antiaritmikler: (amiodaron, bepridil, sistemik lidokain ve kinidin): KALETRA® ile birlikte uygulandığında konsantrasyonları artabilir. Dikkatli olunması ve mümkünse terapötik konsantrasyonun izlenmesi önerilir.

Antikanser Ajanları (örn. vinkristin, vinblastin): KALETRA® ile birlikte uygulandıklarında bu antikanser ajanlar ile bağdaştırılan advers etkilerin artmış potansiyeline neden olan serum konsantrasyonlarına sahip olurlar.

Antidepresanlar:

Bupropion: Bupropionun lopinavir/ritonavir ile eş zamanlı kullanımı hem bupropionun plazma seviyesini hem de aktif metabolitinin (hidroksibupropion) seviyesini düşürür.

Antikonvülsanlar: (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin): Bu ilaçların CYP3A4'ü indükledikleri bilinmektedir ve lopinavir konsantrasyonlarını düşürebilir.

Buna ek olarak, fenitoinin KALETRA® ile birlikte uygulanması, kararlı durum fenitoin konsantrasyonlarında orta düzeyde artış ile sonuçlanmıştır. KALETRA® ile birlikte uygulandığında fenitoin düzeyleri izlenmelidir.

Antikoagülanlar: Varfarin konsantrasyonları, KALETRA®'nin birlikte uygulanmasından etkilenebilir. INR'nin (uluslararası normalize oran) izlenmesi önerilmektedir.

Trazodon: Ritonavir ve trazodonun bir arada kullanılması trazodon konsantrasyonlarını artırabilir. Bulantı, baş dönmesi, hipotansiyon ve senkop advers etkileri gözlemlenmiştir. Eğer trazodon, KALETRA® gibi bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte kullanılacaksa, bu kombinasyon dikkatle kullanılmalı ve trazodonun daha düşük bir dozunun kullanılması düşünülmelidir.

Digoksin: Bir literatür raporu, ritonavir ve digoksinin birlikte uygulanmasının digoksin düzeylerinin anlamlı ölçüde artması ile sonuçlandığını göstermiştir. KALETRA® ve digoksin birlikte uygulandığında serum digoksin düzeylerinin uygun bir şekilde izlenmesi ile dikkat edilmelidir.

Ketokonazol ve itrakonazolün, KALETRA® vasıtasıyla artan serum konsantrasyonları olabilir. Ketokonazol ve itrakonazolün yüksek dozları (200 mg/gün'den daha fazla) önerilmemektedir.

Vorikonazol: Bir çalışmada her 12 saatte bir 100 mg ritonavir ile birlikte uygulanan vorikonazolün kararlı durum EAA değerini %39'luk bir ortalama ile düşdüğü gösterilmiştir. Bu nedenle vorikonazol kullanımının hastaya yarar/risk değerlendirmesi ispat edilmeden KALETRA® ve vorikonazolün birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır

Anti-infektifler: Kaletra ile birlikte uygulandığında klaritromisin EAA'sında orta düzeyde artışlar beklenmektedir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda klaritromisin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Buprenorfin: lopinavir/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg doz) ile birlikte buprenorfin (günde 16 mg doz) alınması klinik olarak önemli bir etkileşim göstermemiştir. KALETRA® buprenorfin ile birlikte doz ayarlanmasına gerek kalmadan alınabilir.

Antimikobakteriyaller:

Rifabutin: Rifabutin ve KALETRA® 10 gün birlikte uygulandıklarında, rifabutin (ana ilaç ve aktif 25-O-desasetil metaboliti) C_{maks} ve EAA sırasıyla 3.5 ila 5.7 kat artış göstermiştir. Bu verilere dayanarak, KALETRA® ile birlikte verildiğinde rifabutin dozunun %75 oranında azaltılması (gün aşırı veya haftada 3 defa 150 mg) önerilmektedir. Rifabutin dozunun daha fazla azaltılması da gerekebilir.

Rifampisin: Rifampisinin standard dozdaki KALETRA® ile birlikte kullanımı, KALETRA®'ya, proteaz inhibitörlerine ya da diğer antiretroviral ajanlara karşı virolojik yanıtta ve olası dirençte kayba neden olabilir. Tek başına günde iki kez 400/100 mg KALETRA® dozu ile karşılaştırıldığında rifampisinin günde iki kez 800/200 mg KALETRA® dozu ile birlikte uygulanması ile lopinavirde %57'ye kadar ve günde iki kez 400/400 mg KALETRA® dozu ile birlikte uygulanması ise %7'ye kadar düşüşe yol açmıştır. Rifampisin ile birlikte uygulanan yüksek dozlardaki KALETRA® ile ALT ve AST yükselmeleri bildirilmiştir ve bu durum doz uygulaması sekansına bağlı olabilir. Birlikte kullanımları düşünülüyorsa KALETRA®, rifampisinin eklenmesinden 10 gün önce standart dozda başlanmalıdır. Bundan sonra KALETRA® dozu artırılmalıdır. Karaciğer işlevinin yakın takibi yapılmalıdır.

Antiparazitler:

KALETRA® birlikte uygulandığında atovakuonun terapötik konsantrasyonlarında artış muhtemeldir. Atovakuonun dozunda artış yapılması gerekebilir.

Kortikosteroidler:

Deksametazon: Deksametazon, CYP3A4'ü indükleyebilir ve lopinavir konsantrasyonlarını düşürebilir.

Flutikazon propionat: Flutikazon propionatla KALETRA®'nın birarada kullanımında lopinavir/ritonavir, flutikazon propionat konsantrasyonlarını artırabilir. Dikkatle kullanılmalıdır. Özellikle uzun süreli kullanım için flutikazon propionata alternatifler düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4. Uyarılar, 'İlaç etkileşimleri' alt başlığı)

Dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri: (örn. felodipin, nifedipin, nikardipin): Serum konsantrasyonları KALETRA® ile artabilir.

Lipid düşürücü ajanlar:

Büyük ölçüde CYP3A4 metabolizmasına bağımlı olan lovastatin ve simvastatin gibi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri KALETRA® ile birlikte uygulandıklarında plazma konsantrasyonlarının belirgin şekilde artması beklenir. Artmış HMG-CoA redüktaz inhibitörleri rabdomiyoliz dahil miyopatiye neden olabileceğinden bu ilaçların KALETRA® ile kombinasyonu önerilmez. Atorvastatin, metabolizma açısından CYP3A'ya daha az bağımlıdır. Atorvastatin ile KALETRA® eşzamanlı olarak verildiğinde atorvastatin C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla ortalama 4.7 kat ila 5.9 kat artış gözlemlenmiştir. KALETRA® ile birlikte kullanıldığında, mümkün olan en düşük atorvastatin dozları verilmelidir. Rosuvastatin CYP3A'ya bağımlı değildir. Ancak, KALETRA® ile birlikte alındığında rosuvastatinin C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla ortalama 5 kat ila 2 kat artış gözlenmiştir.

KALETRA® rosuvastatin ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. KALETRA® ve pravastatin ile yapılan bir ilaç etkileşim çalışmasının sonuçları klinik olarak anlamlı bir etkileşimin olduğunu göstermemiştir. Pravastatin ve fluvastatin metabolizması CYP3A4'e bağımlı değildir ve KALETRA® ile etkileşim beklenmez. Bir HMG-CoA redüktaz inhibitörüyle tedavi endike olduğunda pravastatin veya fluvastatin önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 'İlaç etkileşimleri' alt başlığı).

Fosfodiesteraz inhibitörleri:

Tadanafile ve sildenafil gibi CYP3A4 metabolizmasına bağımlı fosfodiesteraz inhibitörleri, KALETRA® yı da içeren ritonavir tedavisi ile birlikte alınmasının EAA değerlerinde yaklaşık olarak sırasıyla 2 kat ve 11 katı artışla sonuçlanması beklenmektedir. Bu durumda, hipertansiyon, senkop, görsel değişiklikler ve geç ereksiyonu içeren advers etkilerle ilişkili PDE5 inhibitöründe artışa neden olabilir. KALETRA® kullanan hastalara sildenafil ve tadanafile reçetelendirilirken advers etkilerin izlenmesi için özel önlemler alınmalıdır. KALETRA® yı da içeren ritonavir tedavisi ile birlikte vardenafilin eş zamanlı kullanımı vardenafilin EAA değerinde 49 kat artış ile sonuçlanması beklenir. KALETRA® nın vardenafil ile birlikte kullanılması kontrendikedir.

Eretil fonksiyon bozukluğu ajanları

Sildenafil: Sildenafil dikkatle ve azaltılmış doz olan her 48 saatte bir 25 mg'ı geçmeyecek şekilde ve advers etkiler bakımından sıkı takiple kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 'İlaç etkileşimleri' alt başlığı).

Tadalafil: Tadalafil dikkatle ve azaltılmış doz olan her 72 saatte bir 10 mg'ı geçmeyecek şekilde ve advers etkiler bakımından sıkı takiple kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 'İlaç etkileşimleri' alt başlığı).

Vardenafil: Vardenafil dikkatle ve azaltılmış doz olan her 72 saatte bir 2,5 mg'ı geçmeyecek şekilde ve advers etkiler bakımından sıkı takiple kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 'İlaç etkileşimleri' alt başlığı).

Siklosporin, sirolimus ve takrolimus: KALETRA® ile birlikte kullanıldığında kontrendikasyonları artabilir. Bu ürünlerin plazma seviyeleri kararlı hale gelene kadar daha sık terapötik konsantrasyon takibi tavsiye edilir.

Bitkisel ilaçlar

KALETRA® kullanmakta olan hastalar St.Johns Wort içeren ürünlerle birarada kullanmamalıdır. Zira bu kombinasyon KALETRA®'nın plazma konsantrasyonlarında azalmaya yol açması beklenebilir. Bu etkiler, CYP3A4'ün indüksiyonu yüzünden olabilir ve terapötik etki ve direnç gelişimi ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 'İlaç etkileşimleri' alt başlığı).

Midazolam: Midazolam yaygın olarak CYP3A4 ile metabolize olur. KALETRA® ile birlikte kullanımı benzodiazepin konsantrasyonunda büyük bir artışa neden olabilir. 14 sağlıklı gönüllüde yapılan bir fenotip kokteyl çalışması EEA'da 13 katı ve parenteral midazolamda 4 katı kadar artış göstermiştir. Bu sebeple KALETRA® oral yolla alınan midazolam ile birlikte kullanılmamalıdır. Bunun yanında parenteral yolla alınan midazolam ile birlikte kullanılırken de dikkatli olunmalıdır. Şayet KALETRA® parenteral yolla alınan midazolam ile birlikte kullanılacaksa, yoğun bakım ünitesinde veya yakın klinik izleme ve

solunum depresyonunda ve/veya uzun süreli sedasyonda uygun medikal idare sağlayacak benzer şartlarda verilmelidir. Midazolam için doz ayarlaması, eğer midazolam bir kerede tek dozdan fazla alınırsa özellikle düşünülmelidir.

Tıbbi ürünlerle etkileşim:

Lopinavir/ritonavir, P450 izoformu CYP3A'nın bir inhibitörüdür. Lopinavir/ritonavir ve esas olarak CYP3A tarafından metabolize edilen ürünlerin birlikte uygulanması, diğer tıbbi ürünün plazma konsantrasyonlarına yükselterek bu ilacın terapötik ve advers etkilerinin artmasına ve uzamasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5. ve 4.3.)

HMG CoA redüktaz inhibitörleri simvastatin ve lovastatin metabolizması CYP3A'ya yüksek oranda bağlı olduğundan, KALETRA®'nın simvastatin veya lovastatin ile konkoman kullanımı, rabdomilayiz dahil miyopati riskindeki artış nedeniyle önerilmemektedir. KALETRA®, CYP3A4 ile daha az oranda metabolize edilen rosuvastatin ve atorvastatin ile eşzamanlı olarak kullanıldığında dikkatli olunmalı ve dozların azaltılması göz önüne alınmalıdır. Bir HMG CoA redüktaz inhibitörü endike olduğunda pravastatin veya fluvastatin önerilir (bakınız bölüm 4.5).

KALETRA®, klorfeniramin, kinidin, eritromisin ve klaritromisin gibi QT aralığında uzama yaptığı bilinen tıbbi ürünlerle reçetelendirildiğinde özel önlemler alınmalıdır. KALETRA® birlikte kullanıldığı tıbbi ürünlerin konsantrasyonunu arttırabilir ve bu durum bu ürünlerin kardiyak advers etkisinin artmasıyla ilişkilendirilebilir. Klinik öncesi çalışmalarda kardiyak olaylar rapor edilmiştir, bu sebeple Klatra'nın poatnsiyal kardiyak etkisi göz ardı edilmemelidir.

İmmünosupresanlar

Bu ilaçların (siklosporin, sirolimus ve takrolimus) konsantrasyonları, KALETRA® ile birlikte uygulandığında artabilir. Bu ürünlerin kan düzeyleri stabilize olana kadar tedavi konsantrasyonlarının daha sık izlenmesi önerilir.

Metadon: KALETRA®'nın metadonun plazma konsantrasyonlarını düşürdüğü gösterilmiştir. Metadonun plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.

Oral yada flaster olarak uygulanan kontraseptifler Etinil östradiol düzeyleri azalabildiğinden, östrojen bazlı oral kontraseptifler ya da flaster formundaki kontraseptifler ve KALETRA® birlikte uygulandığında alternatif veya ilave kontraseptif önlemler kullanılmalıdır.

Klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmeyen ilaçlar

İlaç etkileşim çalışmaları, desipramin (CYP2D6 prob), omeprazol veya ranitidin ile klinik olarak anlamlı etkileşim göstermemektedir.

Bilinen metabolik profillere göre normal böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına sahip hastalarda KALETRA® ve fluvastatin, dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromisin veya flukonazol arasında klinik açıdan anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.

Karsinojenesite ve mutajenesite

Lopinavir/ritonavir ile farelerde yapılan uzun-dönemli karsinojenesite çalışmalarında karaciğer tümörlerinin genotoksik olmayan, mitojenik induksiyon görülmüş olup bu durum genel olarak insanlardaki risk açısından küçük bir anlama sahiptir. Sıçanlardaki

karsinojenisite çalışmalarında tümörojenik bulgular elde edilmemiştir. Lopinavir/ritonavirin Ames bakteriyel ters mutasyon tayini, fare lenfoması tayini ve insan lenfositlerinin kromozom aberasyon tayinleri dahil bir dizi *in vitro* tayinde mutajenik ya da klastojenik olduğu bulunmamıştır. Lopinavir/ritonavir, fare mikronükleus testi *in vivo* tayinde mutajenik ya da klastojenik bulunmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Lopinavir/ritonavirin gebe kadınlarda kullanım emniyeti kanıtlanmamıştır. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik Dönemi

Gebelik Kategorisi: C

KALETRA®'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle KALETRA® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon Dönemi

Emzirilen küçük çocuklardaki ciddi advers reaksiyon ve HIV transmisyonu potansiyeli yüzünden anneler kesinlikle bebeklerini emzirmemelidir. Sıçanlardaki çalışmalar lopinavirin süte geçtiğini göstermiştir. Lopinavirin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makina kullanma yeteneği üzerindeki etkilere ilişkin çalışmalar yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

KALETRA®'nın güvenliliği 442'sinin günde iki kez 400/100 mg aldığı 612 hastada, Faz II/III klinik çalışmasında araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda, KALETRA® efavirenz veya nevirapin ile birlikte kullanılmıştır.

KALETRA® ile ilişkilendirilen en yaygın advers olay, genellikle hafif ila orta şiddetteki ishaldir. 48 haftadan fazla bir sürede advers etkilere bağlı olarak tedaviye devam edememe yüzdesi yeni hastalarda % 4.5 ve deneyimli hastalarda % 9'dur. KALETRA® alan hastalarda hipertrigliseridemi gelişimini de içeren pankreatit vakalarının rapor edildiğine dikkat edilmelidir. Bunun yanında, KALETRA® tedavisi sırasında nadiren PR aralığında artış bildirilmiştir. (bakınız bölüm 4.4: pankreatit ve lipid yükselmeleri)

Kısmen nükleozid transkriptaz inhibitörleri ile kombine proteaz inhibitörleri ile artan CPK (kreatin fosfokinaz), miyalji, miyosit ve nadiren rabdomiyolizis rapor edilmiştir.

Kombine antiretroviral tedavi, periferik ve yüzün deri altı yağında kaybı, karın içi yağında artış ve iç organlarda yağlanma, göğüs hipertrofisi ve dorsoservikal yağ dağılımı (bufalo hörgücü) da görülen HIV hastalarında vücut yağ dağılımında bozukluk ile ilişkilendirilmiştir.

Kombine antiretroviral tedavi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormalliklerle ilişkilendirilmiştir.

Kombine antiretroviral tedaviye (CART) başlama aşamasında ciddi bağışıklık eksikliği olan HIV enfekte hastalarda semptomatik olmayan iltihabik bir reaksiyon veya kalıtsal oportünist enfeksiyon görülebilir. (bakınız bölüm 4.4)

Lopinovir/ritonavirin de kombinasyon tedavisinde kullanıldığı 48 (Çalışma: M98-863) ve 360 haftalık çalışmada (faz II/III) ani tedavi gerektiren %2 ve/veya üzerinde orta yada ciddi advers olaylar aşağıda listelenmiştir.

Yetişkinler

İstenmeyen etkiler:

Aşağıdaki hafiften ciddiye KALETRA® ile mümkün ve muhtemel ilişkide olan istenmeyen etkiler rapor edilmiştir. İstenmeyen etkiler system organ sınıfına göre düzenlenmiştir. Hepsi sıklık sınıflandırması içinde, istenmeyen etkiler ciddiyet azalışına göre verilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda görülen istenmeyen etkiler

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan

Grip sendromu, furonküloz, gastroenterit, bakteriyel enfeksiyon, otitis media, farenjit, tükürük bezi iltihabı, sinüzit, viral enfeksiyon

(Kist ve polipler dahil olmak üzere) iyi huylu kötü huylu ve tanımlanamayan neoplazmalar

Yaygın olmayan

Deride benign neoplazma, neoplazma ve kist

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan

Anemi, lökopeni ve lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan

Alerjik reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan

Erkek hipogonadizm, Cushing sendromu, hipotiroidizm

Metabolik ve beslenme bozukluklar

Yaygın olmayan

Avitaminoz, dehidratasyon, ödem, diabetes mellitus, iştah artışı, laktik asidoz, obezite, anoreksi, hiperglisemi, hipokolesterolemi, kilo alımı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın

Uykusuzluk

Yaygın olmayan

Anormal düşler, ajitasyon, anksiyete, apati, depresyon, konfüzyon, diskinezi, emosyonel labilite, düşük libido, sinirlilik, anormal düşünceler

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın

Baş ağrısı, parestezi

Yaygın olmayan

Baş dönmesi, amnezi, ataksi, serebral enfarktüs, konvülsiyon, diskinezi, ensefalopati, ekstrapiramidal sendrom, yüz felci, hipertoni, migren, nöropati, periferik nörit, somnolans, titreme, tat duyusu kaybı, tat duyusu bozukluğu,

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan

Görme anormalliği, göz bozukluğu

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan

Çınlama ve vertigo

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan

Atriyal fibrilasyon, palpasyon, miyokard enfarktüsü¹

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan

Postural hipotansiyon, tromboflebit, vaskülit, variköz ven, derin ven trombozu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan

Dispne, rinit, öksürük artışı, astım ve akciğer ödemi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın

İshal

Yaygın olmayan

Bulantı, kusma, karın ağrısı, anormal feçes, dispepsi, mide gazı, gastrointestinal bozukluk

Seyrek

Abdomen genişlemesi, konstipasyon, kabızlık, ağız kuruluğu, disfaji, enterokolit, eruktasyon, özofajit, fekal inkontinans, gastrit, gastroenterit, hemorajik kolit, ağızda ülserasyonlar, pankreatit², stomatit, ülseratif stomatit, periodontit, sialoadenit

Hepatobiliyer hastalıkları

Yaygın olmayan

Kolanjit, kolesistit, hepatit, hepatomegali, sarılık, karaciğerde yağ birikimi, karaciğerde hassasiyet

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın

Döküntü, lipodistrofi, akne

Yaygın olmayan

Alopesi, deride kuruluk, egzama, ekfoliyatif dermatit, makülopapüler döküntü, tırnak bozuklukları, pruritis, sebore, deride renk değişimi, deri ülseri, akne, terleme, ciltte strialar

Kas iskelet ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın

Artralji, artroz, sırt ağrısı, eklem bozukluğu, kemik nekrozu ve myasthenia

Böbrek ve üriner hastalıkları

Yaygın olmayan

Böbrek taşı, idrarda anormallik, nefrit, albüminüri, hiperkalsinüri, hiperürisemi

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan

Anormal ejakülasyon, meme büyümesi, jinekomasti, impotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın

Asteni, ağrı

Yaygın olmayan

Göğüs ağrısı, substernal göğüs ağrısı, ödem, hipertrofi, bitkinlik, ağrı, periferik ödem, ilaç etkileşimi

Araştırmalar

Çok yaygın (Derece 3 veya 4)

Trigliseritte artış, toplam kolesterolde artış, GGT'de artış

Yaygın (Derece 3 veya 4)

Glukozda artış, amilazda artış, SGOT/AST de artış, SGPT/ALT'de artış, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Yaygın olmayan

Glukoz toleransında azalma, kilo alma, kilo kaybı, bilirubinde artış, hormon seviyelerinde değişiklik, laboratuvar testlerinde anormallik, ilaç düzeyinde artış

¹ Bu olayın ölümcül sonucu vardır.

² Bakınız bölüm 4.4: pankreatit ve lipidler

Pediyatrik hastalar

Ani tedavi gerektiren advers olaylar

KALETRA[®], 6 ay ila 12 yaş arası 100 pediyatrik hastada çalışılmıştır. Bir klinik çalışma esnasındaki advers olay profili, yetişkinlerinkine benzerdi. Kombinasyonunda KALETRA[®]'nin da yer aldığı Çalışma 940'da 48 haftaya kadar tedavi edilen herhangi şiddetteki pediyatrik hastalarda ilaca bağlı olarak en yaygın bildirilen advers olaylar tat bozukluğu, kusma ve ishaldir.

2 yaş ve üstü çocuklardaki güvenlik profilinin doğası yetişkinlerde görülene benzerdir.

Pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda görülen istenmeyen etkiler

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın

Viral enfeksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın

Tat almada bozukluk

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın

Konstipasyon, kusma, pankreatit*

Hepatobilyer hastalıkları

Yaygın

Hepatomegali

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın

Döküntü, ciltte kuruluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın

Ateş

Araştırmalar

Yaygın

(Derece 3 veya 4)

Aktive kısmi tromboplastin zamanında artış, hemoglobinde azalma, trombosit azalması, sodium artışı, potasyum artışı, kalsiyum artışı, bilirubin artışı, SGPT/ALT artışı, SGOT/AST artışı, toplam kolesterolde artış, amilazda artış, ürik asitte artış, sodyumda azalma, potasyumda azalma, kalsiyumda azalma, nötrofilde azalma

*bakınız bölüm 4.4 pankreatit ve lipidler

Pazarlama sonrası deneyim

KALETRA® tedavisi alan hastalarda hepatit bildirilmiştir.

Stevens Johnson Sendromu ve eritema multiforme bildirilmiştir.

Bradikardi bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

KALETRA®'nın akut aşırı dozuyla ilgili olarak insanlarda deneyim bugün için sınırlıdır.

Köpeklerde gözlemlenen advers klinik belirtiler salivasyon artışı, emezis ve diyare/anormal dışkılamadır. Farelerde, sıçanlarda veya köpeklerde gözlemlenen toksisite belirtileri aktivitede azalma, ataksi, emasiyasyon, dehidratasyon ve tremorlardır.

KALETRA® aşırı dozu için spesifik bir antidot yoktur. KALETRA® aşırı dozunun tedavisi vital belirtilerin izlenmesi ve hastanın klinik statüsünün gözlemi dahil genel destekleyici önlemlerden ibarettir. Endike ise, absorbe olmamış aktif maddenin emezis veya gastrik

lavajla eliminasyonu sağlanır. Absorbe olmamış aktif maddenin uzaklaştırılması için aktif karbon da kullanılabilir. KALETRA® yüksek oranda proteine bağlandığından, diyalizin aktif maddenin anlamlı biçimde uzaklaştırılmasında yararlı olması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: sistemik kullanım için antiviral
ATC kodu: J05AE06

Mikrobiyoloji

Etki mekanizması: Lopinavir HIV-1 ve HIV-2 proteazların bir inhibitörü olup, *gag-pol* polipeptidinin klivajını engelleyerek olgunlaşmamış, enfeksiyöz olmayan virüs üretimine yol açar.

İn vitro antiviral aktivite: Lopinavirin laboratuardaki ve klinikteki HIV suşlarına karşı *in vitro* antiviral aktivitesi, sırasıyla, akut olarak enfekte edilmiş lenfoblastik hücre dizilerinde ve periferik kan lenfositlerinde değerlendirilmiştir. İnsan serumunun yokluğunda, lopinavirin beş farklı HIV-1 laboratuvar suşuna karşı ortalama %50 etkili konsantrasyonu (EC₅₀) 10 ila 27 nM (0.006 – 0.017 mcg/ml, 1 mcg/ml, 1.6 microM'a eşdeğerdir) ve birkaç HIV-1 klinik izolatına karşı (n, 6'ya eşdeğerdir) 4 ila 11 nM (0.003 – 0.007 mcg/ml) aralığında değişmektedir. Yüzde 50 insan serumu varlığında lopinavirin bu beş laboratuvar suşuna karşı ortalama EC₅₀'si, 7-11 katlık bir azalmayı göstererek 65 ila 289 nM (0.04 – 0.18) mcg/ml aralığında değişmektedir. Lopinavir ve diğer proteaz inhibitörlerinin ya da ters transkriptaz inhibitörlerinin ilaç kombinasyonu aktivite çalışmaları henüz tamamlanmamıştır.

Direnç

Lopinavire karşı duyarlılığı azalmış olan HIV-1 izolatları *in vitro* olarak seçilmiştir. Ritonavirin varlığı, lopinavire dirençli virüslerin in-vitro olarak seçilmesini etkilemediği gözükmektedir.

Çapraz direnç

Klinik öncesi çalışmalar

Proteaz inhibitörleri arasında değişen derecelerde çapraz direnç gözlemlenmiştir. Daha evvel tek bir proteaz inhibitörü ile tedavi edilen hastalardan alınan klinik izolatlarla karşı lopinavirin in-vitro aktivitesinin olduğu saptanmıştır. Nelfinavire (n = 13) ve saquinavire (n = 4), 4 katından daha fazla azalmış duyarlılık gösteren izolatlar, lopinavire karşı 4 kattan daha az duyarlılık göstermiştir. İndinavire (n = 16) ve ritonavire (n = 3), 4 katından daha fazla azalmış duyarlılık gösteren izolatlar, lopinavire karşı sırasıyla ortalama 5.7 ve 8.3 katlık bir azalmış duyarlılık göstermiştir. Daha evvel iki ya da daha fazla proteaz inhibitörü ile tedavi edilen hastalardan alınan izolatlar, klinik kısımda tarif edildiği üzere (bkz. Klinik çalışmalar: Önceden proteaz inhibitör tedavisi almış hastalarda KALETRA®'nin antiviral aktivitesi) lopinavire karşı duyarlılıkta daha fazla azalma görülmüştür.

Lopinavir/ritonavir tedavisi esnasında çapraz direnç

Lopinavir/ritonavir tedavisi esnasında seçilen virüslerde çapraz dirence ilişkin çok az bilgi bulunmaktadır.

Daha önce bir veya daha fazla proteaz inhibitörüyle tedavi edilmiş olan 4 hastanın Lopinavir/ritonavir tedavisi sırasında fenotipik lopinavir direnci gelişmiş olan izolatları ya çapraz-dirençli kalmış ya da ritonavir, indinavir ve nelfinavire çapraz direnç geliştirmişlerdir. Bütün rebound virüsler ya tümüyle duyarlı olarak kalmış ya da amprenavire karşı orta derecede azalmış duyarlılık geliştirmiştir (lopinavire 99 kat direnç ile eşzamanlı olarak 8.5 kata kadar). Daha önce sakinavir tedavisi uygulanmamış iki bireyden elde edilen rebound izolatlar sakinavire karşı tümüyle duyarlı kalmıştır.

Lopinavir/ritonavire dayalı bir kombinasyon rejimi başlatılan antiretroviral deneyimi olan hastalarda azalmış virolojik yanıtın genotipik ilişkisi

Lopinavir/ritonavire virolojik yanıt, başlangıç noktasındaki proteazlardaki şu üç ya da daha fazla amino asit substitüsyonunun varlığı ile lopinavir/ritonavire virolojik yanıtın etkilendiği gösterilmiştir: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/F/S/T ve I84V. Tablo 1, Çalışma 888, 765 ve 957'de başlangıç noktasındaki yukarıdaki proteaz inhibitörüne direnç mutasyonlarının sayısına göre 48 haftalık virolojik yanıtı (HIV RNA < 400 kopya/ml) gösterir (aşağıya bakınız).

Tablo 1

Başlangıç noktasına göre Lopinavir/ritonavir Duyarlılığı ve Lopinavir/ritonavire azalmış yanıt ile ilişkilendirilen Proteaz Substitüsyonlarının sayısında göre 48. haftada Virolojik Yanıt (HIV RNA < 400 kopya /ml) ¹

Başlangıç noktasındaki proteaz inhibitörü mutasyonlarının sayısı ¹	Çalışma 888 (Tek proteaz inhibitörü deneyimli, NNRTI kullanmamış) ² n = 130	Çalışma 765 (Tek proteaz inhibitörü deneyimli, NNRTI kullanmamış) ³ n = 56	Çalışma 957 (çoklu proteaz inhibitörü deneyimli, NNRTI kullanmamış) ⁴ n = 50
0 - 2	76/103 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)
3 - 5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6 ya da daha fazla	0/1 (0%)	-	1/4 (25%)

¹ Analizde yer alan substitüsyonlar: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T ve I84V.

² 43% indinavir, 42% nelfinavir, 10% ritonavir, 15% sakinavir.

³ 41% indinavir, 38% nelfinavir, 4% ritonavir, 16% sakinavir.

⁴ 86% indinavir, 54% nelfinavir, 80% ritonavir, 70% sakinavir.

Klinik çalışmalar

Önceden proteaz inhibitör tedavisi almış hastalarda KALETRA[®]'nin antiviral aktivitesi:

Lopinavire karşı *in vitro* duyarlılık azalmasının klinik anlamı, başlangıçtaki viral genotipe ve fenotipe göre Kaletra tedavisine virolojik yanıt değerlendirilerek, daha önce nelfinavir, indinavir, sakinavir ve ritonavirden (Çalışma M98-957) seçilen en az 2 proteaz inhibitörüyle tedaviye rağmen NNRTI kullanmamış ve HIV RNA > 1000 kopya/ml sahip 56 hastada

incelenmiştir. Bu çalışmada hastalar başlangıç olarak efavirenz ve nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri ile kombinasyon halinde lopinavir/ritonavirin iki dozundan birini almak için randomize edildi. Lopinavirin başlangıç noktasındaki 56 viral izolata karşı EC₅₀ değeri, yabancıl tipteki HIV'e karşı EC₅₀ değerine göre 0.5 ila 96 kat daha yüksektir. Bu başlangıç noktasındaki izolatların %56'sı (31/56), lopinavire karşı 4 kat daha fazla azalmış duyarlılık göstermiştir. 31 izolatın lopinavir duyarlılığında 27.9 katlık bir ortalama azalma bulunmakta idi.

KALETRA[®], efavirenz ve nükleozid ters transkriptaz inhibitörleriyle ile 48 haftalık tedaviden sonra, lopinavire karşı ≤ 10 -kat, 10 ila 40-kat arası ve > 40 -kat duyarlılık azalması olan hastaların sırasıyla %93 (25/27), %73 (11/15) ve %25'inde (2/8) plazma HIV RNA'nın ≤ 400 kopya/ml olduğu gözlemlenmiştir. Lopinavir duyarlılığı rekombinant fenotipik teknolojisi kullanılarak virolojik olarak test edilmiştir. Genotip de ayrıca virolojik olarak yapılmıştır. Plazma HIV RNA ≤ 50 kopya/ml, sırasıyla yukarıdaki hasta gruplarının %81 (22/27), %60 (9/15) ve %25 (2/8)'inde gözlemlenmiştir

Şu an lopinavir/ritonavir tedavisi gören hastalardaki izolatlarda, lopinavirle ilişkili mutasyon örnekleri aydınlatmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Spesifik mutasyon örnekleri ve virolojik yanıt oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Klinik farmakodinamik veriler

Erişkinlerdeki Kullanımı:

Önceden antiretroviral tedavi almayan hastalar

Çalışma M98-863: lopinavir/ritonavir günde 2 kez + stavudin + lamivudin ile nelfinavir (günde 3 kez) + stavudin

M98-863 çalışması, daha önce antiretroviral almamış olan 653 hastada nelfinavir (günde üç defa 750 mg) artı stavudin + lamivudinin ile lopinavir/ritonavir (günde iki defa 400/100 mg) artı stavudin + lamivudin tedavisi ile karşılaştırıldığı devam etmekte olan randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmadır. Yaş ortalaması 38 olan (aralık 19 ila 84 arası) hastaların %57'si beyaz ırka mensup ve %80'i erkek idi. Ortalama başlangıç noktasındaki CD₄ hücresi sayısı 259 hücre/mm³ (aralık: 2 – 949 hücre/mm³) ve ortalama başlangıç noktasındaki plazma HIV-1 RNA 4.9 log₁₀ kopya/ml (aralık: 2.6 - 6.8 log₁₀ kopya/ml) idi.

Çalışma M97-765: Günde 2 kez lopinavir/ritonavir + nevirapin + NRTI'

M97-765 çalışması, iki doz düzeyinde (400/100 mg ve 400/200 mg, ikisi de günde iki defa) lopinavir/ritonavir artı nevirapin (günde iki defa 200 mg) ve iki nükleosid ters transkriptaz inhibitörünü, daha evvelden tek proteaz inhibitörü deneyimi olan ve daha önce nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörü kullanmamış olan 70 hastada değerlendiren randomize, kör, çok merkezli devam etmekte olan bir çalışmadır. Yaş ortalaması 40 olan (aralık 22 ila 66 arası) hastaların %73'i beyaz ırka mensup ve %90'sı erkek idi. Ortalama-başlangıç noktasındaki CD₄ hücre sayısı 372 hücre/mm³ (aralık 72 - 807 hücre/mm³) ve ortalama başlangıç noktasındaki plazma HIV-1 RNA 4.0 log₁₀ kopya/ml (aralık 2.9 - 5.8 log₁₀ kopya/ml) olmuştur.

Çalışma 765'te tedavinin 144 haftası boyunca, HIV RNA < 400 (< 50) kopya/ml olan hastaların oranı %54 (%50) [n=70] ve CD₄ hücre sayısında buna karşılık gelen ortalama artış

212 hücre/mm³ olmuştur. 27 hasta (%39) çalışmayı bırakmış olup advers olaylar nedeniyle bırakan 9 hasta (%13) ve 2 ölüm (%3) buna dahildir.

Pediyatrik Kullanım

Çalışma M98-940

Çalışma M98-940, 80 mg/ml lopinavir ve 20 mg/ml ritonavir içeren lopinavir/ritonavir oral solüsyonunun farmakokinetik profilini, tolerabilitesini, güvenliliğini ve etkinliğini daha önce antiretroviral kullanmamış (%44) ve antiretroviral deneyimli (%56) 100 pediyatrik hastada değerlendiren açık etiketli, çok merkezli bir çalışmadır. Bütün hastalar daha önce non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörü kullanmamış olan hastalardır. Hastalar m² başına 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir dozu ya da m² başına 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir dozu alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Daha önce kullanmamış hastalara ayrıca nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri verilmiştir. Deneyimli hastalar nevirapin artı en fazla iki nükleozid ters transkriptaz inhibitörü almışlardır.

Kırk sekiz haftalık tedavi boyunca <400 kopya/ml'lik bir HIV RNA'yı elde eden ve sürdüren olan hastaların oranı, daha önce antiretroviral kullanmamış hastalar için %84 ve antiretroviral deneyimi olan hastalar için %71 olmuştur. Kırk sekiz hafta boyunca başlangıç noktasındaki CD₄ hücre sayısındaki ortalama artış, daha önce antiretroviral kullanmamış hastalar için 404 hücre/mm³ ve antiretroviral deneyimi olan hastalar için 284 hücre/mm³ olmuştur.

5.2 Farmakokinetik Özellikleri

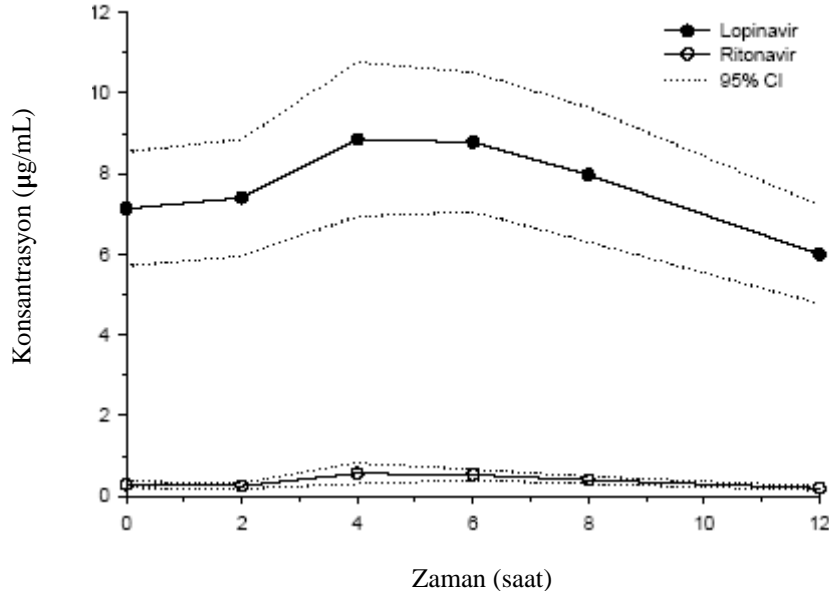
Genel özellikler

Ritonavir ile birlikte verilen lopinavirin farmakokinetik özellikleri sağlıklı yetişkin gönüllülerde ve HIV ile enfekte hastalarda değerlendirilmiştir: iki grup arasında önemli farklar gözlenmemiştir. Lopinavir esasen tümüyle CYP3A tarafından metabolize edilir. Ritonavir, lopinavir metabolizmasını inhibe ederek lopinavirin plazma düzeylerini artırır. Çalışmalarda lopinavir/ritonavirin günde iki defa 400/100 mg dozunda kullanımı HIV ile enfekte hastalarda ritonavirden 15-20 kat daha yüksek olan ortalama kararlı durum lopinavir plazma konsantrasyonları elde edilmiştir. Ritonavirin plazma düzeyleri, günde iki defa 600 mg ritonavir dozundan sonra elde edilen düzeylerden %7 daha azdır. Lopinavirin *in vitro* antiviral EC₅₀ değeri, ritonavirinkinden yaklaşık 10 kat daha düşüktür. Bu nedenle, KALETRA[®]'nin antiviral aktivitesi lopinavire bağlıdır.

Şekil 1, HIV-enfekteli yetişkin hastalarda (n = 19) yapılan bir farmakokinetik çalışmadaki yemeklerle birlikte üç hafta boyunca günde iki defa 400/100 mg lopinavir/ritonavir uygulaması sonrası lopinavirin ve ritonavirin ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonlarını gösterir.

Şekil 1

*HIV-enfekteli Yetişkin Deneklere ait %95 Güven aralıklarına (CV) sahip Ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonları (N=19)



Absorpsiyon: HIV-pozitif hastalardaki bir farmakokinetik çalışmada, 3 hafta süreyle yemeklerle birlikte günde iki defa 400/100 mg KALETRA® ile çoklu dozlama, uygulamadan ortalama 4 saat sonra gelişen 9.8 ± 3.7 mcg/ml’lik bir ortalama \pm SD lopinavir doruk plazma konsantrasyonu (C_{max}) meydana getirir. Sabah dozundan önceki ortalama kararlı durum vadi konsantrasyonu 7.1 ± 2.9 mcg/ml ve 12 saatlik bir doz aralığı boyunca lopinavir EAA’sı ortalama 92.6 ± 36.7 µg•saat/ml olmuştur. Ritonavirle birlikte formüle edilen lopinavirin insanlardaki mutlak biyoyararlanımı belirlenmiş değildir.

Dağılım: Kararlı durumda, lopinavir plazma proteinlerine yaklaşık %98-99 oranında bağlanır. Lopinavir, alfa-1-asit glikoprotein (AAG) ve albümine bağlanır ama AAG için daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Kararlı durumda lopinavirin proteine bağlanması, günde iki defa 400/100 mg KALETRA® dozundan sonra gözlemlenen konsantrasyon aralığı boyunca sabit kalmakta olup sağlıklı gönüllülerde ve HIV-pozitif hastalarda benzer düzeydedir.

Metabolizma: İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* deneyler, lopinavirin başlıca oksidatif metabolizmaya tabi olduğunu göstermiştir. Lopinavir yaygın olarak karaciğer sitokrom P450 sisteminde neredeyse tümüyle CYP3A izoenzimi tarafından metabolize edilir. Ritonavir güçlü bir CYP3A inhibitörü olup lopinavir metabolizmasını inhibe ederek lopinavirin plazma düzeylerini artırmaktadır. İnsanlarda yapılan bir ¹⁴C-lopinavir çalışması, tek doz 400/100 mg KALETRA® dozundan sonra plazmadaki radyoaktivitenin %89’unun ana ilaca bağlı olduğunu göstermiştir. İnsanda lopinavirin en az 13 oksidatif metaboliti saptanmıştır. 4-okso ve 4-hidroksimetabolit epimerik çifti antiviral aktiviteye sahip majör metabolitlerdir ama bunlar toplam plazma radyoaktivitesinin yalnızca küçük miktarlarını oluşturmaktadır. Ritonavirin metabolik enzimleri indükleyerek kendi metabolizmasını ve benzer biçimde lopinavir metabolizmasını indüklediği gösterilmiştir. Çoğul doz sırasında doz öncesi lopinavir konsantrasyonları, zamanla düşerek yaklaşık 10 – 16 gün sonra stabilize olmaktadır.

Eliminasyon: 400/100 mg ¹⁴C-lopinavir/ritonavir dozunu takiben, uygulanan ¹⁴C-lopinavir dozunun sırasıyla yaklaşık %10.4 ± %2.3 ve %82.6 ± %2.5'i, 8 gün sonra idrar ve dışkıda bulunmaktadır. Değişmemiş lopinavir idrar ve dışkıda, verilen dozun sırasıyla %2.2 ve %19.8'i oranında bulunmaktadır. Çoklu dozlardan sonra lopinavir dozunun %3'ten azı değişmeden idrarla atılmaktadır. Lopinavirin görünen oral klerensi (CL/F) 5.98 ± 5.75 L/saat (ortalama ± Standart sapma, N=19) olmuştur.

Günde bir kez doz uygulaması

Günde bir kez lopinavir/ritonavir uygulamasının farmakokinetiği özellikleri HIV-enfekte daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastalarda değerlendirilmiştir. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg, günde bir kez doz rejiminin bir parçası olarak emtrisitabin 200 mg ve tenofovir DF 300 mg ile kombinasyon halinde uygulandı. 800/200 mg lopinavir/ritonavirin günde bir kez olarak 4 hafta boyunca yemeklerle birlikte çoklu doz uygulaması (n = 24), uygulamadan yaklaşık 6 saat sonra gelişen 11.8 ± 3.7 µg/ml'lik bir ortalama ± standart sapma lopinavir doruk plazma konsantrasyonu (Cmaks) oluşturur. Lopinavirin ortalama kararlı durum vadi konsantrasyonu sabah dozundan önce lopinavirin ortalama kararlı durum vadi konsantrasyonu 3.2 ± 2.1 µg/ml ve bir doz aralığı içerisinde minimum konsantrasyonu 1.7 ± 1.6 µg/ml'dir. 24 saatlik bir doz aralığı boyunca lopinavir EAA'sı ortalama 154.1 ± 61.4 µg•h/ml. olmuştur.

Elektrokardiyogram üzerine etkisi:

QTcF aralığı 39 sağlıklı yetişkinde randomize, plasebo ve aktif (moksifloksasin 400 mg QD) kontrollü çapraz çalışmada, Gün 3'de 12 saatin üzerinde 10 ölçüm ile değerlendirilmiştir. Plasebodan gelen QTcF'deki en yüksek ortalama farklılıklar (%95 üst güven sınırı) günde iki kez 400/100 mg ve supratherapötik olarak günde iki kez 800/200 mg LPV/r için sırasıyla 3.6 (6.3) ve 13.1 (15.8) idi. Bu iki doz rejimi Gün 3'de aşağı yukarı tavsiye edilen QD ile birlikte gözlenen veya kararlı durumda günde iki defa LPV/r'den 1.5 ve 3 kat fazla açığa çıkma ile sonuçlandı. Hiç bir denek temel seviyeden > 60 msaniyenin QTcF'sinde artış veya QTcF aralığında 500 msaniye'lik potansiyel klinik olarak uygun eşik değerinin üstüne çıkma durumunu tecrübe etmemiştir.

PR aralığının hafif uzaması aynı çalışmada Gün 3'de lopinavir/ritonavir alan deneklerde tespit edilmiştir. En yüksek PR aralığı 286 msaniye olup herhangi ikincil veya üçüncül derecede kalp bloğu gözlenmemiştir. (bakınız bölüm 4.4)

Hastalardaki Karakteristik Özellikler

Pediyatrik hastalar: Günde iki defa 300/75 mg/m² ve 230/57.5 mg/m² lopinavir/ritonavir dozlarının farmakokinetiği, yaşları altı ay ile 12 yaş arasında değişen toplam 53 pediyatrik hastada yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Nevirapinsiz günde iki defa 230/57.5 mg/m² rejimi ve nevirapinle günde iki defa 300/75 mg/m² rejimi, günde iki defa 400/100 mg, (nevirapinsiz) yetişkin hasta rejimindekine benzer lopinavir plazma konsantrasyonları sağlamıştır. Günde bir kez lopinavir/ritonavir uygulaması pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Günde iki defa 230/57.5 mg/m² lopinavirle ortalama kararlı durum EAA, C_{max} ve C_{min} değerleri nevirapin olmadan lopinavir/ritonavirden sonra (n=12) sırasıyla 72.6 ± 31.1mcg•saat/ml, 8.2 ± 2.9 ve 3.4 ± 2.1 mcg/ml ve günde iki defa 300/75 mg/m² ile

(nevirapinle beraber) (n=12) 85.8 ± 36.9 mcg•saat/ml, 10.0 ± 3.3 ve 3.6 ± 3.5 mcg/ml olmuştur. Nevirapin rejimi, günde iki kez 7 mg/kg (6 ay ila 8 yaş arası için) ya da günde iki kez 4 mg/kg'dır (8 yaşın üzeri için).

Altı aydan küçük pediyatrik hastalarda KALETRA®'nın güvenliliği ve farmakokinetik profilleri kanıtlanmamıştır. Bir klinik çalışma esnasında altı ay ile 12 yaş arası HIV-enfekteli hastalarda görülen advers olay profili yetişkin hastalarinkine benzer idi. Klinik çalışmalarda KALETRA®'nın pediyatrik hastalardaki antiviral aktivitesinin değerlendirmesi devam etmektedir. Günde bir kez KALETRA® uygulaması pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği: Lopinavirin farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır; ancak, lopinavirin böbrek klerensi ihmal edilebilir olduğundan, böbrek yetmezliği olan hastalarda toplam vücut klerensinde bir azalma olması beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği: Lopinavir çoğunlukla karaciğerde metabolize edilir ve atılır. Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan HIV ve HCV ile kombine enfeksiyonlu hastalarda, günde iki defa lopinavir/ritonavir 400/100 mg ile yapılan çoğul dozlu bir çalışmada, normal karaciğer fonksiyonuna sahip HIV enfeksiyonlu hastalara kıyasla lopinavirin EAA'sında %30'luk bir artış ve Cmaks'ında %20'lik azalma olmuştur. Buna ek olarak, lopinavirin plazma proteinlerine bağlanması, kontrol grubuna kıyasla hafif ila orta düzeyde karaciğer yetmezliği olanlarda daha azdır (sırasıyla 99.09 'e karşı. 99.31%) (bkz. 4.5.).

Cinsiyet, Yaş, Irk,

Lopinavirin farmakokinetiği, yaşlı hastalarda çalışılmamıştır. Yetişkin hastalarda, yaşa bağlı hiçbir farmakokinetik farklılık gözlemlenmemiştir. Irktan dolayı klinik açıdan ciddi farmakokinetik farklılıklar tanımlanmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut, Subakut ve Kronik Toksikite

Kemirgenlerde ve köpeklerdeki yinelenen dozlu toksisite çalışmaları, majör hedef organların karaciğer, böbrek, tiroid, dalak ve dolaşımdaki eritrositler olduğunu göstermiştir. Hepatik değişimler fokal dejenerasyonla birlikte hücre şişmesidir. Bu değişimlere yol açan maruziyet, insandaki klinik maruziyet ile karşılaştırılırken hayvanlardaki dozajlar önerilen klinik dozun 6 katından fazladır. İnsanda önerilen dozun en az iki katını alan farelerde hafif renal tübül dejenerasyon görülürken sıçanlarda ve köpeklerde böbrekler etkilenmemiştir. Sıçanlarda serum tiroksinindeki azalma, tiroid bezlerinde foliküler hücre hipertrofisi ile sonuçlanan bir TSH salınımı artışına yol açmıştır. Bu değişimler etkin maddenin kesilmesiyle geri dönüşlü olup farelerde ve köpeklerde görülmemiştir. Sıçanlarda Coombs-negatif anizositoz ve poikilositoz gözlenmiş ama farelerde ve köpeklerde gözlenmemiştir. Histiositoz ile birlikte dalak büyümesi sıçanlarda görülmüş ama diğer türlerde görülmemiştir. Serum kolesterolü kemirgenlerde yükselmiş ama köpeklerde yükselmemiştir. Trigliseridler yalnızca farelerde yükselmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet içeriđi:

- Kopovidon
- Sorbitan laurat
- Kolloidal anhidr silika
- Sodyum stearil fumarat

Film kaplama

- Hipromelloz
- Titanyum dioksit
- Makrogol tip 400 (Polietilen glikol 400)
- Hidroksipropil selüloz
- Talk
- Kolloidal anhidr silika
- Makrogol tip 3350 (Polietilen glikol 335)
- Sarı demir oksit (E172)
- Polisorbat 80

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf ömrü

2 yıl.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Propilen kapaklı yüksek dansiteli polietilen (HDPE) şişeler. Her şişede 120 tablet vardır. Her kutuda 1 şişe (120 tablet) bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Ekinciler Caddesi Hedef Plaza No: 3
34810 Kavacık – Beykoz İstanbul

Tel : 0216 538 74 00
Faks : 0216 425 85 37

8. RUHSAT NUMARASI

125/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.07.2008

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

04.07.2008