FASS

Kaletra

AbbVie

Oral lösning (80 mg + 20 mg) /ml
(ljusgul till guldfärgad)

Virushämmande medel för systemiskt bruk

Aktiva substanser (i bokstavsordning):
Lopinavir
Ritonavir

ATC-kod:
J05AR10

Läkemedel från AbbVie omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 31 Augusti 2023.

Indikationer

Kaletra är indicerat för behandling av humant immunbristvirus (HIV -1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn från 14 dagars ålder och äldre i kombination med andra antiretrovirala medel.

Valet av Kaletra för att behandla proteashämmarerfarna HIV -1-infekterade patienter bör baseras på individuell testning av virusresistens samt resultat från patientens tidigare behandlingar (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Allvarlig leverinsufficiens.

Kaletra innehåller lopinavir och ritonavir, vilka båda är hämmare av P450 enzymet CYP3A. Kaletra ska inte administreras tillsammans med läkemedel vars clearance i hög grad är beroende av CYP3A och för vilka ökade plasmakoncentrationer associeras med allvarliga och/eller livshotande händelser. Till dessa läkemedel hör:

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
Läkemedel för vilka nivåerna ökade då de gavs samtidigt		
Alfa$_1$-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Ökade plasmakoncentrationer av alfuzosin som kan leda till svår hypotension. Administrering tillsammans med alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt Interaktioner).
Kärlvidgande läkemedel	Ranolazin	Ökade plasmakoncentration

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
		er av ranolazin, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt Interaktioner).
Antiarytmika	Amiodaron, dronedaron	Ökade plasmakoncentrationer av amiodaron och dronedaron. Risken för arytmier eller andra allvarliga biverkningar ökar därmed (se avsnitt Interaktioner).
Antibiotika	Fusidinsyra	Ökade plasmakoncentrationer av fusidinsyra. Samtidig administrering med fusidinsyra är kontraindicerad vid dermatologiska infektioner (se avsnitt Interaktioner).
Cancerläkemedel	Neratinib	Ökade plasmakoncentrationer av neratinib vilket kan öka risken för allvarliga och/eller

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
		livshotande reaktioner (se avsnitt Interaktioner).
	Venetoklax	Ökade plasmakoncentrationer av venetoklax. Ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dostitreringsfasen (se avsnitt Interaktioner).
Giktmedel	Kolkicin	Ökade plasmakoncentrationer av kolkicin. Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Ökade plasmakoncentrationer av astemizol och terfenadin. Risken för allvarliga arytmier

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
		ökar därmed (se avsnitt Interaktioner).
Antipsykotika/ Neuroleptika	Lurasidon	Ökade plasmakoncentrationer av lurasidon, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt Interaktioner).
	Pimozid	Ökade plasmakoncentrationer av pimozid. Risken för allvarliga hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar av detta läkemedel ökar därmed (se avsnitt Interaktioner).
	Quetiapin	Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin som kan leda till koma. Administrering tillsammans med quetiapin är kontraindicerad (se avsnitt Interaktioner).
Ergotalkaloider		

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Ökade plasmakoncentrationer av ergotaminderivat som orsakar akut ergotamintoxicitet, inkluderande vasospasm och ischemi (se avsnitt Interaktioner).
Medel som påverkar gastrointestinal motilitet	Cisaprid	Ökade plasmakoncentrationer av cisaprid. Risken för allvarliga arrytmier ökar därmed med detta läkemedel (se avsnitt Interaktioner).
Direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C-virus	Elbasvir/grazoprevir	Ökad risk för alanintransaminas (ALAT) höjning (se avsnitt Interaktioner).
	Ombitasvir/paritaprevir /ritonavir med eller utan dasabuvir	Ökade plasmakoncentrationer av paritaprevir och därmed ökad risk för alanintransaminas (ALAT) höjning (se avsnitt Interaktioner).

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
Lipidmodifierande medel		
HMG Co-A reduktashämmare	Lovastatin, simvastatin	Ökade plasmakoncentrationer av lovastatin och simvastatin; risken för myopati inkluderande rabdomyolys ökar därmed (se avsnitt Interaktioner).
Hämmare av mikrosomalt triglyceride transferprotein (MTTP)	Lomitapid	Ökade plasmakoncentrationer av lomitapid (se avsnitt Interaktioner).
Fosfodiesteras (PDE5) hämmare	Avanafil	Ökade plasmakoncentrationer av avanafil (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).
	Sildenafil	Kontraindicerat då det endast används för behandling av pulmonell arteriell hypertoni (PAH). Ökade plasmakoncentrationer av sildenafil. Risken för sildenafilassocierade biverkningar (som

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
		inkluderar hypotension och synkope) ökar därmed. Se avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Interaktioner beträffande samtidig administrering av sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Ökade plasmakoncentrationer av vardenafil (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).
Sedativa/hypnotika	Oralt midazolam, triazolam	Ökade plasmakoncentrationer av oralt midazolam och triazolam. Risken för extrem sedering och andningsdepression med dessa läkemedel ökar därmed. Beträffande försiktighet vid parenteralt

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
		administrerat midazolam, se avsnitt Interaktioner.
Lopinavir/ritonavir läkemedelsnivåerna minskade		
Växtbaserade läkemedel	Johannesört	Växtberedningar som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eftersom risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter för lopinavir och ritonavir (se avsnitt Interaktioner).

Kaletra oral lösning är kontraindicerad hos barn under 14 dagars ålder, gravida kvinnor, patienter med lever- eller njursvikt samt hos patienter som behandlas med disulfiram eller metronidazol beroende på den potentiella risken för toxicitet på grund av hjälpämnet propylenglykol (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Kaletra bör förskrivas av läkare med vana av behandling av HIV-infektioner.

Dosering

Vuxna och ungdomar
Den rekommenderade dosen är 5 ml oral lösning (400/100 mg) två gånger dagligen tillsammans med föda.

Pediatrisk population från 14 dagars ålder och äldre
Den orala lösningen rekommenderas för mest korrekt dosering till barn, baserad på kroppsyta eller kroppsvikt. Om det däremot bedöms vara nödvändigt att gå över till en fast oral beredningsform för barn som väger mindre än 40 kg eller har en kroppsyta (BSA) mellan 0,5 and 1,4 m^2 och som klarar att svälja tabletter, kan Kaletra 100 mg/25 mg tabletter användas. Vuxendosen för Kaletra tabletter (400/100 mg två gånger dagligen) kan användas hos barn som väger 40 kg eller mer eller har en kroppsyta (BSA)* större än 1,4 m^2. Kaletra tabletter administreras oralt och måste sväljas hela och får inte tuggas, brytas eller krossas. Vänligen läs produktresumén för Kaletra 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter.

Den totala mängden alkohol och propylenglykol från alla läkemedel, inklusive Kaletra oral lösning, som ska ges till spädbarn bör beaktas för att undvika toxicitet från dessa hjälpämnen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Doseringsrekommendation för pediatriska patienter från 14 dagars ålder till 6 månader

Pediatriska doseringsriktlinjer 2 veckor till 6 månader		
Baserat på kroppsvikt (mg/kg)	**Baserat på kroppsyta (mg/m^2)***	**Frekvens**
16/4 mg/kg (motsvarar 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m^2	

	(motsvarar 3,75 ml/m^2)	Ges två gånger dagligen tillsammans med mat

* Kroppsytan kan beräknas med följande ekvation

Kroppsyta (m^2) = √ (längd (cm) X vikt (kg) / 3600)

Det rekommenderas att Kaletra inte ges i kombination med efavirenz eller nevirapin till patienter yngre än 6 månader.

Doseringsrekommendation för pediatriska patienter äldre än 6 månader till yngre än 18 års ålder

Utan samtidig behandling med efavirenz eller nevirapin

Följande tabeller innehåller doseringsriktlinjer för Kaletra oral lösning baserad på kroppsvikt och kroppsyta.

Pediatriska doseringsriktlinjer baserad på kroppsvikt* >6 månader till 18 år		
Kroppsvikt (kg)	**Dos oral lösning två gånger dagligen (dos i mg/kg)**	**Volymen oral lösning tas två gånger dagligen tillsammans med mat (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir per ml)****
7– < 15 kg 7–10 kg >10– < 15 kg	12/3 mg/kg	 1,25 ml 1,75 ml

15–40 kg 15–20 kg >20–25 kg >25–30 kg >30–35 kg >35–40 kg	10/2,5 mg/kg	 2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Se doseringsrekommendationer för vuxna	

* viktbaserade doseringsrekommendationer baseras på begränsade data

** volymen (ml) oral lösning motsvarar den genomsnittliga dosen för viktintervallet

Pediatriska doseringsriktlinjer (230/57,5 mg/m ^{2}) >6 månader till <18 år	
Kroppsyta* (m^2)	Dos två gånger dagligen (dos i mg)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,75	5 ml (402,5/100,6 mg)

*Kroppsytan kan beräknas med följande ekvation

Kroppsyta (m^2) = √ (längd (cm) X vikt (kg) / 3600)

Samtidig behandling: efavirenz eller nevirapin

Doseringen 230/57,5 mg/m^2 kan vara otillräcklig hos vissa barn när den ges tillsammans med nevirapin eller efavirenz. En doshöjning av Kaletra till 300/75 mg/m^2 behövs hos dessa patienter. Den rekommenderade dosen på 533/133 mg eller 6,5 ml två gånger dagligen ska inte överskridas.

Barn under 14 dagars ålder och prematura nyfödda barn
Kaletra oral lösning ska inte ges till nyfödda barn före en postmenstruell ålder (första dagen i moderns sista menstruationsperiod till födseln plus den tid som förflutit efter födseln) på 42 veckor och en postnatal ålder på minst 14 dagar har uppnåtts (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion
Hos HIV-infekterade patienter med lätt till måttlig leverinsufficines, har en ökning med ca 30% i lopinavir exponering setts men förväntas inte vara av klinisk relevans (se avsnitt Farmakokinetik). Ingen data finns tillgänglig hos patienter med svår leverinsufficiens . Kaletra ska inte ges till dessa patienter (se avsnitt Kontraindikationer).

Nedsatt njurfunktion
Eftersom njurclearance av lopinavir och ritonavir är försumbar, förväntas inte förhöjda plasmakoncentrationer hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom lopinavir och ritonavir är starkt proteinbundna, är det osannolikt att de kan elimineras i signifikant utsträckning genom hemodialys eller peritonealdialys.

Administreringssätt

Kaletra administreras oralt och ska alltid tas tillsammans med mat (se avsnitt Farmakokinetik). Dosen ska ges med en kalibrerad 2 ml eller 5 ml oral doseringsspruta som bäst motsvarar den förskrivna volymen.

Varningar och försiktighet

Patienter med annan samtidig sjukdom

Nedsatt leverfunktion
Säkerheten och effekten av Kaletra har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. Kaletra är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktions-nedsättning (se avsnitt Kontraindikationer). Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessa läkemedel.

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga ett uppehåll i behandlingen eller om den ska avbrytas.

Förhöjda transaminaser med eller utan förhöjda bilirubinnivåer har rapporterats hos mono-infekterade HIV-1-patienter och hos individer behandlade med post-exponeringsprofylax så tidigt som 7

dagar efter behandlingsstart med lopinavir/ritonavir i kombination med andra antiretrovirala ämnen. Leverdysfunktionen var i vissa fall allvarlig.

Lämpliga laboratorieprover ska tas före behandlingsstart med lopinavir/ritonavir och noggrann övervakning ska ske under behandling.

Nedsatt njurfunktion
Då renalt clearance av lopinavir och ritonavir är obetydligt, förväntas plasmakoncentrationerna ej öka vid njurinsufficiens. Eftersom lopinavir och ritonavir i hög grad är proteinbundna, är det osannolikt att de kommer att elimineras nämnvärt vid hemodialys eller peritoneal dialys.

Hemofili
Fall av ökad blödning inklusive spontant hudhematom och hemartros har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B, vilka behandlats med proteashämmare. Till vissa av dessa patienter gavs tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes behandlingen med proteashämmare. Alternativt återinsattes behandlingen om den avbrutits. Ett orsakssamband har anförts men verkningsmekanismen har inte klarlagts. Patienter med blödarsjuka ska därför göras uppmärksamma på möjligheten av en ökad blödningsbenägenhet.

Pankreatit
Pankreatit, inklusive utvecklad hypertriglyceridemi har rapporterats hos patienter som får Kaletra. I de flesta av dessa fall hade patienterna tidigare känd pankreatit och/eller samtidig behandling med andra läkemedel associerade till pankreatit. En märkbar

ökning av triglycerider är en riskfaktor för utveckling av pankreatit. Patienter med avancerad HIV-sjukdom löper risk att få ökade nivåer av triglycerider samt pankreatit.

Pankreatit bör övervägas vid kliniska symtom (illamående, kräkningar, buksmärta) eller avvikelser i laboratorievärden (som till exempel förhöjda serumlipas eller –amylasvärden), vilket tyder på pankreatit. Patienter som uppvisar dessa symtom bör utvärderas och Kaletrabehandlingen avbrytas om diagnosen pankreatit ställs (se avsnitt Biverkningar).

Immunrekonstitutionssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis jiroveci pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats under immunrekonstitution; dock varierar den rapporterade tiden till debut och kan inträffa många månader efter att behandlingen har påbörjats.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporteras, främst hos patienter med framskriden HIV -sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Förlängning i PR-intervallet
Lopinavir/ritonavir har visats sig orsaka måttliga asymtomatiska förlängningar i PR intervallet hos vissa friska, vuxna personer. Sällsynta rapporter av 2:a och 3:e gradens atrioventrikulärt block hos patienter med underliggande strukturell hjärtsjukdom och befintliga avvikelser i retledningssystemet eller hos patienter som får läkemedel som förlänger PR-intervallet (såsom verapamil eller atazanavir) har rapporterats hos patienter som får lopinavir/ritonavir. Kaletra ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt Farmakodynamik).

Vikt och metabola parametrar
Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv -behandling. Lipidrubbningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Läkemedelsinteraktioner

Kaletra innehåller lopinavir och ritonavir, vilka båda är hämmare av P450 enzymet CYP3A. Kaletra ökar sannolikt plasmakoncentrationen av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A. De ökade plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel kan förstärka eller förlänga deras terapeutiska och ogynnsamma effekter (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

Starka CYP3A4-hämmare, så som proteashämmare, kan öka exponeringen av bedakilin vilket potentiellt kan öka risken för bedakilin-relaterade biverkningar. Därför ska kombinationen av bedakilin med lopinavir/ritonavir undvikas. Om nyttan däremot överväger risken, måste samtidig administrering av bedakilin med lopinavir/ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt Interaktioner och bedakilins produktresumé).

Samtidig administrering av delamanid och en stark CYP3A-hämmare (såsom lopinavir/ritonavir) kan öka exponeringen för en delamanidmetabolit, vilket har associerats med QTc -förlängning. Om samtidig administrering av delamanid och lopinavir/ritonavir bedöms vara nödvändig, rekommenderas därför mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid (se avsnitt Interaktioner och produktresumén för delamanid).

Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med kolkicin och starka

CYP3A-hämmare, såsom ritonavir. Samtidig administrering med kolkicin är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

Kaletra tillsammans med:
-tadalafil, indicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertoni, rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner);
-riociguat rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner);
-vorapaxar rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner);
-fusidinsyra vid osteo-artikulära infektioner rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner);
-salmeterol rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner);
-rivaroxaban rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner).

Kombinationen Kaletra med atorvastatin rekommenderas inte. Om användning av atorvastatin anses strikt nödvändig, ska den lägsta möjliga dosen av atorvastatin administreras med nogrann säkerhetsövervakning. Försiktighet måste också iakttas och en sänkning av dosen bör övervägas om Kaletra används samtidigt med rosuvastatin . Om behandling med en HMG-CoA reduktashämmare är indicerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt Interaktioner).

PDE5-hämmare
Förskrivning av sildenafil eller tadalafil för behandling av erektil dysfunktion till patienter som behandlas med Kaletra måste ske med särskild försiktighet. Samtidig administrering av Kaletra med dessa läkemedel förväntas öka deras koncentrationer betydligt och kan ge associerade biverkningar som hypotension, synkope, synförändringar och förlängd erektion (se avsnitt Interaktioner). Användning av avanafil eller vardenafil tillsammans med

lopinavir/ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikation er). Användning av sildenafil som behandling mot pulmonell arteriell hypertoni tillsammans med Kaletra är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Särskild försiktighet måste iakttas vid förskrivning av Kaletra och läkemedel som man vet inducerar förlängning av QT-tiden, såsom klorfeniramin, kinidin, erytromycin och klaritromycin, förskrivs. Kaletra kan öka koncentrationerna av de samtidigt administrerade läkemedlen och detta kan resultera i en ökning av hjärtbiverkningar som är associerade med dessa läkemedel. Hjärtbiverkningar har rapporterats med Kaletra i prekliniska studier; därför kan Kaletras effekter på hjärtat ej uteslutas (se avsnitt Biverkningar och Prekliniska uppgifter).

Administrering av Kaletra tillsammans med rifampicin rekommenderas inte. Rifampacin i kombination med Kaletra orsakar en kraftig minskning av lopinavirkoncentrationen, vilket i sin tur kan minska den terapeutiska effekten av lopinavir signifikant. Adekvat exponering för lopinavir/ritonavir kan uppnås när en högre dosering av Kaletra används, men detta associeras med större risk för lever- och gastrointestinaltoxicitet. Därför ska samtidig administrering undvikas om den inte bedöms vara absolut nödvändig (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig användning av Kaletra och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A4, såsom budesonid och triamcinolon, rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för kortikosteroida systemeffekter, systemeffekter inklusive Cushing's syndrom och binjuresuppression (se avsnitt Interaktioner).

Övrigt

Patienter som tar den orala lösningen, särskilt de med nedsatt njurfunktion eller minskad förmåga att metabolisera propylenglykol (t ex patienter med asiatiskt ursprung) bör kontrolleras med avseende på ogynnsamma reaktioner, eventuellt relaterade till propylenglykoltoxicitet (dvs. kramper, stupor, takykardi, hyperosmolaritet, mjölksyraacidos, njurtoxicitet och hemolys) (se avsnitt Kontraindikationer).

Kaletra botar inte en HIV-infektion eller AIDS. Personer som tar Kaletra kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är associerade med HIV och AIDS.

Utöver propylenglykol, som beskrivits ovan, innehåller Kaletra oral lösning alkohol (42 % v/v), som kan vara potentiellt skadligt för de som lider av leversjukdom, alkoholism, epilepsi, hjärnskada eller sjukdom i hjärnan samt för gravida kvinnor och barn. Det kan påverka eller öka effekten av andra läkemedel. Kaletra oral lösning innehåller upp till 0,8 g fruktos per dos, när den tas enligt doseringsrekommendationerna. Detta kan vara olämpligt vid ärftlig fruktosintolerans. Kaletra oral lösning innehåller upp till 0,3 g glycerol per dos. Endast vid oavsiktligt höga doser, kan detta förorsaka huvudvärk och störning i mag-tarmfunktionen. Därutöver kan makrogylglycerolhydroxistearat och kalium, som finns i Kaletra oral lösning, förorsaka störningar i mag-tarmfunktionen vid oavsiktligt höga doser. Patienter på en diet med lågt kaliuminnehåll bör varnas.

Särskild risk för toxicitet relaterad till mängden alkohol och propylenglykol som ingår i Kaletra oral lösning

Sjukvårdspersonal bör känna till att Kaletra oral lösning är högkoncentrerad och innehåller 42,4% alkohol (volym/volym) och 15,3% propylenglykol (vikt/volym). 1 ml Kaletra oral lösning innehåller 356,3 mg alkohol och 152,7 mg propylenglykol.

Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt korrekt uträkning av dosen Kaletra, receptutfärdande, överföring av beredningsinformation och doseringsinstruktioner för att minimera risken för felbehandling och överdosering. Detta är särskilt viktigt då det gäller spädbarn och yngre barn.

De totala mängderna alkohol och propylenglykol som ingår i samtliga läkemedel som ska ges till spädbarn bör tas hänsyn till för att undvika toxicitet från dessa hjälpämnen. Spädbarn bör monitoreras noga med avseende på toxicitet relaterad till Kaletra oral lösning vilket inkluderar: hyperosmolalitet, med eller utan mjölksyraacidos, njurtoxicitet, depression i centralnervösa systemet (CNS) (inkluderande stupor, koma och apné), kramper, hypotoni, hjärtarytmier, EKG-förändringar och hemolys. Efter marknadsföringen har fall rapporterats av livshotande hjärttoxicitet (inkluderande fullständigt atrioventrikulärt (AV) block, bradykardi och kardiomyopati), mjölksyraacidos, akut njursvikt, CNS -depression och respiratoriska komplikationer som lett till dödsfall, främst hos för tidigt födda barn som fått Kaletra oral lösning (se avsnitt Kontraindikationer och Överdosering).

Baserat på resultaten i en pediatrisk studie (jämfört med vuxna var den observerade exponeringen cirka 35% lägre för AUC_{12} och 75%

lägre för C_{min}), kan barn från 14 dagars ålder till 3 månader ha en suboptimal exponering med en potentiell risk för otillräcklig virologisk undertryckning och uppkomst av resistens (se avsnitt Farmakokinetik).

Eftersom Kaletra oral lösning innehåller alkohol, rekommenderas den inte för användning med sondmatningsslangar av polyuretan, på grund av eventuell inkompatibilitet.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Kaletra innehåller lopinavir och ritonavir, vilka båda är hämmare av P450 enzymet CYP3A *in vitro*. Samtidig administrering av Kaletra och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A kan medföra ökade plasmakoncentrationer av det andra läkemedlet, vilket kan öka eller förlänga dess terapeutiska och ogynnsamma effekter. Kaletra hämmar inte CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 vid kliniskt relevanta koncentrationer (se avsnitt Kontraindikationer).

Kaletra har *in vivo* visats inducera sin egen metabolism och öka metabolismen av en del läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-enzymer (inklusive CYP2C9 och CYP2C19) och genom glukuronidering. Detta kan leda till minskade plasmakoncentrationer och en potentiell minskning av effekten hos samtidigt administrerade läkemedel.

Läkemedel som är kontraindicerade speciellt på grund av förväntad grad av interaktion och risk för allvarliga biverkningar, anges i avsnitt Kontraindikationer

Kända och teoretiska interaktioner med utvalda antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel finns listade i tabellen nedan. Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.

Interaktionstabell

Interaktioner mellan Kaletra och samtidigt administrerade läkemedel finns listade i tabellen nedan (ökning visas som "↑", sänkning som "↓", ingen förändring som "↔", en gång dagligen som "QD", två gånger dagligen som "BID" och tre gånger dagligen som "TID").

Såvida inget annat anges, har studier som beskrivs nedan utförts med den rekommenderade dosen av lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg två gånger dagligen).

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	**Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism**	**Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Kaletra**
Antiretroviralt läkemedel		
Nukleosid/Nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTIs)		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.

Abakavir, Zidovudin	Abakavir, Zidovudin: Koncentrationer kan sänkas beroende på ökad glukoronidering p.g.a. lopinavir/ritonavir.	Den kliniska signifikansen av sänkt abakavir och zidovudin koncentrationer är okänd.
Tenofovirdisoproxilfumarat (DF), 300 mg QD (motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% Lopinavir: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga. Högre tenofovir koncentrationer kan öka risken för tenofovirrelaterade bi verkningar, inklusive njursjukdomar.
Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTIs)		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C_{max}: ↓ 13% C_{min}: ↓ 42%	Kaletra tablett doseri ng ska ökas till 500/125 mg två gånger dagligen då den ges samtidigt med efavirenz. Kaletra ska inte administreras en gång dagligen i kombination med efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Jämfört med doserin g 400/100 mg BID administerat ensamt)	
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 19%	Kaletra tablett doseri ng ska ökas till 500/125 mg två gånger dagligen då

	C_{min}: ↓ 51%	den ges samtidigt med nevirapin. Kaletra ska inte administreras en gång dagligen i kombination med nevirapin.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablett 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 45% C_{max}: ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20% C_{max}: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ (hämning av CYP3A enzym)	Samtidig användning av Kaletra med rilpivirin ger en ökad plasmakoncentration av rilpivirin, men inga dosjusteringar är nödvändiga.
HIV CCR5 - antagonister		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295%	Dosen av maravirok ska sänkas till 150

	C_{max}: ↑ 97% På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	mg två gånger dagligen under samtidig administrering av Kaletra 400/100 mg två gånger dagligen.
Integrashämmare		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C12: ↓ 30% Lopinavir: ↔	Ingen dosjustering är nödvändig.
Samtidig administrering med andra HIV- proteashämmare (PIs) Enligt gällande behandlingsrekommendationer, är dubbel terapi med proteashämmare generellt sett inte rekommenderad.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavir koncentrationer minskar signifikant.	Samtidig administrering av högre doser av fosamprenavir (1400 mg BID) med Kaletra (533/133 mg BID) för proteashämmarerfarna patienter resulterade i en högre frekvens av gastrointestinala biverkningar och höjningar i triglycerider med den kombinerade regimen utan ökningar i

		virologisk effekt, då den jämfördes med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig administrering av dessa läkemedel rekommenderas inte. Kaletra ska inte administreras en gång dagligen i kombination med amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-gånger C_{max}: ↓ (jämfört med indinavir 800 mg TID ensamt) Lopinavir: ↔ (jämfört med historisk jämförelse)	Den lämpliga doseringen för denna kombination gällande effekt och säkerhet har inte säkerställts.
Sakvinavir 1000 mg BID	Sakvinavir: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%	Samtidig administrering av dessa läkemedel rekommenderas inte.
Magsyrereducerande medel		

Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Ranitidin (150 mg singel dos)	Ranitidin: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Alfa$_1$-adrenoreceptorantagonist		
Alfuzosin	Alfuzosin: På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av alfuzosin öka.	Samtidig administrering av Kaletra och alfuzosin är kontra-indicerat (se avsnitt Kontraindikationer) eftersom alfuzosin-relaterad toxicitet, inkluderande hypotension, kan öka.
Analgetika		
Fentanyl	Fentanyl: Ökad risk för biverkningar (andningsdepression, sedering) på grund av en högre plasmakoncentration p.g.a. CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Noggrann övervakning av biverkningar (andningsdepression men även sedering) rekommenderas då fentanyl ges samtidigt som Kaletra.
Kärlvidgande läkemedel		
Ranolazin	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir,	Samtidig administrering av Kaletra och

	förväntas koncentrationerna av ranolazin öka.	ranolazin är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).
Antiarytmika		
Amiodaron, Dronedaron	Amiodaron, Dronedaron: Koncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Kaletra och amiodaron eller dronedaron är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer) eftersom det kan finnas ökad risk för arytmi eller andra allvarliga biverkningar.
Digoxin	Digoxin: Plasma koncentrationer kan öka på grund av P-glykoprotein hämning orsakad av lopinavir/ritonavir. Den ökade digoxin nivån kan sjunka med tiden då P-gp induktion utvecklas.	Vid samadministrering av Kaletra och digoxin rekommenderas försiktighet och om möjligt, terapeutisk läkemedelsövervakning av digoxin koncentrationerna. Detta rekommenderas ifall man ger Kaletra samtidigt med digoxin. Särskild försiktighet bör iakttas då man skriver ut Kaletra till

		patienter som tar digoxin eftersom den akut hämmande effekten av ritonavir på P-gp förväntas signifikant höja digoxinnivåerna. Insättning av digoxin hos patienter som redan står på Kaletra förväntas resultera i lägre än förväntade höjningar av digoxin koncentrationer.
Bepridil, systemisk lidokain och kinidin	Bepridil, systemisk lidokain och kinidin: Koncentrationer kan öka då de ges samtidigt med lopinavir/ritonavir.	Försiktighet är önskvärd och om det är möjligt, terapeutisk läkemedelsövervakning av läkemedelskoncentrationerna.
Antibiotika		
Klaritromycin	Klaritromycin: Måttlig ökning i klarithromycin AUC förväntas, på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	För patienter med nedsatt njurfunktion (CrCL <30 ml/min) ska en dosreducering av klaritromycin övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Försiktighet bör

		iakttass då klaritromycin ges tillsammans med Kaletra för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.
Cancerläkemedel och kinashämmare		
Abemaciklib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir.	Samtidig administrering av abemaciklib och Kaletra bör undvikas. Om samtidig administrering bedöms som oundviklig, se produktresumén för abemaciklib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med abemaciklib ska bevakas.
Apalutamid	Apalutamid är en måttlig till stark CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering av lopinavir/ritonavir. Serumkoncentrationer av apalutamid kan öka på grund av	Minskad exponering av Kaletra kan resultera i potentiell förlust av virologiskt svar. Dessutom kan samtidig administrering av apalutamid och Kaletra leda till allvarliga biverkninga

	CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	r, inklusive kramper, på grund av högre apalutamidnivåer. Samtidig användning av Kaletra och apalutamid rekommenderas inte.
Afatinib (Ritonavir 200 mg, två gånger dagligen)	Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Graden av ökning beror på tidpunkten för administrering av ritonavir. Beror på hämning av BCRP (bröstcancerresistens protein/ABCG2) och akut hämning av P-gp, orsakad av lopinavir/ritonavir.	Administrering av afatinib med Kaletra ska göras med försiktighet. Se produktresumén för afatinib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med afatinib ska bevakas.
Ceritinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A och P-gp-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Administrering av ceritinib med Kaletra ska göras med försiktighet. Se produktresumén för ceritinib för dosjusteringsrekommendationer. Biverknin

		gar förknippade med ceritinib ska bevakas.
De flesta tyrosinkinashämmare såsom dasatinib och nilotinib, vinkristin, vinblastin	De flesta tyrosinkinashämmare såsom dasatinib och nilotinib, även vinkristin och vinblastin: Risk för ökat antal biverkningar beroende på högre serumkoncentrationer på grund av CYP3A-hämning orsakad lopinavir/ritonavir.	Noggrann monitorering av toleransen med dessa cytostatika.
Enkorafenib	Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av enkorafenib och Kaletra kan öka exponeringen av enkorafenib, vilket kan öka risken för toxicitet, inklusive risk för allvarliga biverkningar som förlängt QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib och Kaletra bör undvikas. Om nyttan att använda Kaletra

		överväger risken, ska patienter övervakas noggrant med avseende på säkerhet.
Fostamatinib	Ökad exponering för R406, metaboliten av fostamatinib.	Samtidig administrering av fostamatinib och Kaletra kan öka exponeringen för R406, metaboliten av fostamatinib, vilket resulterar i dosrelaterade biverkningar som levertoxicitet, neutropeni, hypertoni eller diarré. Läs produktresumén för fostamatinib för rekommendationer om dosreduktion om sådana biverkningar uppstår.
Ibrutinib	Serumkoncentrationen kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av ibrutinib och Kaletra kan öka exponeringen av ibrutinib, vilket kan öka risken för toxicitet inklusive risk för tumörlyssyndrom.

		Samtidig administrering av ibrutinib och Kaletra bör undvikas. Om nyttan att använda Kaletra överväger riskerna så ska ibrutinib-dosen reduceras till 140 mg och patienten ska noga monitoreras för eventuell toxicitet.
Neratinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir.	Samtidig användning av neratinib och Kaletra är kontraindicerat på grund av allvarliga och/eller livshotande potentiella reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt Kontraindikationer).
Venetoklax	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, som resulterar i ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och

		under dostitreringsfasen (se avsnitt Kontraindikationer och produktresumén för venetoklax). För patienter som har slutfört dostitreringsfasen och dagligen tar samma dos av venetoklax, ska dosen venetoklax minskas med minst 75 % vid samtidig användning med en stark CYP3A-hämmare (se produktresumén för venetoklax för doseringsanvisning). Patienter ska övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet förknippad med venetoklax.
Antikoagulantia		
Warfarin	Warfarin: Koncentrationer kan påverkas vid samtidig administrering med	Det rekommenderas att INR (international normalised ratio) övervakas.

	lopinavir/ritonavir beroende på CYP2C9 i nduktion.	
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg två gånger dagligen)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C_{max}: ↑ 55% På grund av CYP3A och P-gp-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administreri ng av rivaroxaban och Kaletra kan öka exponering för rivaroxaban vilket kan öka risken för blödning. Användningen av rivaroxaban rekommenderas inte hos patienter som samtidig får behandling med Kaletra.
Dabigatranetexilat, Edoxaban:	Dabigatranetexilat, Edoxaban: Serumkoncentratione rna kan öka på grund av P-gp hämning, orsakad av lopinavir/ritonavir.	Klinisk monitorering och/eller dosreduktio n av direktverkande oralt antikoagulantiu m (DOAK) ska övervägas när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras

		samtidigt med Kaletra.
Vorapaxar	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av vorapaxar och Kaletra rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet och produktresumén för vorapaxar).
Antiepileptika		
Fenytoin	Fenytoin: Steady-state koncentrationer var måttligt reducerade på grund av CYP2C9 och CYP2C19 induktion orsakad av lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Koncentrationer är reducerade på grund av CYP3A induktion orsakad av fenytoin.	Försiktighet bör iakttas då fenytoin administreras med Kaletra. Fenytoinnivåer ska övervakas då samtidig administrering med Kaletra sker. Vid samtidig administrering med fenytoin, förväntas en ökning av Kaletradosen. Dosjustering har inte utvärderats i klinisk användning. Kaletra ska inte administreras en gång dagligen i kombination med fenytoin.

Karbamazepin och fenobarbital	Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A hämning orsakad av lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Serumkoncentrationer kan minska på grund av CYP3A induktion orsakad av karbamazepin och fenobarbital.	Försiktighet bör iakttas då karbamazepin eller fenobarbital administreras med Kaletra. Karbamazepin och fenobarbital nivåer ska monitoreras vid samtidig administrering med Kaletra. Vid samtidig administrering med karbamazepin eller fenobarbital, förväntas en ökning av Kaletradosen. Dosjustering har inte utvärderats i klinisk användning.
Lamotrigin och valproat	Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Beroende på induktion av lamotrigin glukuronidation Valproat: ↓	Patienter ska noga monitoreras för sänkta VPA-effekter då Kaletra och valproinsyra eller valproat ges samtidigt. *Hos patienter som påbörjar eller avslutar*

		Kaletra under tiden de tar underhållsdos av lamotrigin: Lamotrigin dosen behöver sannolikt ökas då Kaletra läggs till eller sänkas om Kaletra sätts ut. Därför ska plasmakoncentrationerna av lamotigrin kontrolleras, speciellt före och under 2 veckor efter insättning eller avslut av Kaletra, för att se ifall dosjustering av lamotrigin behövs. *Hos patienter som använder Kaletra och som påbörjar lamotrigin:* Inga dosjusteringar till den rekommenderade dosökningen av lamotrigin behövs.
Antidepressiva och ångestdämpande medel		
Trazodon singeldos (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-gånger Biverkningar som illamående, yrsel, hyp	Det är inte känt ifall kombinationen av Kaletra orsakar en liknande ökning i

	otension och synkope sågs vid samtidig ad ministrering av trazodon och ritonavir.	trazodonexponering. Kombinationen ska användas med försiktighet och en lägre dos av trazodon ska övervägas.
Svampmedel		
Ketokonazol och itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: Serum koncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Höga doser av ketokonazol och itrakonazol (> 200 mg/dag) rekommenderas inte.
Vorikonazol	Vorikonazol: Koncentrationer kan minska.	Samtidig administrering av vorikonazol och låga doser ritonavir (100 mg BID), såsom innehållet i Kaletra ska undvikas såvida inte en utvärdering av nytta/risk för patienten rättfärdigar användningen av vorikonazol.
Giktmedel		
Kolkicin enkeldos (Ritonavir 200 mg två gånger dagligen)	Kolkicin: AUC: ↑ 3-faldig C_{max}: ↑ 1,8-faldig	Samtidig administrering av Kaletra och kolkicin till patienter med nedsatt njur- och/eller

	På grund av P-gp och/eller CYP3A4-hämning orsakad av ritonavir.	leverfunktion är kontraindicerat på grund av en potentiell ökning av kolkicin-relaterade, allvarliga och/eller livshotande reaktioner, såsom neuromuskulär toxicitet (inklusive rabdomyolys) (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). En reducering av kolkicindosen eller ett avbrott i kolkicinbehandlingen rekommenderas till patienter med normal njur- eller leverfunktion om behandling med Kaletra är nödvändig. Läs produktresumén för kolkicin.
Antihistaminer		
Astemizol Terfenadin	Serumkoncentrationer kan öka på grund av	Samtidig administrering av Kaletra och astemizol och terfenadin är kontrain

	CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	dicerat eftersom dessa substanser kan öka risken för allvarlig arytmi (se avsnitt Kontraindikationer).
Läkemedel mot infektioner		
Fusidinsyra	Fusidisyra: Koncentrationer kan ökas till följd av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Kaletra och fusidinsyra är kontra-indicerat vid dermatologiska indikationer på grund av ökad risk för biverkningar relaterade till fusidinsyra, främst rabdomyolys (se avsnitt Kontraindikationer). Då det används vid osteo-artikulära infektioner, när samtidig administrering är oundviklig, rekommenderas starkt en noggrann klinisk monitorering med avseende på muskulära biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Antimykobakteriell behandling		

Bedakilin (singeldos) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, flerdos)	Bedakilin: AUC: ↑ 22% Cmax: ↔ En mer uttalad effekt på plasmaexponering av bedakilin kan observeras under långvarig samtidig administrering med lopinavir/ritonavir. CYP3A4-hämning sannolikt på grund av lopinavir/ritonavir.	På grund av risken för bedakilin-relaterade biverkningar ska kombinationen av bedakilin och Kaletra undvikas. Om nyttan överväger risken måste samtidig administrering av bedakilin med Kaletra ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet och bedakilins produktresumé).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (aktiv metabolit av delamanid): AUC: ↑ 30% En mer uttalad effekt av exponeringen för DM-6705 kan	Om samtidig administrering av delamanid och Kaletra bedöms vara nödvändig rekommenderas mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid, på

	observeras vid långvarig, samtidig a dministrering med lopinavir/ritonavir.	grund av risken för QTc -förlängning associerad med DM-6705 (se avsnitt Varningar och försiktighet och produktresumén för delamanid).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (modersubstans och aktiv 25-O-desacetyl metabolit): AUC: ↑ 5,7-gånger C_{max}: ↑ 3,5- gånger	När rifabutin ges tillsammans med Kaletra är den rekommenderade dos en av rifabutin 150 mg 3 gånger i veckan på bestämda dagar (till exempel måndag-onsdag-freda g). Ökad övervakning av rifabutin-relaterade bi verkningar, inklusive neutropeni och uveit, är motiverat då en ökad exponering av rifabutin kan förväntas. Ytterligare dosreduktion av rifabutin till 150 mg två gånger i veckan på bestämda dagar rekommenderas för

		patienter där dosen 150 mg 3 gånger per vecka inte tolereras. Observera, att en dos ering på 150 mg två gånger per vecka kanske inte ger en optimal exponering för rifabutin, vilket därmed leder till en risk för rifamycin-resis tens och behandlingssvikt. Kaletra behöver inte dosjusteras.
Rifampicin	Lopinavir: Stora sänkningar i lopinavir koncentrationer kan observeras på grund av CYP3A induktion or sakad av rifampicin.	Samtidig administreri ng av Kaletra tillsammans med rifampicin rekommenderas inte då sänkningen av lopinavir koncentrationer i sin tur märkbart kan sänka lopinavirs terapeutiska effekt. En dosjustering av Kaletra 400 mg/400 mg (dvs. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) två

		gånger dagligen har kompenserat för den CYP 3A4- inducerande effekten av rifampicin. En sådan dosjustering kan dock vara sammankopplad med ALAT/ASAT höjningar och med ökning av gastrointestinala problem. Därför ska denna kombination undvikas såvida den inte anses vara strikt nödvändig. Om denna kombination anses vara oundviklig, kan en ökad dos av Kaletra med 400 mg/400 mg två gånger dagligen administreras tillsammans med rifampicin under noggrann terapeutisk övervakning och säkerhetsövervakning. Kaletradosen ska titreras upp, endast efter att rifampicin

		har initierats (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Antipsykotika		
Lurasidon	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av lurasidon öka.	Samtidig administrering med lurasidon är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).
Pimozid	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av pimozid öka.	Samtidig administrering av Kaletra och pimozid är kontraindicerat eftersom denna substans kan öka risken för allvarliga hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar (se avsnitt Kontraindikationer).
Quetiapin	På grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av quetiapin öka.	Samtidig administrering av Kaletra och quetiapin är kontra-indicerat eftersom quetiapin-relaterad toxicitet kan öka.
Benzodiazepiner		
Midazolam	Oralt midazolam:	

	AUC: ↑ 13-gånger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4- gånger på grund av CYP3A-hämning orsakad lopinavir/ritonavir.	Kaletra får inte administreras tillsammans med oralt midazolam (se avsnitt Kontraindikationer). Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av Kaletra och parenteralt midazolam. Om Kaletra ges samtidigt som parenteralt midazolam, ska detta ske på intensivvårdsavdelning eller liknande som kan säkerställa noggrann klinisk monitoring och lämplig medicinsk omvårdnad vid eventuell andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering för midazolam ska övervägas speciellt om mer än en

		singeldos av midazolam administeras.
Beta$_2$-adrenoceptoragonister (långverkande)		
Salmeterol	Salmeterol: Koncentrationerna förväntas öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Kombinationen kan resultera i ökad risk för kardiovaskulära biverkningar som associeras med salmeterol, inkluderande QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi. Samtidig administrering av Kaletra och salmeterol rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Kalciumkanalblockerare		
Felodipin, nifedipin och nikardipin	Felodipin, nifedipin och nikardipin: Koncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Klinisk monitoring av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas då dessa läkemedel ges samtidigt med Kaletra.
Kortikosteroider		
Dexametason	Lopinavir:	Klinisk monitoring av antiviral effekt

	Koncentrationer kan sjunka på grund av CYP3A induktion orsa kad av dexametason.	rekommenderas då dessa läkemedel ges samtidigt med Kaletra.
Inhalerbart, injicerbart eller intranasalt flutikasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Flutikasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 gånger dagligen: Plasma koncentration er ↑ Kortisol nivåer ↓ 86%	Större effekter kan förväntas då flutikaso n propionat inhaleras. Systemeffekter av kor tikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjuresuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administerat flutikaso n propionat; detta kan också inträffa med andra kortikoster oider som metaboliseras via P450 3A t ex budesonid och triamcinolon. Därför rekommenderas inte samtidig administreri ng av Kaletra och dessa glukokortikoide r, såvida inte den

		potentiella nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt Varningar och försiktighet). En dosreducering av glukokortikoiden ska övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t ex beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider ska ske, kan den behöva ske successivt under en längre period.
Fosfodiesteras (PDE5) hämmare		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13- gånger På grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Användning av avanafil tillsammans med Kaletra är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
Tadalafil	Tadalafil:	

	AUC: ↑ 2- gånger På grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Vid behandling av pulmonell arteriell hypertoni: Samtidig administrering av Kaletra och sildenafil är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer). Samtidig administrering av Kaletra och tadalafil rekommenderas inte. Vid erektil dysfunktion: Särskild försiktighet måste iakttas vid förskrivning av sildenafil eller tadalafil till patienter som får Kaletra, med ökad monitorering med avseende på biverkningar som hypotension, synkope, synförändringar och förlängd erektion (se avsnitt Varningar och försiktighet). Vid samtidig administrering med Kaletra får inte sildenafildosen
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11- gånger På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	

		överskrida 25 mg på 48 timmar och tadalafildosen får inte överskrida 10 mg på 72 timmar.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49- gånger På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Användning av vardenafil tillsammans med Kaletra är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
Ergotalkaloider		
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Kaletra och ergotalkaloider är kontraindicerat eftersom det kan leda till akut ergotamintoxicitet, inklusive vasospasm och ischemi (se avsnitt Kontraindikationer).
Motilitetsstimulerande medel		
Cisaprid	Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Kaletra och cisaprid är kontraindicerat eftersom substansen kan öka risken för allvarliga arytmier (se avsnitt Kontraindikationer).

HCV direktverkande antivirala läkemedel		
Elbasvir/gazoprevir (50/200 mg en gång dagligen)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-gånger C_{max}: ↑ 1,87-gånger C_{24}: ↑ 3,58-gånger Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-gånger C_{max}: ↑ 6,31-gånger C_{24}: ↑ 20,70-gånger (kombination av mekanismer inklusive CYP3A-hämning) Lopinavir: ↔	Samtidig administrering av elbasvir/gazoprevir med Kaletra är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och OATP1B-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir och Kaletra är inte rekommenderat på grund av en ökad risk för ALAT-höjningar associerade med ökad glekaprevirexponering.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-gånger	Samtidig administrering är kontraindicerat. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång

(25/150/100 mg en gång dagligen + 400 mg två gånger dagligen) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	C_{max}: ↑ 2,04-gånger $C_{dalvärde}$: ↑ 2,36-gånger (hämning av CYP3A/effluxtransportörer) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	dagligen administrerades med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir. Liknande effekter på de direktverkande antivirala läkemedlen och lopinavir observerades när 400/100 mg lopinavir/ritonavir administrerades två gånger dagligen (se avsnitt Kontraindikationer).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg en gång dagligen) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen.	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-gånger C_{max}: ↑ 4,76-gånger $C_{dalvärde}$: ↑ 12,33-gånger (hämning av CYP3A/effluxtransportörer) Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir / voxilaprevir	Serumkoncentrationerna av sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och	Det är inte rekommenderat att administrera Kaletra tillsammans med sofosbuvir/velpatasvir / voxilaprevir.

	OATP1B1/3-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir. Endast ökningen i voxilaprevirexponeringen anses dock kliniskt relevant.	
HCV proteashämmare		
Simeprevir 200 mg dagligen (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-gånger Cmax: ↑ 4,7-gånger Cmin: ↑ 14,4-gånger	Det rekommenderas inte att administera Kaletra och simeprevir samtidigt.
Traditionellt växtbaserade läkemedel		
Johannesört (Hypericum perforatum)	Lopinavir: Koncentrationer kan sjunka på grund av att Johannesört induc erar av CYP3A	Preparat innehållande Johannesört får inte kombineras med lopinavir och ritonavir. Om patienten redan tar jo hannesört, ska det sättas ut och om möjligt kontrolleras virusmängden. Lopinavir- och ritonavirnivåerna kan stiga när johannesört sätts ut. Dosen av Kaletra kan behöva justeras. Den inducerande effekten kan kvarstå i minst 2

		veckor efter utsättandet av johannesört (se avsnitt Kontraindikationer). Därför kan Kaletra börja tas utan risk 2 veckor efter utsättandet av Johannesört.
Immunosuppressiva preparat		
Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) och takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus: Koncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	En mera frekvent monitorering av de terapeutiska koncentrationerna rekommenderas tills nivåerna av dessa läkemedel i blod har stabiliserats.
Lipidsänkare		
Lovastatin och simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Märkbart förhöjda plasmakoncentrationer på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Eftersom föhöjda koncentrationer av HMG-CoA reduktashämmare kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys, är kombinationen av dessa läkemedel med Kaletra kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Lipidmodifierande medel		
Lomitapid	CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av lomitapid och starka hämmare kan ge en 27-faldig ökning av exponeringen. Koncentrationerna av lomitapid förväntas öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig användning av Kaletra med lomitapid är kontraindicerat (se produktresumén för lomitapid) (se avsnitt Kontraindikationer).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-gånger C_{max}: ↑ 4,7-gånger På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Kombinationen av Kaletra med atorvastatin rekommenderas inte. Om användningen av atorvastatin anses vara strikt nödvändig ska den lägsta möjliga dosen av atorvastatin administreras med nogrann säkerhetsövervakning (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-gånger	Försiktighet bör iakttas och sänkta do

	C_{max}: ↑ 5- gånger Även om rosuvastatin metaboliseras dåligt av CYP3A4, observerades en ökning av plasmakoncentrationerna. Denna interaktionsmekanism kan resultera från hämning av transportprotein.	ser ska övervägas då Kaletra ges samtidigt med rosuvastatin (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Fluvastatin eller pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ingen klinisk relevant interaktion förväntas. Pravastatin metaboliseras inte av CYP450. Fluvastatin metaboliseras delvis av CYP2C9.	Om behandling med en HMG-CoA reduktashämmare är indicerad så rekommenderas fluvastatin eller pravastatin.
Opioider		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Metadon	Metadon: ↓	Monitorering av plasmakoncentrationer av metadon rekommenderas.
Orala preventivmedel		

Etinylöstradiol	Etinylöstradiol: ↓	I de fall då Kaletra ges tillsammans med preventivmedel innehållande etinylöstradiol (oavsett vilken formulering t ex oralt eller plåster), måste ytterligare preventivmetoder användas.
Rökavvänjningsmedel		
Bupropion	Buproprion och dess aktiva metabolit, hydroxybupropion: AUC och C_{max} ↓ ~50% Denna effekt kan bero på induktion av bupropion metabolism.	Om en samtidig administrering av Kaletra tillsammans med bupropion inte kan undvikas, ska detta ske under nogrann klinisk monitorering för bupropion effekt, utan att överskrida den rekommenderade dosen, trots den observerade induktionen.
Thyreoideahormonsubstitution		
Levotyroxin	Efter marknadsföring har fall som indikerar en potentiell interaktion mellan ritonavirhaltiga	Sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) ska övervakas hos patienter som behandlas med

	läkemedel och levotyroxin rapporterats.	levotyroxin åtminstone den första månaden efter påbörjad och/eller avslutad lopinavir-/ritonavirbehandling.
Vasodilaterare		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Lopinavir/ritonavir plasmakoncentrationer kan minska till följd av CYP3A4-induktion av bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5-gånger C_{max}: ↑ 6-gånger Initialt, bosentan C_{min}: ↑ ca 48-gånger. Till följd av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Försiktighet bör iakttas vid administrering av Kaletra tillsammans med bosentan. Då Kaletra administreras tillsammans med bosentan, ska effekten av HIV-behandling monitoreras och patienter bör observeras noga med avseende på bosentan-toxicitet, särskilt under den första veckan då läkemedlen administreras tillsammans.
Riociguat	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A och	Samtidig administrering av riociguat och Kaletra

	P-gp-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet och produktresumén för riociguat).
Andra läkemedel		
Baserat på kända metaboliska profiler, förväntas inte kliniskt signifikanta interaktioner mellan Kaletra och dapson, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromycin eller flukonazol.		

Graviditet

Graviditet

Inför beslut om antiretroviral behandling av gravida kvinnor, ska som en generell regel djurdata liksom klinisk erfarenhet tas i beaktande för att bedöma säkerheten för fostret med den tilltänkta behandlingen.

Lopinavir/ritonavir har utvärderats hos över 3000 gravida kvinnor, varav över 1000 under första trimestern.
I ett övervakningsregister (Antiretrovial Preganacy Registry), påbörjat i januari 1989, har inga ökade risker för missbildningar rapporterats vid användning av Kaletra, baserat på data från > 1000 kvinnor exponerade under första trimestern. Prevalensen av missbildningar efter exponering för lopinavir i en given trimester var jämförbar med prevalensen i HIV-negativ population. Inget missbildningsmönster som pekar på en gemensam etiologi sågs.
Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Baserat på denna data är missbildningsrisken osannolik hos människa. Lopinavir kan användas under graviditeten om det finns kliniskt behov.

Amning

Studier på råtta påvisade att lopinavir utsöndras i mjölk. Det är inte känt huruvida läkemedlet utsöndras i modersmjölk hos människa. För att undvika överföring av HIV så är den allmänna rekommendationen att kvinnor som lever med HIV inte ska amma sina barn.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat några effekter på fertilitet. Humandata om effekterna av lopinavir/ritonavir på fertilitet saknas.

Trafik

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter ska informeras om att illamående har rapporterats vid behandling med Kaletra (se avsnitt Biverkningar).

Kaletra oral lösning innehåller cirka 42 % v/v alkohol.

Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos Kaletra har undersökts i kliniska fas II-IV studier med över 2600 patienter, där över 700 patienter har fått dosen 800/200 mg (6 kapslar eller 4 tabletter) en gång dagligen. I några studier användes Kaletra i kombination med efavirenz eller nevirapin, tillsammans med nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTIs).

De vanligaste biverkningarna i samband med Kaletrabehandling under kliniska prövningar var diarré, illamående, kräkningar, hypertriglyceridemi och hyperkolesterolemi. Diarré, illamående och kräkningar kan förekomma i början av behandlingen medan hypertriglyceridemi och hyperkolesterolemi kan förekomma senare. Biverkningar som utvecklades under behandling ledde till för tidigt avbrytande av studien hos 7% av patienterna i fas II-IV studier.
Det är viktigt att notera att fall av pankreatit rapporterats hos patienter som får Kaletra, inkluderande de som utvecklat hypertriglyceridemi. Därutöver, har mycket sällsynta ökningar i PR intervallet rapporterats under behandling med Kaletra (se avsnitt Varningar och försiktighet).

b. Tabell med biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och efter marknadsföring hos vuxna och pediatriska patienter:

Följande händelser har identifierats som biverkningar. Frekvenskolumnen inkluderar alla rapporterade händelser med måttlig till allvarlig intensitet, oavsett individuell bedömning av orsakssamband. Biverkningarna redovisas i organsystem. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100 till <1/10), mindre vanliga (≥1/1000 till <1/100), sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring		
Organklass	**Frekvens**	**Biverkan**
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion
	Vanliga	Nedre luftvägsinfektion, hudinfektioner inklusive celluliter, follikulit och furunkulos
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, leukopeni, neutropeni, lymfadenopati
Immunsystemet	Vanliga	Hypersensitivitet inklusive urtikaria och angioödem
	Mindre vanliga	Immunrekonstitutionssyndrom
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Hypogonadism
Metabolism och nutrition	Vanliga	Blodglukosrubbningar inklusive diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, viktnedgång, minskad aptit
	Mindre vanliga	Viktuppgång, ökad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest
	Mindre vanliga	Avvikande drömmar, sänkt libido

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring		
Organklass	**Frekvens**	**Biverkan**
Centrala och perfiera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk (inklusive migrän), neuropati (inklusive perifer neuropati), yrsel, insomnia
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse, konvulsion, dysgeusi, ageusi, tremor
Ögon	Mindre vanliga	Nedsatt syn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus, vertigo
Hjärtat	Mindre vanliga	Ateroskleros såsom hjärtinfarkt, atrioventrikulärblock, trikuspidalisinsufficiens
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Djup ventrombos
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående
	Vanliga	Pankreatit[1], kräkning, gastroesofagal refluxsjukdom, gastroenterit och kolit, buksmärta (övre och nedre), förstorad buk, dyspepsi, hemorrojder, uppblåsthet
	Mindre vanliga	Gastrointestinal blödning inklusive

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring		
Organklass	**Frekvens**	**Biverkan**
		gastrointestinalt mag sår, duodenit, gastrit, och rektal blödning, s tomatit och orala sår, fekal inkontinens, förstoppning, torr mun
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatit inklusive förhöjt ASAT, ALAT oc h GGT
	Mindre vanliga	Gulsot, leversteatos, hepatomegali, kolangit, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vä vnad	Vanliga	Utslag inklusive makulopapulösa utslag, dermatit/utslag inklusive eksem och s eborroisk dermatit, nattliga svettningar, p ruritus
	Mindre vanliga	Alopeci, kapillarit, vas kulit
	Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring		
Organklass	**Frekvens**	**Biverkan**
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, muskuloskeletal smärta inklusive artralgi och ryggsmärta, muskelrubbningar såsom svaghet och spasmer
	Mindre vanliga	Rhabdomyolys, osteonekros
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Sänkt kreatininclearance, nefrit, hematuri
	Ingen känd frekvens	Nefrolitiasis
Reproduktionsorgan och bröstkörtlar	Vanliga	Erektil dysfunktion, menstruationsrubbningar, amenorré, menorrhagi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administeringsstället	Vanliga	Trötthet inklusive asteni

[1] Se avsnitt Varningar och försiktighet: pankreatit och lipider

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Cushings syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med ritonavir och flutikasonpropionat via inhalation eller intranasal administrering; detta skulle även kunna förekomma med andra

kortikosteroider som metaboliseras via P450 3A-systemet t ex budesonid (se avsnitt Varningar och försiktighet 4.5)

Ökat kreatinfosfokinas (CPK), myalgi, myosit och mera sällan, rhabdomyolys har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosid omvänttranskriptashämmare.

Metabola parametrar
Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats; dock varierar rapporteringstiden till insjuknande, vilket kan inträffa många månader efter att behandlingen har påbörjats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt Varningar och försiktighet).

d. Pediatrisk population

Hos barn från 14 dagars ålder och äldre liknar säkerhetsprofilen den som ses hos vuxna (se tabell i avsnitt b).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Hittills är erfarenheten av akut överdosering av Kaletra hos människa begränsad.

De ogynnsamma kliniska tecken som observerats hos hundar inkluderade salivavsöndring, kräkningar och diarré/onormal avföring. De symtom på toxicitet som observerats hos möss, råttor och hundar, inkluderade minskad aktivitet, ataxi, avmagring, uttorkning och tremor.

Överdosering med Kaletra oral lösning har rapporterats (även med dödlig utgång). Följande händelser har rapporterats i samband med oavsiktlig överdosering hos prematura nyfödda: fullständigt AV block, kardiomyopati, mjölksyraacidosis och akut njursvikt.

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av Kaletra. Behandling vid överdosering av Kaletra bör bestå av allmänt understödjande åtgärder inklusive kontroll av vitala funktioner och

observation av patientens kliniska status. Vid behov bör ej absorberad aktiv substans elimineras genom kräkningar eller magsköljning. Aktivt kol kan också ges för att avlägsna ej absorberad aktiv substans. Eftersom Kaletra är höggradigt proteinbundet, är det osannolikt att dialys skulle avlägsna läkemedlet framgångsrikt.

I händelse av överdosering med Kaletra oral lösning kan dock både alkohol och propylenglykol avlägsnas via dialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Lopinavir har den virushämmande aktiviteten hos Kaletra. Lopinavir är en hämmare av HIV-1- och HIV-2-proteas. Hämning av HIV-proteas förhindrar klyvning av *gag-pol*polyproteinet, vilket leder till produktion av omoget, icke-infektiöst virus.

Effekter på elektrokardiogram
QTcF intervallet utvärderades i en randomiserad, placebo och aktiv (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) kontrollerad crossover studie hos 39 friska vuxna, med 10 mätningar över 12 timmar på dag 3. Högsta skillnaden i medelvärde för QTcF (95% övre konfidensintervall) från placebo var 3,6 (6,3) och 13,1 (15,8) för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen respektive supraterapeutiska doser på 800/200 mg två gånger dagligen. Den inducerade förlängningen i QRS intervallet från 6 ms till 9,5 ms med högsta dosen lopinavir/ritonavir (800/200 mg två gånger dagligen) bidrar till QT-förlängningen. De två doseringsregimerna resulterade dag 3 i exponeringar ungefär 1,5 och 3-faldigt högre än de som sågs med rekommenderad lopinavir/ritonavir-dosering en gång dagligen eller två gånger dagligen vid steady state. Inga

personer fick en ökning i QTcF på ≥ 60 ms från baslinjen eller ett QTcF intervall som överskred den potentiellt kliniska relevanta tröskeln av 500 ms.

Måttliga förlängningar av PR intervallet sågs även hos personer som fick lopinavir/ritonavir i samma studie på dag 3. Medelvärde på förändringarna från baslinjen i PR intervallet varierade från 11,6 ms till 24,4 ms under 12-timmars intervallet efter dosering. Maximalt PR intervall var 286 ms och ingen andra eller tredje gradens hjärtblock observerades (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Virushämmande aktivitet in vitro
Den virushämmande aktiviteten hos lopinavir *in vitro* mot laboratorie- och kliniska HIV-stammar utvärderades i akut infekterade lymfoblastcellinjer respektive perifera blodlymfocyter. Utan humant serum var genomsnittligt IC_{50} för lopinavir mot fem olika HIV-1 laboratoriestammar 19 nM. Utan och med 50 % humant serum var genomsnittligt IC_{50} för lopinavir mot $HIV\text{-}1_{IIIB}$ hos MT4-celler 17 nM respektive 102 nM. Utan humant serum var genomsnittligt IC_{50} för lopinavir 6,5 nM mot flera HIV-1 kliniska isolat.

Resistens

In vitro-selektion av resistens
Isolat av HIV-1 med reducerad känslighet för lopinavir har selekterats *in vitro*. HIV-1 har passerats *in vitro* med lopinavir ensamt och med lopinavir plus ritonavir vid koncentrationer som representerar de plasmakoncentrationsintervaller som observerats

under behandling med Kaletra. Genotypisk och fenotypisk analys av virus som selekterats i de här passagerna talar för att närvaron av ritonavir vid dessa koncentrationer påverkar inte mätbart selektionen av lopinavirresistenta virus. Sammanfattningsvis tyder *in-vitro* fenotypning av korsresistensen mellan lopinavir och andra proteashämmare på att nedsatt känslighet mot lopinavir är starkt korrelerad till nedsatt känslighet mot ritonavir och indinavir, men icke starkt korrelerat till nedsatt känslighet mot amprenavir, saquinavir och nelfinavir.

Resistensanalys i ARV-naiva patienter
I kliniska studier med ett begränsat antal analyserade isolat, har resistensselektion för lopinavir inte observerats hos naiva patienter som saknar signifikant proteashämmarresistens vid baslinjen. Se vidare den detaljerade beskrivningen av de kliniska studierna.

Resistensanalys i PI-erfarna patienter
Urvalet av resistens mot lopinavir i patienter som fallerat tidigare proteashämmarbehandling karakteriserades genom att analysera de longitudinella isolaten från 19 proteashämmar-erfarna patienter i 2 Fas II och en Fas III studier. Dessa patienter hade antingen haft ofullständig virologisk suppression eller viral återuppblossning (”rebound”) efter att initialt ha svarat på Kaletra, och uppvisade ökande resistens in vitro mellan baslinjen och återuppblossningen (definierat som tillkommande av nya mutationer eller 2-faldig förändring i den fenotypa känsligheten för lopinavir). Ökande resistens var vanligast i patienter där baslinje-isolaten hade flera proteashämmar-associerade mutationer, men <40-faldigt minskad känslighet för lopinavir vid baslinjen. Mutationerna V82A, I54V och M46I var de vanligast förekommande. Mutationerna L33F, I50V och V32I kombinerad med I47V/A sågs också. De 19 isolaten visade en

4,3-faldig ökning i IC_{50} jämfört med baslinje-isolaten (från 6,2- till 43-faldig, jämfört med vildtypsvirus).

Genotypiska korrelat av minskad fenotypisk känslighet för lopinavir hos virus som selekterats av andra proteashämmare. Den virushämmande aktiviteten av lopinavir *in vitro* mot 112 kliniska isolat som tagits från patienter med misslyckad behandling med en eller fler proteashämmare, utvärderades. Inom denna panel, associerades följande mutationer hos HIV-proteas med minskad *in vitro*-känslighet för lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V och L90M. Den mediana EC_{50} för lopinavir mot isolat med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 och 8 - 10 mutationer vid aminosyrapositionerna ovan, var 0, 8, 2,7, 13,5 respektive 44,0-faldigt högre än EC_{50} mot vildtyp-HIV. De 16 virustyperna som uppvisade > 20-faldig förändring av känsligheten innehöll alla mutationer vid positionerna 10, 54, 63 plus 82 och/eller 84. Dessutom innehöll de ett genomsnitt av 3 mutationer vid aminosyrapositionerna 20, 24, 46, 53, 71 och 90. Utöver de mutationer som beskrivs ovan, har mutationerna V32I och I47A observerats i rebound-isolat med reducerad lopinavir-känslighet från proteashämmar-erfarna patienter som får Kaletrabehandling och mutationerna I47A och L76V har observerats i rebound-isolat med reducerad lopinavir-känslighet från patienter som får Kaletrabehandling.

Slutsatser angående betydelsen av särskilda mutationer eller mutationsmönster omvärderas vid ytterligare data och det rekommenderas att alltid anlita aktuella tolkningssystem vid analys av testresultat av resistens.

Kaletras antivirala aktivitet hos patienter som ej svarat på terapi med proteashämmare

Den kliniska relevansen av minskad *in vitro*-känslighet för lopinavir har undersökts genom att den virologiska responsen på Kaletraterapi med avseende på virusgenotyp och -fenotyp vid basnivå har utvärderats hos 56 patienter som inte svarat på tidigare behandling med multipla proteashämmare. Lopinavirs EC_{50} mot de 56 utgångsvirusisolaten sträckte sig från 0,6 till 96-faldigt högre än EC_{50} mot vildtyp-HIV. Efter 48 veckors behandling med Kaletra, efavirenz och nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare, observerades plasma-HIV RNA ≤ 400 kopior/ml hos 93 % (25/27), 73% (11/15) och 25% (2/8) av patienterna med respektive < 10-faldig, 10 till 40-faldig, och > 40-faldig minskad känslighet för lopinavir på utgångsnivån. Dessutom observerades virologisk respons hos 91 % (21/23), 71% (15/21) och 33 % (2/6) av patienterna med 0 - 5, 6 - 7, och 8 - 10 mutationer av ovannämnda mutationer hos HIV-proteas associerat med minskad *in vitro*-känslighet för lopinavir. Eftersom dessa patienter inte tidigare exponerats för vare sig Kaletra eller efavirenz, kan en del av svaret tillskrivas den antivirala aktiviteten hos efavirenz, särskilt hos patienter med kraftigt lopinavirresistent virus. Studien innehöll ingen kontrollarm för patienter som inte får Kaletra.

Korsresistens

Övriga proteashämmares aktivitet mot isolat som utvecklade ökande resistens mot lopinavir efter Kaletra-behandling i proteashämmar-erfarna patienter: Befintligheten av korsresistens mot andra proteashämmare analyserades i 18 rebound-isolat som

hade visat utvecklande av resistens mot lopinavir under tre Fas II och en Fas III-studier med Kaletra hos proteashämmar-erfarna patienter. Medianökningen av lopinavirs IC_{50} i dessa 18 isolat vid baslinjen och vid rebound var 6,9- respektive 63-faldig, jämfört med vildtypsvirus. Antingen behöll rebound-isolaten (om de var korsresistenta vid baslinjen) eller så utvecklade rebound-isolaten signifikant korsresistens mot indinavir, saquinavir och atazanavir. Måttliga sänkningar av amprenaviraktivitet noterades, med en från 3,7- till 8-faldig medianökning av IC_{50} i baslinje- respektive rebound-isolaten. Isolaten behöll sin känslighet för tipranavir med en medianökning av IC_{50} i baslinje- respektive rebound-isolaten med 1,9- och 1,8-faldigt, jämfört med vildtypsvirus. Se Aptivis produktresumé för ytterligare information om användningen av tipranavir, inklusive genotypa prediktorer av behandlingssvar, i behandling av lopinavir-resistent HIV-1-infektion.

Kliniska resultat

Kaletras effekt (i kombination med andra antiretrovirala medel) på biologiska markörer (HIV RNA:s plasmanivåer och antal CD4+T-celler) har undersökts i en 48 till 360-veckors, kontrollerade studier med Kaletra.

Användning hos vuxna
Patienter utan tidigare antiretroviral terapi

Studien M98-863 var en randomiserad, dubbelblind prövning på 653 för antiretroviralt behandlings-naiva patienter, vilken undersökte Kaletra (400/100 mg två gånger dagligen) jämfört med nelfinavir (750 mg tre gånger dagligen) plus staduvudin och

lamivudin. Genomsnittligt ingångsvärde för antalet CD4+T-celler var 259 celler/mm^3 (intervall: 2 till 949 celler/mm^3) och genomsnittligt plasmaingångsvärde för HIV-1 RNA var 4,9 log^{10} kopior/ml (intervall: 2,6 till 6,8 log_{10} kopior/ml).

Tabell 1

Resultat vecka 48: Studie M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 kopior/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kopior /ml*†	67%	52%
Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm^3)	207	195

* “intent to treat analys” i vilken patienter som saknar värden fick bedömningen virologisk svikt
† p<0,001

Etthundratretton nelfinavir-behandlade patienter och 74 lopinavir/ritonavir-behandlade patienter hade ett HIV RNA över 400 kopior/ml under behandling från vecka 24 till vecka 96. Av dessa, kunde isolat från 96 nelfinavir-behandlade patienter och 51 lopinavir/ritonavir-behandlade patienter amplifieras för resistenstestning. Resistens mot nelfinavir, definierat som närvaron av D30N eller L90M-mutationen i proteas, sågs hos 41/96 (43%) patienter. Resistens mot lopinavir, definierat som närvaro av primära eller ”active site”-mutationer i proteas (se ovan), sågs hos

0/51 (0%) patienter. Frånvaron av lopinavirresistens bekräftades genom fenotypisk analys.

Bibehållet virologiskt svar till Kaletra (i kombination med nukleosid/nukleotid omvänt transkriptashämmare) har också setts i en liten fas II-studie (M97-720) under 360 veckors behandling. Etthundra patienter var från början behandlade med Kaletra i studien (inklusive 51 patienter som fick 400/100 mg två gånger dagligen och 49 patienter som antingen fick 200/100 mg två gånger dagligen eller 400/200 mg två gånger dagligen). Alla patienter bytte till den öppna Kaletraarmen med dosen 400/100 mg två gånger dagligen mellan vecka 48-72. Trettionio patienter (39%) avbröt studien, inklusive 16 (16%) som avbröt beroende på biverkningar, varav en var associerad med ett dödsfall. Sextioen patienter fullföljde studien (35 patienter fick den rekommenderade dosen 400/100 två gånger dagligen genom hela studien).

Tabell 2

Resultat vecka 360: Studie M97-720	
	Kaletra (N=100)
HIV RNA < 400 kopior/ml	61%
HIV RNA < 50 kopior /ml	59%
Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-c eller (celler/mm^3)	501

Efter 360 veckors behandling, genomfördes lyckad genotypanalys på virala isolat från 19 av 28 patienter med bekräftad HIV RNA över 400 kopior/ml, och visade inga primära eller ”active site”-mutation er i proteas (aminosyror i position 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 och 90) eller fenotypisk proteashämmarresistens.

Patienter med tidigare antiretroviral terapi

M97-765 är en randomiserad, dubbelblind prövning som utvärderar Kaletra på två dosnivåer (400/100 mg och 400/200 mg, både två gånger dagligen) plus nevirapin (200 mg två gånger dagligen) och två nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare hos 70 singel proteashämmarerfarna, icke-nukleosid omvänt-transkriptas-hämmar-naiva patienter. Genomsnittligt ingångsvärde för antalet CD4-celler var 349 celler/ mm^3 (intervall 72 till 807 celler/ mm^3l) och genomsnittligt plasmaingångsvärde för HIV-1 RNA var 4,0 log_{10} kopior/ml (intervall: 2,9 till 5,8 log_{10} kopior/ml).

Tabell3

Resultat vecka 24: Studie M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
HIV RNA < 400 kopior/ml (ITT)*	75%
HIV RNA < 50 kopior /ml (ITT)*	58%
Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm^3)	174

* “intent to treat-analys” i vilken patienter som saknar värden fick bedömningen virologisk svikt

M98-957 är en randomiserad, öppen studie som utvärderar Kaletrabehandling på två dosnivåer (400 mg/100 mg) och 533/133 mg, båda två gånger dagligen) plus efavirenz (600 mg en gång per dag) och nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare hos 57 multipla

proteashämmarerfarna, icke-nukleosid omvänt-transkriptas-hämmar-naiva patienter. Patienter randomiserade till dos 400/100 mg konverterades mellan vecka 24-48 till dos 533/133 mg. Genomsnittligt ingångsvärde för antalet CD4-celler var 220 celler/ mm^3l (intervall 13 till1030 celler/ mm^3).

Tabell 4

Resultat vecka 48: Studie M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
HIV RNA < 400 kopior/ml*	65%
Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-c eller (celler/mm^3)	94

* “intent to treat-analys” i vilken patienter som saknar värden fick bedömningen virologisk svikt

Pediatrisk användning
M98-940 var en öppen studie av Kaletra i flytande formulering givet till 100 antiretroviralnaiva (44 %) och erfarna (56 %) pediatriska patienter. Samtliga patienter var icke-nukleosid omvänt-transkriptas-hämmar-naiva. Patienterna randomiserades antingen till 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m^2 eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m^2. Naiva patienter fick också nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare. Erfarna patienter fick nevirapin plus upp till två nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare. De två dosregimernas säkerhet, effekt och farmakokinetiska profiler utvärderades hos varje patient efter 3 veckors behandling. Därefter fortsatte samtliga patienter med dosen på 300/75 mg per m^2. Patienterna hade en medelålder av 5 år (intervall: 6 månader

till 12 år) med 14 patienter yngre än 2 år och 6 patienter 1 år eller yngre. Genomsnittligt ingångsvärde för antalet CD4+ T-celler var 838 celler/mm^3 och genomsnittligt plasmaingångsvärde för HIV-1 RNA var 4,7 log_{10} kopior/ml.

Tabell 5

Resultat vecka 48: Studie M98-940		
	Antiretroviralnaiva (N=44)	**Antiretroviralerfarna (N=56)**
HIV RNA < 400 kopior/ml*	84%	75%
Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm^3)	404	284

* “intent to treat analys” i vilken patienter som saknar värden fick bedömningen virologisk svikt

Studie P1030 var en öppen doseringsstudie som utvärderade den farmakokinetiska profilen, toleransen, säkerheten och effekten av Kaletra oral lösning i dosen 300 mg lopinavir /75 mg ritonavir per m^2 två gånger dagligen plus 2 NRTI hos HIV-1 infekterade spädbarn ≥ 14 dagar och <6 månaders ålder. Vid inträde var medianen (intervall) HIV-1 RNA 6,0 (4,7-7,2) log_{10} kopior/ml och medianen (intervall) för den procentuella andelen CD4+ T-celler var 41 (16-59).

Tabell 6

Resultat vecka 24: Studie P1030		
	Ålder: ≥ 14 dagar och < 6 veckor (N=10)	**Ålder: ≥ 6 veckor och < 6 månader (N=21)**
HIV RNA < 400 kopior/ml*	70%	70%
Medianskillnaden från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm^3)	- 1% (95% KI: -10, 18) (n=6)	+ 4% (95% KI: -1, 9) (n=19)

* Andel personer som hade HIV-1 <400 kopior/ml och var kvar på studiebehandling

Studie P1060 var en randomiserad, kontrollerad studie av nevirapin jämfört med en lopinavir/ritonavir-baserad behandling hos HIV-1 infekterade individer i åldern 2 till 36 månader som hade (kohort I) och som inte hade (kohort II) exponerats för nevirapin under graviditeten för prevention av smittöverföring från moder till barn. Lopinavir/ritonavir administrerades två gånger dagligen i dosen 16/4 mg/kg till patienter 2 månader till <6 månader, 12/3 mg/kg till patienter ≥ 6 månader och <15 kg, 10/2,5 mg/kg till patienter ≥ 6 månader och ≥ 15 kg till <40 kg eller 400/100 mg till patienter ≥ 40 kg. Nevirapinbehandlingen var 160-200 mg/m^2 en gång dagligen i 14 dagar, därefter 160-200 mg/m^2 var 12:e timme. Båda behandlingsarmarna inkluderade zidovudin 180 mg/m^2 var 12: e timme och lamivudin 4 mg/kg var 12:e timme.
Medianuppföljningen var 48 veckor i kohort I och 72 veckor i kohort II. Vid inträde i studien var medianålder 0,7 år, medianantalet CD4 T-celler 1147 celler/mm^3, median CD4 T-celler var 19% och median HIV-1-RNA var > 750 000 kopior/ml. Av 13 patienter med virologisk

svikt i lopinavir/ritonavir-gruppen med resistensdata fanns ingen resistens mot lopinavir/ritonavir.

Tabell 7

Resultat vecka 24: Studie P1060				
	Kohort I		**Kohort II**	
	lopinavir/ritonavir **(N=82)**	nevirapin **(N=82)**	lopinavir/ritonavir **(N=140)**	nevirapin **(N=147)**
Virologisk svikt*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

*Definierad som bekräftad plasmanivå av HIV-1-RNA >400 kopior/ml vid 24 veckor eller viral återuppblossning (rebound) >4000 kopior/ml efter vecka 24. Det totala värdet på svikt kombinerar behandlingsskillnaderna mellan åldersstrata, viktade med precisionen av uppskattningen inom varje åldersstratum p = 0,015 (kohort I); p <0,001 (kohort II)

CHER-studien var en randomiserad, öppen studie som jämförde tre behandlingsstrategier (uppskjuten behandling, tidig behandling i 40 veckor eller tidig behandling i 96 veckor) hos barn med perinatalt förvärvad HIV-1-infektion. Behandlingsregimen bestod av zidovudin med lamivudin plus 300 mg lopinavir/ 75 mg ritonavir per m^2 två gånger dagligen fram till 6 månaders ålder, därefter 230 mg lopinavir/ 57,5 mg ritonavir per m^2 två gånger dagligen. Inga rapporterade fall av terapisvikt motiverade dosbegränsande toxicitet.

Tabell 8

Hazardkvot för dödsfall eller terapisvikt efter första linjens behandling i förhållande till uppskjuten antiretroviralbehandling: CHER-studien		
	40 veckorsarmen (N=13)	96 veckorsarmen (N=13)
Hazardkvot för dödsfall eller terapisvikt*	0,319	0,332

* Terpaisvikt definierades som klinisk immunologisk sjukdomsprogression, virologisk svikt eller dosbegränsande antiretroviral toxicitet
p=0,0005 (40 veckorsarmen); p< 0,0008 (96 veckorsarmen)

Farmakokinetik

Lopinavirs farmakokinetiska egenskaper vid samtidig administrering med ritonavir har utvärderats hos friska (vuxna) frivilliga och hos HIV-infekterade patienter. Inga påtagliga skillnader observerades mellan de två grupperna. Lopinavir metaboliseras i stort sett helt via CYP3A. Ritonavir hämmar metabolismen av lopinavir och höjer därmed plasmanivåer av lopinavir. I studierna ger administrering av Kaletra 400/100 mg två gånger dagligen genomsnittliga plasmakoncentrationer av lopinavir vid steady-state som är 15 till 20-faldigt högre än ritonavirets hos HIV-infekterade patienter. Plasmanivåer av ritonavir är lägre än 7 % av de som fås efter en ritonavirdos på 600 mg två gånger dagligen. Lopinavirs antivirala EC_{50} in vitro är cirka 10-faldigt lägre än ritonavirs. Därför beror Kaletras antivirala aktivitet på lopinavir.

Absorption

Multipel dosering med 400/100 mg Kaletra två gånger dagligen i 2

veckor och utan måltidsrestriktioner gav maximal plasmakoncentration (C_{max}) av lopinavir med genomsnitt ± SD 12,3 ± 5,4 mikrog/ml, vilket inträffade cirka 4 timmar efter administreringen. Genomsnittlig C_{min} -koncentration vid steady state före morgondosen var 8,1 ± 5,7 mikrog/ml. Lopinavirs AUC under ett 12-timmars doseringsintervall var i genomsnitt på 113,2 ± 60,5 mikrog·timme/ml. Den absoluta biotillgängligheten för lopinavir tillsammans med ritonavir hos människor har inte fastställts.

Effekten av föda på oral absorption

Kaletra mjuka kapslar och lösning har visats vara bioekvivalenta under icke-fastande förhållanden (måttligt fet måltid). Administrering av en enda 400/100 mg dos Kaletra mjuka kapslar med en måttligt fet måltid (500 - 682 kcal, 22,7 % - 25,1 % från fett) resulterade i en genomsnittlig ökning med 48 % respektive 23 % av lopinavirs AUC och C_{max}, i förhållande till fastande. För Kaletra oral lösning var motsvarande ökningar av AUC och Cmax för lopinavir 80 % respektive 54 %. Administrering av Kaletra tillsammans med en fettrik måltid (872 kcal, 55,8 % från fett) ökade lopinavirs AUC och C_{max} med 96 % respektive 43 % för mjuka kapslar och 130 % respektive 56 % för oral lösning. För att öka biotillgängligheten och minimera variabiliteten ska Kaletra tas tillsammans med föda.

Distribution

Vid steady state är lopinavir cirka 98 - 99 % bundet till serumproteiner. Lopinavir binder till både alfa-1-syra glykoprotein (AAG) och albumin. Det har dock en högre affinitet till AAG. Vid steady state är lopinavirs proteinbindning konstant inom

observerat koncentrationsintervall efter 400/100 mg Kaletra två gånger dagligen och är jämförbar mellan friska och HIV-positiva patienter.

Metabolism

In vitro-experiment med humana levermikrosomer indikerar att lopinavir i första hand undergår oxidativ metabolism. Lopinavir metaboliseras i hög grad via det hepatiska cytokrom P450 -systemet, nästan uteslutande av isoenzymet CYP3A. Ritonavir är en potent CYP3A-hämmare som hämmar metabolismen av lopinavir varför den höjer lopinavirs plasmanivåer. En ^{14}C-lopinavirstudie på människor visade att 89 % av plasmaradioaktiviteten efter en singeldos på 400/100 mg Kaletra härrörde från den aktiva modersubstansen. Minst 13 oxidativa metaboliter av lopinavir har identifierats hos människa. Det epimeriska paret 4-oxo och 4-hydroxymetabolit är de viktigaste metaboliterna med antiviral aktivitet men omfattar endast minimala mängder total plasmaradioaktivitet. Ritonavir har visats inducera metabola enzymer, vilket leder till induktion av den egna metabolismen och sannolikt induktion av lopinavirs metabolism. Lopinavirkoncentrationer före dos avtar med tiden vid multipel dosering och stabiliseras efter cirka 10 dagar till 2 veckor.

Eliminering

Efter en 400/100 mg ^{14}C-lopinavir/ritonavirdos återfanns cirka 10,4 ± 2,3 % och 82,6 ± 2,5 % av en administrerad dos av ^{14}C-lopinavir i urin respektive faeces. Oförändrat lopinavir svarade för cirka 2,2 % och 19,8 % av den administrerade dosen i urin respektive faeces . Efter upprepad dosering utsöndras mindre än 3 % av lopinavirdosen oförändrad i urinen. Lopinavirs effektiva (topp till dal) halveringstid under ett 12-timmars doseringsintervall var i

genomsnitt 5 - 6 timmar, och lopinavirs orala clearance (CL/F) är 6 till 7 l/timme.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population
Farmakokinetisk data är inkluderad i kliniska studier på barn under 2 år för Kaletra 300/75 mg/m^2 två gånger dagligen studerad på totalt 31 barn, från 14 dagars ålder till 6 månader. Farmakokinetik en för Kaletra 300/75 mg/m^2 två gånger dagligen med nevirapin och 230/57,5 mg/m^2 två gånger dagligen ensamt har studerats hos 53 barn från 6 månader till 12 år. Medelvärdet (SD) för studierna visas i tabellen nedan. Regimen på 230/57,5 mg/m^2 två gånger dagligen utan nevirapin och regimen på 300/75 mg/m^2 två gånger dagligen med nevirapin gav plasmakoncentrationer av lopinavir liknande de som erhölls hos vuxna patienter som fick 400/100 mg två gånger dagligen utan nevirapin.

C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	AUC_{12} (µg-h/ml)
Ålder ≥ 14 dagar till < 6 veckors-kohort (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Ålder ≥ 6 veckor till < 6 månaders-kohort (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Ålder ≥ 6 månader till < 12 års-kohort (N = 53):		
8,2 (2,9)[a]	3,4 (2,1)[a]	72,6 (31,1)[a]
10,0 (3,3)[b]	3,6 (3,5)[b]	85,8 (36,9)[b]
Vuxen[c]		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

a. Behandlingsregim av Kaletra oral lösning 230/57,5 mg/m^2 två gånger dagligen utan nevirapin

b. Behandlingsregim av Kaletra oral lösning 300/75 mg/m^2 två gånger dagligen med nevirapin

c. Kaletra filmdragerade tabletter 400/100 mg två gånger dagligen vid steady state

Kön, ras och ålder

Kaletras farmakokinetik har inte studerats hos äldre personer. Inga ålders- eller könsrelaterade farmakokinetiska skillnader har observerats hos vuxna patienter. Farmakokinetiska skillnader på grund av ras har inte identifierats.

Njurinsufficiens

Kaletras farmakokinetik har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Eftersom lopinavirs renala clearance emellertid är försumbar, förväntas inte en minskning av totala kroppsclearance hos patienter med njurinsufficiens.

Leverinsufficiens

De farmakokinetiska parametrarna vid steady state av lopinavir hos HIV-infekterade patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens jämfördes med de HIV-infekterade patienter med normal leverfunktion i en multipel-dosstudie med lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen. En begränsad ökning av totala lopinavir-koncentrationer på ungefär 30% har observerats men tros inte ha någon klinisk relevans (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

Toxikologiska studier på gnagare och hundar med upprepad dosering visade att de viktigaste målorganen är lever, njure, sköldkörtel, mjälte och cirkulerande röda blodkroppar. Leverförändringar indikerade cellulär svullnad med fokal degeneration. Emedan den exponering som framkallade dessa förändringar var jämförbar med, eller låg under, human klinisk exponering, var doseringen till djur mer än 6 gånger den rekommenderade kliniska dosen. Lindrig tubulär degeneration i njuren inskränkte sig till möss som exponerats för minst dubbla rekommenderade humana exponeringen. Njuren var opåverkad hos råttor och hundar. Reducerat serumtyroxin ledde till en ökad frisättning av TSH med follikulär cellhypertrofi i sköldkörteln hos råttor som följd. Dessa förändringar var reversibla vid utsättning av den aktiva substansen och sågs ej hos möss och hundar. Coombs-negativ anisocytos och poikilocytos observerades hos råttor men inte hos möss eller hundar. Förstorad mjälte med histiocytos sågs hos råttor men inte i något annat djurslag. Serumkolesterol var förhöjt hos gnagare men inte hos hundar, medan triglyceriderna däremot endast var förhöjda hos möss.

I *in vitro*-studier hämmades klonade humana hjärtkaliumkanaler (HERG) med 30% vid de högsta test-koncentrationerna för lopinavir/ritonavir. Detta motsvarar en lopinavirexponering 7 gånger högre än den totala och 15 gånger högre än den fria högsta plasmakoncentrationen som nås i människor vid den högsta rekommenderade terapeutiska dosen. Däremot visade liknande koncentrationer lopinavir/ritonavir ingen repolariseringsfördröjning i hjärt-Purkinjefibrer hos hund. Lägre koncentrationer lopinavir/ritonavir gav ingen signifikant kalium (HERG)-flödesblockad. Studier på vävnadsdistribution som gjorts i råtta tyder inte på signifikant retention av aktiv substans i

hjärtmuskeln; AUC efter 72 timmar var ungefär 50% av uppmätt AUC i plasma. Därför är det rimligt att förvänta att nivåerna av lopinavir i hjärtmuskeln inte skulle vara signifikant högre än plasmanivåerna.

Hos hund, har prominenta U vågor i elektrokardiogrammet observerats associerade till förlängning av PR-intervall och bradykardi. Dessa effekter förmodas bero på elektrolytstörningar.

Den kliniska relevansen av dessa prekliniska data är inte känd, men en potentiell effekt på hjärtat hos människa kan inte uteslutas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Hos råttor observerades embryo/fostertoxicitet (missfall, minskad fosterlivsduglighet, minskad kroppsvikt hos fostret, ökad förekomst av skelettvariationer) och postnatal utveckling av toxicitet (minskad överlevnad hos ungar) vid för moderdjuret toxiska doser. Den systemiska exponeringen för lopinavir/ritonavir vid doser toxiska för moderdjuret och fosterutvecklingen, var lägre än den avsedda terapeutiska exponeringen till människa.

Långtidscarcinogenicitetsstudier med lopinavir/ritonavir hos möss visade på en icke genotoxisk, mitogen induktion av levertumörer, generellt ansett att ha liten relevans för risken hos människa. Carcinogenicitets studier hos råttor visade inte på några tumörframkallande observationer. Lopinavir/ritonavir har inte funnits vara mutagent eller klastogent i ett batteri av *in vitro* och *in vivo* assays inklusive Ames bakteriella revers mutationsassay, mus lymfomassay, mus mikronukleustest och kromosom aberrationsassay hos humana lymfocyter.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Kaletra oral lösning: 1 ml Kaletra oral lösning innehåller 80 mg lopinavir tillsammans med 20 mg ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare.

Hjälpämnen med känd effekt:
1 ml innehåller 356,3 mg alkohol (42,4% v/v), 168,6 mg isoglukos, 152,7 mg propylenglykol (15,3% w/v) (se avsnitt Kontraindikation er), 10,2 mg polyoxyl 40 ricinolja och 4,1 mg acesulfam-K (se avsnitt Varningar och försiktighet).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Den orala lösningen innehåller:

Alkohol (42,4 % v/v), isoglukos, propylenglykol (15,3% w/v), renat vatten, glycerol, povidon, Magnasweet-110 smakämne (blandning av monoammonium glycyrrhizinat och glycerol), vaniljsmakämne (innehållande p-hydroxybensoesyra, p-hydroxybenzaldehyd, vaniljsyra, vanillin, heliotropin, etylvanillin), makrogolglycerolhydroxistearat, sockervaddsarom (innehållande etylmaltol, etylvanillin, acetoin, dihydrocoumarin, propylenglykol), acesulfame-K, sackarin natrium, natriumklorid, pepparmintolja, natriumcitrat, citronsyra, levomentol

Miljöpåverkan

Lopinavir

Miljörisk: Användning av lopinavir har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att lopinavir är persistent, då

data saknas.
Bioackumulering: Lopinavir har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC) (Ref. 1)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100)$

Where:

A (kg/yr)	7.75	Total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA (Ref. 2)
R (%)	0	Removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation); use 0 if no data is available (Ref. 1)
P	$10*10^6$	Number of inhabitants in Sweden
V (L/day)	200	

		Volume of wastewater per capita and day (default value) (Ref. 1,3)
D	10	Factor for dilution of wastewater by surface water flow (default value) (Ref. 1, 3)

(Note: the factor 10^9 converts the quantity (A) from kg to µg).

PEC (µg/L) = $(7.75*10^9*(100-0))/(365*10*10^6*200*10*100)$
PEC = 0.00106 µg/L

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC: Not determined; no ecotoxicology data is available.

Ecotoxicological Studies with Lopinavir

Short-term ecotoxicology studies were not available for lopinavir, but physico-chemical, environmental fate and ecotoxicology data were modelled based on measured data for ritonavir, a compound with a similar structural core. The relevance of the modelled data presented below is considered questionable due to the outdated version of software used to generate the data (ECOSAR V 0.99e) and the actual structural similarity of lopinavir and ritonavir. Generation of updated ecotoxicology data for lopinavir are being pursued. No observable effect concentrations (NOEC) were generated since the ritonavir studies from which the modelling was

based resulted in NOECs at the maximum concentration evaluated. Due to the uncertainty regarding the validity of the modelled data, a conservative risk summary phrase was chosen.
Algae (Green Algae): Acute toxicity
EC_{50} 96 h (growth) = 1.914 mg/L (1914 µg/L) (Ref. 4)
Crustacean (*Daphnia magna*): Acute toxicity
LC_{50} 48 h (immobilization) = 2.652 mg/L (2652 µg/L) (Ref. 4)
Fish (*Lepomis macrochirus*): Acute toxicity
LC_{50} 96 h (lethality) = 2.082 mg/L (2082 µg/L) (Ref. 4)

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of lopinavir is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 µg/L.

Degradation

The potential for persistence of lopinavir cannot be excluded, due to lack of data.

Justification of chosen biodegradation phrase:

No degradation data could be found. Therefore, the potential for persistence of lopinavir cannot be excluded due to lack of data.

Bioaccumulation

Lopinavir has high potential for bioaccumulation.
Log D_{ow} (Octanol Water Coefficient) = 4.7 (pH 7.4) (25°C) (Refs. 4 and 5)
The method used to derive the Log D_{ow} is unknown.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Log D_{ow} = 4.7. As the log D_{ow} is ≥ 4.0, lopinavir has high potential for bioaccumulation.

Excretion and Pharmacological Activity

Lopinavir is excreted up to 22.0% as parent and up to 78% as metabolites. The parent compound and metabolite composition in excreta (urine and feces) was as follows: lopinavir, M-1, M-3/4, M-6 to M-8, M-9/10, M-l 1 to M-15, with the remaining radioactivity present as several unknown metabolites. (Ref. 6)
The *in vitro* antiviral activity for all metabolites is unknown except for two metabolites which have potency comparable to that of the parent drug. (Refs.7).

References

1. FASS.se. Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se. Guidance for pharmaceutical companies. 2012 V 2.0. 2021.
2. IQVIA. 2022. IQVIA / LIF - kg consumption/2022.
3. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0. 2016.
4. Huntingdon Life Sciences. Environmental Risk Assessment of Lopinavir. November 2005.
5. Abbott. Abbott-157378 and Abbott-84538 (Ritonavir) Product Development Report. Preliminary Physical and Chemical Characterization of Abbott-157378 and Comparison with Abbott-84538 (Ritonavir). R&D/95/972. December 1995.

6. Abbott. Abbott-157378 Drug Metabolism Report No. 44 Metabolism and Disposition of [^{14}C]ABT-378 Given in Combination with Ritonavir in Healthy Male Subjects Following a Single Oral Administration Protocol M97-723. R&D/99/031. January 1999.
7. Abbott. Abbott-157378 Drug Metabolism Report No. 57 Overview of Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of ABT-378 (Abbott-157378) in Animals. R&D/99/652. December 1999.

Ritonavir

Miljörisk: Användning av ritonavir har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Ritonavir är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Ritonavir har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula (Ref 1):
PEC (µg/L) = (A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100)
Where:

A (kg/yr)	36,252 kg	Total API sold (kg) in Sweden in 2019 from IQVIA (Ref. 2)

R	0 %	Removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation); use 0 if no data is available. (Ref. 1)
P	$9*10^6$	Number of inhabitants in Sweden
V (L/day)	200	Volume of wastewater per capita and day (200 L/day is the default value) (Ref. 3)
D	10	Factor for dilution of waste water by surface water flow(10 is the default value) (Ref. 3); Note: The factor 10^9 converts the quantity distressed from kg to mcg.

PEC (µg/L) = $(36{,}252*10^9*(100-0))/(365*9{,}995*10^6*200*10*100)$
PEC = 0,00552 µg/L

Ecotoxicological Studies with Ritonavir

Microbial Growth Inhibition (FDA TAD 4.02) (Ref. 4, 5)
Minimum Inhibitory Concentration (MIC) (Growth Inhibition) > 5,0 mg/L (5000 µg/L)

The microbial growth inhibition study (FDA TAD 4.02) is designed to evalute the sensitivity of pure cultures of bacteria, fungi, and blue-green algae to chemicals. The objective of the study is to determine the lowest concentration of the chemical that will inhibit the growth of test microbial strains or species.

The following test organisms, including algae, were used in the microbial growth inhibition study of ritonavir. (Ref. 5)

Table 1: List of Test Organisms Used for Microbial Growth Inhibition Test of ABT-538

Genus & Species[a]	Representative Type	ATCC Number
Pseudomonas fluorescens	Bacteria	12842
Bacillus megaterium	Bacteria	6459
Azotobacter chroococcum	Nitogen-Fixing Bacterium	4412
Anabaena flos-aquae	Nitrogen Fixing Blue-Green Alga	22664
Aspergillus clavatus	Fungi	9192
Penicillium canescens	Fungi	10419
Chateomium globosum	Fungi	44699

[a]Obtained from ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD); the species listed here are commonly found in soils.

Crustacean (*Daphnia magna*): Acute toxicity (FDA TAD 4.08) (Ref. 6, 7)
EC50 48 h (Immobility, Abnormal Effects) > 1,5 mg/L (1500 µg/L)
NOEC 48 h = 1,50 mg/L

Crustacean (*Hyalella azteca*): Acute toxicity (FDA TAD 4.10) (Ref. 8, 9)
NOEC 96 h (Static acute toxicity: Mortality, Adverse Effects.) = 1,59 mg/L (1590 µg/L)

Fish (*Lepomis macrochirus*): Acute toxicity (FDA TAD 4.11) (Ref. 10, 11)
LC_{50} 24 h(Mortality, Abnormal (Sublethal) Effects) > 1,63 mg/L (1630 µg/L)
LC_{50} 48 h (Mortality, Abnormal (Sublethal) Effects) > 1,63 mg/L (1630 µg/L)
LC_{50} 72 h (Mortality, Abnormal (Sublethal) Effects) > 1,63 mg/L (1630 µg/L)
LC_{50} 96 h (Mortality, Abnormal (Sublethal) Effects) > 1,63 mg/L (1630 µg/L)
NOEC 96 h (Mortality, Abnormal (Sublethal) Effects) = 1,63 mg/L

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC (µg/L) = lowest L(E)C_{50}/AF
AF = Assessment Factor= 1000

Organism	Endpoint	
Microorganisms (spps)	MIC > 5000 µg/L	
Daphnia magna	EC_{50} > 1500 µg/L	
Lepomis macrochirus	LC_{50} > 1630 µg/L	

The PNEC was determined in accordance with ECHA guidance (Ref. 12). Acute
toxicology studies provided L(E)C50 and MIC values from three trophic levels (algae,
crustacean, fish); therefore, 1000 was used as the assessment factor to calculate PNEC.

The EC_{50} for *Daphnia magna* (1500 µg/L) was used for this calculation since it is the
most sensitive of the three tested species.

EC_{50} = 1500 µg/L
PNEC (µg/L) = 1500/1000
PNEC = 1,5 µg/L

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC Ratio:
PEC = 0,00552 µg/L
PNEC = 1,5 µg/L
PEC/PNEC = 0,00552/1,5
PEC/PNEC = 0,0037

Justification of environmental risk classification:
Since PEC/PNEC ≤ 0,1, the use of ritonavir has been considered to result in insignificant environmental risk.

Degradation

Aerobic Biodegradation of ritonavir in water:
The aerobic biodegradation of ritonavir in water was evaluated using FDA TAD 3.11.
(Ref. 13) The mineralization of ritonavir to CO_2 was measured following both a 53-day and a 28-day incubation period. At the end of the 53-day period, 0,1% of the ^{14}C from the radiolabelled ritonavir was mineralized to 14CO2; none of the ^{14}C from ritonavir was mineralized to $^{14}CO_2$ during the 28-day study. (Ref. 14) Furthermore, extracts from the 28-day study were analysed using HPLC; of the radiolabeled material, 18,8% was ^{14}C-ritonavir,18,7% was a polar ^{14}C-degradant and the remaining material was composed of various other ^{14}C-organic compounds. The radioactivity mass balance indicated that 97,3% of the ^{14}C-ritonavir test substance was recovered at the end of the study as either parent ^{14}C-ritonavir or as ^{14}C-degradants. These results demonstrate that ritonavir did not undergo aerobic degradation in water. However, ritonavir was extensively degraded to ^{14}C-metabolites in the FDA 3.11 test matrix. Thus, degradation appears to be a potential pathway for removal of ritonavir, especially considering its removal from the mineral salt solution containing activated
sludge and effluent inocula, which may reduce is potential environmental impact from wastewater treatment plant effluent. (Ref. 14)

Photodegradation of ritonavir in water:
Aqueous photodegradation of ritonavir (at pH 5, 7, and 9) was assessed using FDA TAD 3.10. (Ref. 15) Direct and indirect photolysis were investigated in the preliminary study. (Ref. 16) Compounds with absorbance in the range of 290-800 nm may be susceptible to photodegradation upon exposure to sunlight (direct photolysis). (Ref. 17) Following 24 hours of direct photolysis (exposure to simulated sunlight using a Xenon arc lamp), 98% of the compound remained in solution. As the ultraviolet/visible absorption spectrum of ritonavir shows absorption maxima at 197,5 and 240 nm, with a shoulder at 210 nm (Ref. 18), which is outside the range of 290-800 nm, it is reasonable that ritonavir is not susceptible to direct photodegradation. However, ritonavir degraded under indirect photolysis conditions (1% acetone as a sensitizing agent). Therefore, the definitive study was completed under indirect photolysis conditions. Results of the definitive study revealed ritonavir readily undergoes indirect photodegration in aqueous conditions with half-lives (DT_{50}) of 5,92, 2,23, and 1,43 hours under pH 5, 7, and 9, respectively.
Acetone is one of a number of sensitizers that are naturally found in surface waters (as well as soil); these sensitizers can promote indirect photolysis in natural waters.
Therefore, indirect photolysis may well be a significant removal mechanism of ritonavir in the environment. The identities of the major transformation products were not elucidated.

Justification of chosen degradation phrase:

The biodegradation of ritonavir was assessed using FDA TAD 3.11 (aerobic degradation in water). Based on the results of this study,

ritonavir did not demonstrate significant aerobic mineralization in water (>60% theoretical CO_2 production). (Ref. 13) Additionally, ritonavir did not show ready biodegradability or inherent biodegradability as defined by OECD 301 and ECHA guidance, respectively. (Ref. 19, 20) Finally, there are no data from simulation studies (OECD 308) or analytical monitoring data to demonstration elimination within the ECHA defined persistence half-life. Therefore, the summary phrase “ritonavir is potentially persistent” has been selected. However, ritonavir may be extensively removed from the aquatic compartment following patient use and excretion by a combination of biodegradation and photodegradation, thereby potentially resulting in minimal release of ritonavir to the environment from wastewater treatment plant effluent, as well as minimal partitioning into sludge.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Two methods have been used to determine the Log Dow of ritonavir.

By the HPLC method, pH = 7,4, n = 2 (Ref. 18)
Dow= $4,7*10^4$
Log Dow = 4,7

By the shake-flask method, pH = 7,4, 25 °C, n=3 (Ref. 21)
Dow = $9,97 *10^3$
Log Dow = 3,99

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Log Dow at pH 7≥ 4,0 therefore, ritonavir has high potential for bioaccumulation.

References

1. FASS.se. Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se. Guidance for pharmaceutical companies. 2012.
2. IQVIA. 2019. IQVIA / LIF - kg consumption/2019
3. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on Information Requirements
and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure
assessment. Version 3.0. 2016.
4. Food and Drug Administration. Environmental Assessment Technical Assistance
Document 4.02: Microbial Growth Inhibition. 1987.
5. ABC Laboratories, Inc. Microbial Growth Inhibition with ABT-538. Report
#41528. R&D/96/788. February 1994.
6. Food and Drug Administration. Environmental Assessment Technical Assistance
Document 4.08: *Daphnia* Acute Toxicity. 1987.
7. ABC Laboratories, Inc. Acute Toxicity of ABT-538 to *Daphnia magna*. Report
#41984. R&D/96/787. July 1995.
8. Food and Drug Administration. Environmental Assessment Technical Assistance
Document 4.10: *Hyalella azteca* Acute Toxicity. 1987.
9. ABC Laboratories, Inc. Acute Toxicity of ABT-538 to *Hyalella Azteca*. Report

#41985. R&D/96/786. May 1995.
10. Food and Drug Administration. Environmental Assessment Technical Assistance
Document 4.11: Freshwater Fish Acute Toxicity. 1987.
11. ABC Laboratories, Inc. Static Acute Toxicity of ABT-538 to Bluegill (*Lepomis*
macrochirus). Report #41986. R&D/96/784. July 1995
12. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on information requirements and
chemical safety assessment Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. 2008.
13. Food and Drug Administration. Environmental Assessment Technical Assistance
Document 3.11: Aerobic Degradation in Water. 1987.
14. ABC Laboratories, Inc. Aerobic Biodegradation of 14C-ABT-538 in Water.
Report #41527. R&D/96/778. 1995.
15. Food and Drug Administration. Environmental Assessment Technical Assistance
Document 3.10: Photodegradation. 1987.
16. ABC Laboratories, Inc. Determination of the Aqueous Photodegradation of 14CABT-
538. Report #42793. R&D/96/796. 1995.
17. Larson R., Forney L, Grady, Jr. L, Klečka G. M, Masunaga S, Peijnenburg W, and
Wolfe L. Quantification of Persistence in Soil, Water, and Sediments. In Klečka,
G. et *al.*, editors. Evaluation of Persistence and Long-Range Transport of Organic
Chemicals in the Environment. Pensacola: SETAC; 2000. p. 63-130

18. Abbott. Chemical and Physical Properties of Abbott-84538.0. R&D/95/220. 1995.
19. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD
Guideline for Testing of Chemicals: Ready Biodegradability (OECD 301). 1992.
20. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on Information Requirements
and Chemical Safety Assessment Chapter R.11: PBT/vPvB assessment Version
2.0. 2014.
21. Abbott. Abbott-84538 and Abbott-85556 Product Development Report. Acid
Dissociation Constants, Aqueous Solubility and Projected pH
-Solubility Profile.
R&D/93/084. 1993.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara i kylskåp (2°C - 8°C).
Förvaring vid användning: Om förvarad utanför kylskåp, förvaras vid högst 25°C. Ej använt innehåll kasseras efter 42 dagar (6 veckor). Det rekommenderas att det datum då den togs ut ur kylskåp anges på förpackningen. Undvik exponering för alltför höga temperaturer.

Förpackningsinformation

Oral lösning (80 mg + 20 mg) /ml ljusgul till guldfärgad

2 x 60 milliliter flaska, 1652:27, F

5 x 60 milliliter flaska, 4128:03, F