

Kaletra

M R F_f

AbbVie

Filmdragerad tablett 200 mg/50 mg
(Röda, präglade med "AL" på ena sidan.)

Virushämmande medel för systemiskt bruk

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Lopinavir

Ritonavir

ATC-kod:

J05AR10

Läkemedel från AbbVie omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Kaletra filmdragerad tablett 100 mg/25 mg och 200 mg/50 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 09 November 2023.

Indikationer

Kaletra är indicerat för behandling av humant immunbristvirus (HIV -1)-infekterade barn över 2 år, ungdomar och vuxna i kombination med andra antiretrovirala medel.

Valet av Kaletra för att behandla proteashämmarefarna 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

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
		alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt Interaktioner).
Kärlvidgande läkemedel	Ranolazin	Ökade plasmakoncentrationer 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).

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
Cancerläkemedel	Neratinib	Ökade plasmakoncentrationer av neratinib vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt Interaktioner)
	Venetoklax	Ökade plasmakoncentrationer av venetoklax. Ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dostitreringsfasen (se avsnitt 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

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
		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 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

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
		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	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 arytmier ökar därmed med detta läkemedel.
	Elbasvir/grazoprevir	

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
Direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C-virus		Ökad risk för alanintransaminas (ALT) höjning (se avsnitt Interaktioner).
	Ombitasvir/paritaprevir /ritonavir med eller utan dasabuvir	Ökade plasmakoncentrationer av paritaprevir och därmed ökad risk för alanintransaminas (ALT) höjning (se avsnitt Interaktioner).
Lipidmodifierande medel		
HMG Co-A reductashämmare	Lovastatin, simvastatin	Ökade plasmakoncentrationer av lovastatin och simvastatin; risken för myopati inkluderande rabdomyolys ökar därmed (se avsnitt Interaktioner).
Hämmare av mikrosomalt triglycerid transferprotein (MTTP)	Lomitapid	Ökade plasmakoncentrationer av lomitapid (se avsnitt Interaktioner).
Fosfodiesteras (PDE5) hämmare	Avanafil	Ökade plasmakoncentrationer av avanafil (se

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
		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 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

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

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
		(se avsnitt Interaktioner).

Dosering

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

Kaletra tabletter ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas.

Dosering

Vuxna och ungdomar

Den rekommenderade standard doseringen av Kaletra tabletter är 400/100 mg (två 200/50 mg) tabletter två gånger dagligen som tas med eller utan mat. Hos vuxna patienter, i de fall då dosering en gång dagligen anses nödvändigt för omhändertagandet av patienten, kan Kaletra ges som 800/200 mg (fyra 200/50 mg tabletter) en gång dagligen med eller utan mat. Användningen av dosering en gång dagligen ska begränsas till de vuxna patienter som endast har mycket få proteashämmare (PI)-associerade mutationer (dvs färre än 3 PI-mutationer i linje med kliniska studieresultat, se avsnitt Farmakodynamik för fullständig beskrivning av populationen) och ska överväga risken för lägre ihållande virussuppression (se avsnitt Farmakodynamik) och en högre risk för diarré (se avsnitt Biverkningar) jämfört med den

rekommenderade doseringen 2 gånger dagligen. En oral lösning finns även tillgänglig för patienter som har svårt att svälja tabletter. Se produktresumén för Kaletra oral lösning för dosering.

Pediatriisk population (från 2 år och uppåt)

Vuxendosering av Kaletra tabletter (400/100 mg två gånger dagligen) kan användas för barn som väger 40 kg eller mer eller med en kroppsyt* större än 1,4 m². För barn som väger mindre än 40 kg eller med en kroppsyt* mellan 0,5 och 1,4 m² och som kan svälja tabletter, använd doseringstabell nedan. För barn som inte kan svälja tabletter, se produktresumé för Kaletra oral lösning. Baserat på de aktuella data som finns tillgängliga bör Kaletra inte administreras en gång dagligen hos pediatriiska patienter (se avsnitt Farmakodynamik).

Före förskrivning av Kaletra 100/25 mg tabletter, ska spädbarn och barn utvärderas huruvida de kan svälja hela tabletter. Om ett barn inte kan svälja en Kaletra tablett på ett tillförlitligt sätt, ska Kaletra oral lösning förskrivas.

Följande tabell innehåller doseringsriktlinjer för Kaletra 100/25 mg tabletter baserade på kroppsvikt och kroppsyt*.

Riktlinjer för barndosering utan samtidig administrering av efavirenz eller nevirapin*		
Vikt (kg)	Kroppsyt* (m ²)	Rekommenderat antal av 100/25 mg tabletter två gånger dagligen
15 till 25	≥ 0,5 till < 0,9	2 tabletter (200/50 mg)

Riktlinjer för barndosering utan samtidig administrering av efavirenz eller nevirapin*		
> 25 till 35	$\geq 0,9$ till $< 1,4$	3 tabletter (300/75 mg)
> 35	$\geq 1,4$	4 tabletter (400/100 mg)

*viktbaserade doseringsrekommendationer baseras på begränsade data

Om det är mer lämpligt för patienterna kan Kaletra 200/50 mg tabletter också övervägas att ges ensamt eller i kombination med Kaletra 100/25 mg tabletter för att nå rekommenderad dos.

*Kroppsytan kan beräknas med följande ekvation

$$\text{Kroppsyta (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{längd (cm)} \times \text{vikt (kg)}) / 3600}$$

Barn under 2 år

Säkerhet och effekt av Kaletra hos barn under 2 år är inte säkerställd. Tillgänglig data finns beskriven i avsnitt Farmakokinetik men inga dosrekommendationer kan ges.

Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapin

Följande tabell innehåller doseringsriktlinjer av Kaletra tabletter baserade på kroppsvikt i kombination med efavirenz eller nevirapin hos barn.

Riktlinjer för barndosering med samtidig användning med Efavirenz eller nevirapin	
Kroppsyta (m ²)	Rekommenderad lopinavir/ritonavir dosering (mg) två gånger dagligen. Den lämpliga doseringen kan nås med de två tillgängliga styrkorna av Kaletra tabletter: 100/25 mg och 200/50 mg.
≥ 0,5 till < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 till < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 till < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

Om det är mer lämpligt för patienterna kan Kaletra 200/50 mg tabletter också övervägas att ges ensamt eller i kombination med Kaletra 100/25 mg för att nå rekommenderad dos.

Nedsatt leverfunktion

Hos HIV-infekterade patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens, 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.

Graviditet och postpartum

- Inga dosjusteringar krävs för lopinavir/ritonavir under graviditet och postpartum.
- Administrering av lopinavir/ritonavir en gång dagligen rekommenderas inte till gravida kvinnor p.g.a. avsaknad av farmakokinetisk och klinisk data.

Administreringssätt

Kaletra administreras oralt och ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas. Kaletra tabletter kan tas med eller utan mat.

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 rapporteringstiden 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. Lipidrubbingar 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 noggrann 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 Kontraindikationer). 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. Rifampicin i kombination med Kaletra orsakar en kraftig minskning av lopinavirkoncentrationerna, 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 av de kortikosteroida systemeffekterna, inklusive Cushing's syndrom och adrenal supression (se avsnitt Interaktioner).

Övrigt

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.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, 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-enzym (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.

Alla interaktionsstudier, då inget annat sägs, utfördes med Kaletra kapslar, vilket ger uppskattningsvis 20% lägre exponering av lopinavir än med 200/50 mg tabletterna.

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		
<i>Nukleosid/Nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTIs)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Abakavir, Zidovudin	Abakavir, Zidovudin: Koncentrationer kan sänkas på grund av ökad glukoronidering orsakad av lopinavir/ritonavir.	Den kliniska signifikansen av sänkt abakavir och zidovudin koncentrationer är okänd.
Tenofovirdisoproxil-fumarat (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 biverkningar, inklusive njursjukdomar.
<i>Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C_{max} : ↓ 13% C_{min} : ↓ 42%	Kaletra tablett dosering ska ökas till 500/125 mg två gånger dagligen då

Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Jämfört med dosering 400/100 mg BID administerat ensamt)	den ges samtidigt med efavirenz. Kaletra ska inte administreras en gång dagligen i kombination med efavirenz.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Kaletra tablett dosering ska ökas till 500/125 mg två gångar dagligen då 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	Rilpivirin: AUC: ↑ 52%	Samtidig användning av Kaletra med rilpivirin ger en ökad

(Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg BID)	C_{min} : ↑ 74% C_{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 11% C_{max} : ↔ (hämning av CYP3A enzym)	plasmakoncentration av rilpivirin, men inga dosjusteringar är nödvändiga.
<i>HIV CCR5 - antagonister</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C_{max} : ↑ 97% På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Dosen av maravirok ska sänkas till 150 mg två gånger dagligen under samtidig administrering av Kaletra 400/100 mg två gånger dagligen.
<i>Integrashämmare</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C12: ↓ 30% Lopinavir: ↔	Ingen dosjustering är nödvändig.
<i>Samtidig administrering med andra HIV- proteashämmare (PIs)</i> Enligt gällande behandlingsrekommendationer, är dubbel terapi med proteashämmare generellt sett inte rekommenderad.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID)	Fosamprenavir:	Samtidig administrering av högre doser av fosamprenavir (1400

(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Amprenavir koncentrationer minskar signifikant.	mg BID) med Kaletra (533/133 mg BID) för proteashämmarefarna patienter resulterade i en högre frekvens av gastrointestinala biverkningar och höjningar i triglycerider med den kombinerade regimen utan öknings 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-gångar C_{max}: ↓	Den lämpliga doseringen för denna kombination gällande effekt och säkerhet har inte säkerställts.

	(jämfört med indinavir 800 mg TID ensamt) Lopinavir: ↔ (jämfört med historisk jämförelse)	
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.
<i>Magsyrereducerande medel</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Ranitidin (150 mg singel dos)	Ranitidin: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
<i>Alfa₁-adrenoreceptorantagonist</i>		
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.
<i>Analgetika</i>		
	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.
<i>Kärlvidgande läkemedel</i>		
Ranolazin	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av ranolazin öka.	Samtidig administrering av Kaletra och ranolazin är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).
<i>Antiarytmika</i>		
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 arytmier eller andra allvarliga biverkningar.
Digoxin	Digoxin:	Vid samadministrering av

	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.	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 akuta 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.
Bepriidil, systemisk lidokain och kinidin	Bepriidil, systemisk lidokain och kinidin:	Försiktighet är önskvärd och om det är möjligt, terapeutisk

	Koncentrationer kan öka då de ges samtidigt med lopinavir/ritonavir.	läkemedelsövervakning av läkemedelskoncentrationerna.
<i>Antibiotika</i>		
Klaritromycin	Klaritromycin: Måttlig ökning i klaritromycin 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 iakttas då klaritromycin ges tillsammans med Kaletra för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.
<i>Cancerläkemedel och kinashämmare</i>		
Abemaciclib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir.	Samtidig administrering av abemaciclib och Kaletra bör undvikas. Om samtidig administrering bedöms som oundviklig, se produktresumén för abemaciclib för dosjusteringsrekomm

		endationer. Biverknin gar förknippade med abemaciklib ska bevakas.
Apalutamid	Apalutamid är en måttlig till stark CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering av lopinavir/ritonavir. Serumkoncentratione r av apalutamid kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Minskad exponering av Kaletra kan resultera i potentiell förlust av virologiskt svar. Dessutom kan samtidig administreri ng av apalutamid och Kaletra leda till allvarliga biverkninga 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.	Administrering av afatinib med Kaletra ska göras med försiktighet. Se produktresumén för afatinib för dosjusteringsrekomm endationer. Biverknin gar förknippade med afatinib ska bevakas.

	Beror på hämning av BCRP (bröstcancerresistens protein/ABCG2) och akut hämning av P-gp, orsakad av lopinavir/ritonavir.	
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. Biverkningar 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 CYP3A4-hämning orsakad av 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.
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).
Ibrutinib	Serumkoncentrationerna 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

		överbäger riskerna så ska ibrutinib-dosen reduceras till 140 mg och patienten ska noga monitoreras för eventuell toxicitet.
Venetoklax	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir, som resulterar i ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dositreringsfasen (se avsnitt Kontraindikationer och produktresumén för venetoklax). För patienter som har slutfört dositreringsfasen 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
<i>Antikoagulantia</i>		
Warfarin	Warfarin: Koncentrationer kan påverkas vid samtidig administrering med lopinavir/ritonavir beroende på CYP2C9 induktion.	Det rekommenderas att INR (international normalised ratio) övervakas.
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 administrering 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: Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-gp hämning, orsakad av lopinavir/ritonavir.	Klinisk monitorering och/eller dosreduktion av direktverkande oralt antikoagulantium (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).
<i>Antiepileptika</i>		
Fenytoin	Fenytoin: Steady-state koncentrationer var måttligt reducerade på grund av CYP2C9 och CYP2C19 induktion	Försiktighet bör iakttas då fenytoin administreras med Kaletra. Fenytoinnivåer ska övervakas då

	n orsakad av lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Koncentrationer är reducerade på grund av CYP3A induktion orsakad av fenytoin.	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. Kaletra ska inte administreras en gång dagligen i kombination med karbamezepin och fenobarbital.
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. <i>Hos patienter som påbörjar eller avslutar Kaletra under tiden de tar underhållsdos av lamotrigin:</i> Lamotrigin dosen behöver sannolikt ökas då Kaletra läggs till eller sänkas om Kaletra sätts ut. Därför ska plasmakoncentrationerna av lamotrigin

		kontrolleras, speciellt före och under 2 veckor efter insättning eller avslut av Kaletra, för att se ifall dosjustering av lamotrigin behövs. <i>Hos patienter som använder Kaletra och som påbörjar lamotrigin:</i> Inga dosjusteringar till den rekommenderade dosökningen av lamotrigin behövs.
<i>Antidepressiva och ångestdämpande medel</i>		
Trazodon singeldos (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-gånger Biverkningar som illamående, yrsel, hypotension och synkope sågs vid samtidig administration av trazodon och ritonavir.	Det är inte känt ifall kombinationen av Kaletra orsakar en liknande ökning i trazodonexponering. Kombinationen ska användas med försiktighet och en lägre dos av trazodon ska övervägas.
<i>Svampmedel</i>		
Ketokonazol och itrakonazol	Ketokonazol, itrakonazol: Serum koncentrationer kan öka på grund av	Höga doser av ketokonazol och itrakonazol (> 200 mg/dag) rekommenderas inte.

	CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	
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.
<i>Giktmedel</i>		
Kolkicin enkeldos (Ritonavir 200 mg två gånger dagligen)	Kolkicin: AUC: ↑ 3-faldig C _{max} : ↑ 1,8-faldig På grund av P-pg och/eller CYP3A4-hämning orsakad av ritonavir.	Samtidig administrering av Kaletra och kolkicin till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion är kontraindicerat på grund av en potentiell ökning av kolkicin-relaterade, allvarliga och/eller livshotande reaktioner, såsom neuromuskulär toxicitet (inklusive rabdomyolys) (se avsnitt Kontr

		aindikationer 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.
<i>Antihistaminer</i>		
Astemizol Terfenadin	Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Kaletra och astemizol och terfenadin är kontraindicerat eftersom dessa substanser kan öka risken för allvarlig arytm (se avsnitt Kontraindikationer).
<i>Läkemedel mot infektioner</i>		
Fusidinsyra	Fusidinsyra: Koncentrationer kan ökas till följd av	Samtidig administrering av Kaletra och fusidinsyra är kontra-indicerat vid dermatologiska

	CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	indikationer på grund av ökad risk för biverk ningar relaterade till fusidinsyra, främst ra bdomyolys (se avsnitt Kontraindikationer). Då det används vid osteo-artikulära infekt ioner, när samtidig ad ministrering är oundviklig, rekommenderas starkt en noggrann klinisk monitorering med avseende på muskulära biverkning ar (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 ad ministrering med lopinavir/ritonavir.	På grund av risken för bedakilin-relaterade b iverkningar ska kombinationen av bedakilin och Kaletra undvikas. Om nyttan öväger risken måste samtidig admi nistrering av bedakilin med Kaletra ske med försiktighet. Mer
---	--	--

	CYP3A4-hämning sannolikt på grund av lopinavir/ritonavir.	frekvent elektrokardiogrammo nitorering och monitorering av trans aminaser 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 meta bolit av delamanid): AUC: ↑ 30% En mer uttalad effekt av exponeringen för DM-6705 kan observeras vid långvarig, samtidig a dministrering med lopinavir/ritonavir.	Om samtidig administ tering av delamanid och Kaletra bedöms vara nödvändig rekommenderas mycket frekvent elektrokardiogrammo nitorering under hela behandlingsperioden med delamanid, på grund av risken för QTc -förlängning associerad med DM-6705 (se avsnitt Varningar och försiktighet och produktresumén för delamanid).
Rifabutin, 150 mg QD		När rifabutin ges tillsammans med Kaletra är den

	Rifabutin (moderssubstans och aktiv 25-O-desacetylmetabolit): AUC: ↑ 5,7-gånger C_{max}: ↑ 3,5- gånger	rekommenderade dos en av rifabutin 150 mg 3 gånger i veckan på bestämda dagar (till exempel måndag-onsdag-fredag). Ökad övervakning av rifabutin-relaterade biverkningar, 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 dosering 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 gångar 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).
<i>Antipsykotika</i>		
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 orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av quetiapin öka.	Samtidig administrering av Kaletra och quetiapin är kontra-indicerat eftersom quetiapin-relaterad toxicitet kan öka.
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Oralt midazolam: AUC: ↑ 13-gånger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4- gånger på grund av CYP3A-hämning orsakad av 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 administreras.
<i>Beta₂-adrenoceptoragonister (långverkande)</i>		
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).
<i>Kalciumkanalblockerare</i>		
Felodipin, nifedipin och nikardipin	Felodipin, nifedipin och nikardipin: Koncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad lopinavir/ritonavir.	Klinisk monitoring av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas då dessa läkemedel ges samtidigt med Kaletra.
<i>Kortikosteroider</i>		
Dexametason	Lopinavir: Koncentrationer kan sjunka på grund av CYP3A induktion orsakad av dexametason.	Klinisk monitoring av antiviral effekt rekommenderas då dessa läkemedel ges samtidigt med Kaletra.
Inhalerbart, injicerbart eller intranasalt flutikasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Flutikasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 gånger dagligen: Plasma koncentrationer ↑ Kortisol nivåer ↓ 86%	Större effekter kan förväntas då flutikason propionat inhaleras. Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjuresuppression har rapporterats hos patienter som fått

		ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikason propionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via P450 3A4 exempelvis budesonid och triamcinolon. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av Kaletra och dessa glukokortikoider, 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.
<i>Fosfodiesteras (PDE5) hämmare</i>		
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.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11- gånger På grund av på CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	
		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 överskrida 25 mg på 48 timmar och tadalafil dosen 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).
<i>Ergotalkaloider</i>		
	Serumkoncentrationer kan öka på grund av	Samtidig administrering av Kaletra och

Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	ergotalkaloider är kontraindicerat eftersom det kan leda till akut ergotamintoxicitet, inklusive vasospasm och ischemi (se avsnitt Kontraindikationer).
<i>Motilitetsstimulerande medel</i>		
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).
<i>HCV direktverkande antivirala läkemedel</i>		
Elbasvir/gazoprevir (50/200 mg en gång dagligen)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-gånger C_{max}: ↑ 1,87-gånger C₂₄: ↑ 3,58-gånger Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-gånger C_{max}: ↑ 6,31-gånger C₂₄: ↑ 20,70-gånger	Samtidig administrering av elbasvir/gazoprevir med Kaletra är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).

	(kombination av mekanismer inklusive CYP3A-hämning) Lopinavir: ↔	
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 (25/150/100 mg en gång dagligen + 400 mg två gånger dagligen) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-gånger C _{max} : ↑ 2,04-gånger C _{dalvärde} : ↑ 2,36-gånger (hämning av CYP3A/effluxtransportörer) Dasabuvir: ↔	Samtidig administrering är kontraindicerat. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen administrerades med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir. Liknande effekter på de direktverkande antivirala läkemedlen och lopinavir observerades när

	Lopinavir: ↔	400/100 mg lopinavir/ritonavir
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: ↔	administrerades två gånger dagligen (se avsnitt Kontraindikationer).
Sofosbuvir/velpatasvir / voxilaprevir	Serumkoncentrationerna av sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och OATP1B1/3-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir. Endast ökningen i voxilaprevirexponeringen anses dock kliniskt relevant.	Det är inte rekommenderat att administrera Kaletra tillsammans med sofosbuvir/velpatasvir / voxilaprevir.
<i>HCV proteashämmare</i>		
	Simeprevir:	

Simeprevir 200 mg dagligen (ritonavir 100 mg BID)	AUC: ↑ 7,2-gånger Cmax: ↑ 4,7-gånger Cmin: ↑ 14,4-gånger	Det rekommenderas inte att administrera Kaletra och simeprevir samtidigt.
<i>Traditionellt växtbaserat läkemedel</i>		
Johannesört (Hypericum perforatum)	Lopinavir: Koncentrationer kan sjunka på grund av att Johannesört inducerar CYP3A .	Preparat innehållande Johannesört får inte kombineras med lopinavir och ritonavir. Om patienten redan tar Johannesört, 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 Johann esört.
<i>Immunosuppressiva preparat</i>		
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.
<i>Lipidsänkare</i>		
Lovastatin och simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Märkbart förhöjda plasmakoncentrationer på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Eftersom förhöjda koncentrationer av HMG-CoA reductashämmare kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys, är kombinationen av dessa läkemedel med Kaletra kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
<i>Lipidmodifierande medel</i>		
Lomitapid	CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av lomitapid och starka	Samtidig användning av Kaletra med lomitapid är kontraindicerat (se produktresumén för

	hämmare kan ge en 27-faldig ökning av exponeringen. Koncentrationerna av lomitapid förväntas öka på grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir.	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 noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-gånger C_{max}: ↑ 5- gånger Även om rosuvastatin metaboliseras dåligt av CYP3A4, observerades en ökning av	Försiktighet bör iakttas och sänkta doser ska övervägas då Kaletra ges samtidigt med rosuvastatin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

	plasmakoncentrationerna. Denna interaktionsmekanism kan resultera från hämning av transportprotein.	
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 reductashämmare är indicerad så rekommenderas fluvastatin eller pravastatin.
<i>Opioider</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Metadon	Metadon: ↓	Monitorering av plasmakoncentrationer av metadon rekommenderas.
<i>Orala preventivmedel</i>		
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.
<i>Rökavvänjningsmedel</i>		
Bupropion	Bupropion 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 noggrann klinisk monitorering för bupropion effekt, utan att överskrida den rekommenderade dosen, trots den observerade induktionen.
<i>Thyreoideahormonsubstitution</i>		
Levotyroxin	Efter marknadsföring har fall som indikerar en potentiell interaktion mellan ritonavirhaltiga läkemedel och levotyroxin rapporterats.	Sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) ska övervakas hos patienter som behandlas med 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 P-gp-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av riociguat och Kaletra 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 (Antiretroviral Pregnancy 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 under pågående behandling med Kaletra (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos Kaletra har undersökts hos över 2600 patienter i fas II/IV kliniska studier, där över 700 patienter har fått doser av 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. Risken för diarré kan vara större med dosering en gång dagligen med Kaletra. 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 avsnitten pankreatit och lipider).

b. Tabell med biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och efter marknadsföring hos vuxna och pediatrika 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. Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ 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

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring		
Organklass	Frekvens	Biverkan
		inklusive celluliter, follikulit och furunkulos
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, leukopeni, neutropeni, lymfadenopati
Immunsystemet	Vanliga	Hypersensitivitet inklusive urtikaria och angioödem
	Mindre vanliga	Immunrekonstitutions syndrom
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
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk (inklusive migrän), neuropati (inklusive perifer neuropati), yrsel, insomnia
	Mindre vanliga	

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring		
Organklass	Frekvens	Biverkan
		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 gastrointestinalt magsår, duodenit, gastrit, och rektal blödning, stomatit och orala sår,

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring		
Organklass	Frekvens	Biverkan
		fekal inkontinens, förstoppning, torr mun
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatit inklusive förhöjt ASAT, ALAT och GGT
	Mindre vanliga	Gulsot, leversteatos, hepatomegali, kolangit, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag inklusive makulopapulösa utslag, dermatit/utslag inklusive eksem och seborroisk dermatit, nattliga svettningar, pruritus
	Mindre vanliga	Alopeci, kapillarit, vasculit
	Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, muskuloskeletal smärta inklusive artralgi och ryggsmärta,

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring		
Organklass	Frekvens	Biverkan
		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	Erektile dysfunktion, menstruationsrubbningar, amenorré, menorrhagi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	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 och Interaktioner)

Ökad kreatinfosfokinas (CPK), myalgi, myosit och mera sällan, rhabdomyolys har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare.

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 den rapporterade tiden till debut, och 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 2 år 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

Överdoser

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.

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 högggradigt proteinbundet, är det osannolikt att dialys skulle avlägsna läkemedlet framgångsrikt.

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 supratherapeutiska 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 inget 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 laboriestammar 19 nM. Utan och med 50 % humant serum var genomsnittligt IC_{50} för lopinavir mot HIV-1_{III B} 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 passagera talar för att närvaron av ritonavir vid dessa koncentrationer påverkar inte mätbart selektionen av lopinavirresistent 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 IC₅₀ 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*

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 EC₅₀ 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 EC₅₀ 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 proteashämmare-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 basnivån har utvärderats hos 56 patienter som inte svarat på tidigare behandling med multipla proteashämmare. Lopinavirs EC₅₀ mot de 56 utgångsvirusisolaten sträckte sig från 0,6 till 96-faldigt högre än EC₅₀ 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 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 stavudin och lamivudin. Genomsnittligt ingångsvärde för antalet CD4+T-celler var 259 celler/mm³ (intervall: 2 till 949 celler/mm³) och genomsnittligt plasmaingångsvärde för HIV-1 RNA var 4,9 log¹⁰ kopior/ml (intervall: 2,6 till 6,8 log₁₀ kopior/ml).

Tabell 1

Resultat vecka 48: Studie M98-863		
	Kaletra (N=326)	Nelfinavir (N=327)

Resultat vecka 48: Studie M98-863		
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 bedöms som virologiska misslyckanden

† 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.

Studie M05-730 var en randomiserad, öppen, multicenter studie som jämförde behandling med Kaletra 800/200 mg en gång dagligen plus tenofovir DF och emtricitabin jämfört med Kaletra 400/100 mg två gånger dagligen plus tenofovir DF och emtricitabin hos 664 antiretroviralt behandlingsnaiva patienter. Beroende på

den farmakokinetiska interaktionen mellan Kaletra och tenofovir (se avsnitt Interaktioner), kanske resultaten från denna studie inte är strikt extrapolära då andra behandlingar används med Kaletra. Patienter randomiserades i en 1:1 ratio för att antingen få Kaletra 800/200 mg en gång dagligen (n = 333) eller Kaletra 400/100 mg två gånger dagligen (n = 331). Ytterligare stratifiering inom varje grupp var 1:1 (tablett jämfört med mjuk kapsel). Patienter gavs antingen tablett eller mjuk kapsel under 8 veckor, efter detta så fick alla patienter tablettformuleringen en gång dagligen eller två gånger dagligen under återstoden av studien. Patienter gavs emtricitabin 200 mg en gång dagligen och tenofovir DF 300 mg en gång dagligen (motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil). Protokolldefinierad non-inferiority av en gång dagligen dosering jämfört med två gånger dagligen dosering, demonstrerades om den lägre gränsen av det 95% konfidensintervallet för skillnaden i proportion av patienter som svarade (en gång dagligen minus två gånger dagligen) exkluderade -12% vid vecka 48. Medelåldern hos patienterna som ingick i studien var 39 år (intervall: 19 till 71); 75% var kaukasier och 78% var män. Genomsnittligt utgångsvärde för antal CD4+ celler var 216 celler/ mm³ (intervall: 20 till 775 celler/mm³) och genomsnittligt utgångsvärde för HIV-1 RNA plasma var 5,0 log₁₀ kopior/ml (intervall: 1,7 till 7,0 log₁₀ kopior/ml).

Tabell 2

Virologiskt svar från patienter i studien vid vecka 48 och vecka 96						
	Vecka 48			Vecka 96		
	QD	BID	Skillnad [95% CI]	QD	BID	Skillnad [95% CI]
NC= Failure	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3 %	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3%

			[-5,1; 7,8]			[-11,5; 2,8]
Observerad data	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4; 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4.9% [-10,2; 0,4]
Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/m ³)	186	198		238	254	

Efter 96 veckor, fanns resultat från genotypisk resistenstestning från 25 patienter i QD-gruppen och från 26 patienter i BID-gruppen vilka hade ofullständigt virologiskt svar. I QD-gruppen visade ingen patient lopinavirresistens, och i BID-gruppen visade 1 patient, som hade signifikant proteashämmarresistens vid baslinjen, ytterliggare lopinavirresistens.

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 3

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"-mutationer i proteas (aminosyror i position 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 och 90) eller fenotypisk proteashämmarresistens.

Patienter med tidigare antiretroviral terapi

M06-802 var en randomiserad öppen studie som jämförde säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet vid dosering en gång dagligen respektive två gånger dagligen av lopinavir/ritonavir-tabletter till 599 patienter med påvisbara virushalter under pågående antiviral behandling. Patienterna hade inte tidigare behandlats med lopinavir/ritonavir. De randomiserades i ratio 1:1 till att få antingen lopinavir/ritonavir 800/200 mg en

gång dagligen (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen (n = 299). Patienterna behandlades med minst två nukleosid/nukleotid-analoger valda av prövningsledaren. Den inkluderade gruppen var måttligt PI-erfarna, mer än hälften av patienterna hade aldrig tidigare fått PI och omkring 80% av patienterna hade en virussort med mindre än 3 PI mutationer. Medelåldern på de inkluderade patienterna var 41 år (21-73 år); 51% var kaukasier and 66% var män. Medelvärde på antalet CD4+T-celler vid baslinjen var 254 celler/mm³ (4 till 952 celler/mm³) och medelvärdet för HIV-1 RNA vid baslinjen i plasma var 4,3 log₁₀ kopior/ml (1,7 till 6,6 log₁₀ kopior/ml). Omkring 85% av patienterna hade en virusbelastning <100 000 kopior/ml.

Tabell 4

Virologiskt svar från patienter i studie 802 vid vecka 48			
	QD	BID	Skillnad [95% CI]
NC= Failure	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Observerad data	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³)	135	122	

Efter 48 veckor, fanns resultat från genotypisk resistenstestning från 75 patienter i QD-gruppen och från 75 patienter i BID-gruppen vilka hade ofullständigt virologiskt svar. I QD-gruppen visade 6/75 (8%) patienter nya primära proteashämmarmutationer (kodon 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), likaså gjorde 12/77 (16%) patienter i BID-gruppen.

Pediatrisk användning

M98-940 var en öppen studie av Kaletra i flytande formulering givet till 100 antiretroviralnaiva (44 %) och erfarna (56 %) pediatrika patienter. Samtliga patienter var icke-nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare-naiva. Patienterna randomiserades antingen till 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Naiva patienter fick också nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare. Erfarna patienter fick nevirapin plus upp till två nukleosid omvänttranskriptashämmare. 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 m². 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/mm³ och genomsnittligt plasmaingångsvärde för HIV-1 RNA var 4,7 log₁₀ kopior/ml.

Tabell 5

Resultat vecka 48: Studie M98-940		
	Antiretroviralnaiva (N=44)	Antiretroviralerfarna (N=56)

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

KONCERT/PENTA 18 är en prospektiv, randomiserad, öppen multicenter studie som utvärderade den farmakokinetiska profilen, effekten och säkerheten vid dosering två gånger dagligen jämfört med dosering en gång dagligen av lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter som doserades efter vikt som en del av kombinerad antiretroviral terapi (cART) hos HIV-1- infekterade barn (n = 173) med virologisk suppression. Barn var lämpliga när de var i åldern <18 år, hade en vikt ≥15 kg, behandlades med cART som inkluderade lopinavir/ritonavir, HIV-1 ribonukleinsyra (RNA) <50 kopior/ml under minst 24 veckor och kunde svälja tabletter. Vid vecka 48 var effekt och säkerhet, med dosering två gånger dagligen (n = 87) av lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter i den pediatrika populationen, likvärdig med effekt och säkerhet enligt tidigare genomförda studier på vuxna och pediatrika patienter som fått lopinavir/ritonavir doserat två gånger dagligen. Andelen patienter med bekräftad viral återuppblossning >50 kopior/ml under 48 veckors uppföljning var högre hos pediatrika patienter som fick lopinavir/ritonavir-tabletter en gång dagligen (12 %) än hos patienter som fick tabletter två gånger dagligen (8 %, p = 0,19), främst på grund av lägre följsamhet hos gruppen som fick tabletter en gång dagligen. Skillnad i farmakokinetiska parametrar förstärker signifikanta effektdata som visar på att dosering två gånger dagligen är gynnsamt (se avsnitt Farmakokinetik).

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 plasmanivåerna 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. Plasmanivåerna 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 för ritonavir. 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 $\pm$ SD $12,3 \pm 5,4$ mikrog/ml, vilket inträffade cirka 4 timmar efter administreringen. Genomsnittlig C_{min} -koncentration vid steady state före morgondosen var $8,1 \pm 5,7$ mikrog/ml. Lopinavirs AUC under ett 12-timmars doseringsintervall var i genomsnitt $113,2 \pm 60,5$ mikrog·timme/ml. Den absoluta biotillgängligheten för lopinavir tillsammans med ritonavir hos människor har inte fastställts.

Effekten av föda på oral absorption

Administrering av engångsdos 400/100 mg Kaletra tabletter under icke-fastande förhållanden (högt fettinnehåll, 872 kcal, 56% från fett) jämfört med fastande tillstånd, resulterade inte i några signifikanta skillnader i $C_{\max}$ och AUC_{inf} . Kaletra tabletter kan därför tas med eller utan föda. Kaletra tabletter har också visat mindre farmakokinetisk variabilitet under alla måltidsförhållanden jämfört med Kaletra mjuka kapslar.

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 jämförbar mellan friska och HIV-positiva personer.

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 $10,4 \pm 2,3 \%$ och $82,6 \pm 2,5 \%$ 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.

Dosering en gång dagligen: Farmakokinetiken av en gång dagligen dosering av Kaletra har utvärderats hos HIV-infekterade patienter, som var behandlingsnaiva för antiretroviral behandling. Kaletra 800/200 mg administrerades i kombination med emtricitabin 200 mg och tenofovir DF 300 mg som en del av en gång dagligen regimen. Upprepad dosering med 800/200 mg Kaletra en gång dagligen under 2 veckor utan matrestriktioner (n=16) gav en genomsnittlig $\pm$ SD maximal plasmakoncentration av lopinavir (C_{max}) på $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$, som uppstod ungefär 6 timmar efter administrering. Genomsnittlig dalkoncentration vid steady-state före morgondosen var $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$. Lopinavir AUC över ett 24 timmars doseringsintervall gav medelvärdet $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Som jämförelse till en behandlingsregim med dosering två gånger dagligen (BID) är en gång dagligen dosering associerad med en sänkning av $C_{\min}/C_{\text{dal}}$ värdena med ungefär 50%.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken hos Kaletra 100/25 mg tabletter två gånger dagligen med dosering enligt viktintervall utan nevirapin har studerats hos totalt 53 paediatriska patienter. Lopinavirets genomsnittsvärde $\pm$ standardavvikelse för AUC, $C_{\max}$, och C_{12} vid steady-state var $112,5 \pm 37,1 \mu\text{g} \cdot \text{timme/ml}$, $12,4 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ respektive $5,71 \pm 2,99 \mu\text{g/ml}$. Dosering enligt viktintervall två gånger dagligen utan nevirapin gav plasmakoncentrationer av lopinavir liknande de som sågs hos vuxna patienter som fick 400/100 mg två gånger dagligen utan nevirapin.

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.

Graviditet och postpartum

I en öppen farmakokinetisk studie fick 12 HIV-infekterade gravida kvinnor som var mindre än 20 veckor gåsna och som fick kombinerad antiviral behandling initialt 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir (två 200/50 mg tabletter) två gånger dagligen upp till graviditetsvecka 30. Därefter ökades dosen till 500/125 mg (två 200/50 mg tabletter plus en 100/25 mg tablett) två gånger dagligen fram till 2 veckor postpartum. Plasmakoncentrationerna för lopinavir mättes över fyra 12-timmars perioder under andra

trimestern (graviditetsvecka 20-24), tredje trimestern innan dosen ökades (graviditetsvecka 32) och 8 veckor postpartum. Dosökningen resulterade inte i högre plasmakoncentrationer för lopinavir.

I en annan öppen farmakokinetisk studie, fick 19 HIV-infekterade gravida kvinnor 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen som del i en antiviral kombinationsterapi innan konception och under graviditeten. Ett antal blodprov togs innan dosering och i intervall om 12 timmar i andra trimestern, tredje trimestern, vid födseln, och 4-6 veckor postpartum (hos kvinnor som fortsatte behandlingen efter förlossningen) för farmakokinetisk analys av totala och obundna plasmaconcentrationer av lopinavir.

Farmakokinetisk data från HIV-1 infekterade gravida kvinnor som får 400/100 mg lopinavir/ritonavir tabletter två gånger dagligen presenteras i tabell 6 (se avsnitt Dosering).

Tabell 6

Medel(%CV)Steady-Statefarmakokinetiskaparametraravlopinavir hos HIV-infekterade gravida kvinnor.			
Farmakokinetisk parameter	2atrimestern n = 17*	3e trimestern n = 23	Postpartum n = 17**
$AUC_{0-12} \mu g \cdot hr / mL$	68.7 (20.6)	61.3 (22.7)	94.3 (30.3)
C_{max}	7.9 (21.1)	7.5 (18.7)	9.8 (24.3)
$C_{predos} \mu g / mL$	4.7 (25.2)	4.3 (39.0)	4.3 (39.0)6.5 (40.4)

* n = 18 för C_{max}

** n = 16 för C_{predos}

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 upprepade 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 råttor 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 100 mg/25 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lopinavir tillsammans med 25 mg ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare.

Kaletra 200 mg/50 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lopinavir tillsammans med 50 mg ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare.

Förteckning över hjälpämnen

Kaletra 100mg/25mg:

Tablett innehåll: Kopovidon, Sorbitanlaurat, Kolloidal vattenfri kiseldioxid, Natriumstearyl fumarat

Filmdragering: Polyvinylalkohol, Titandioxid, Talk , Makrogol typ 3350 (Polyetylglykol 3350), Röd järnoxid E172

Kaletra 200mg/50mg:

Tablett innehåll: Kopovidon, Sorbitanlaurat, Kolloidal vattenfri kiseldioxid, Natriumstearyl fumarat

Filmdragering: Hypromellos, Titandioxid, Makrogol typ 400 (Polyetylglykol 400), Hydroxypropylcellulosa, Talk , Kolloidal vattenfri kiseldioxid, Makrogol typ 3350 (Polyetylglykol 3350), Röd järnoxid E172, Polysorbat 80

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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

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	$10 \cdot 10^6$	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).

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (7.75 \cdot 10^9 \cdot (100 - 0)) / (365 \cdot 10 \cdot 10^6 \cdot 200 \cdot 10 \cdot 100)$$

$$\text{PEC} = 0.00106 \mu\text{g/L}$$

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

EC₅₀ 96 h (growth) = 1.914 mg/L (1914 µg/L) (Ref. 4)

Crustacean (*Daphnia magna*): Acute toxicity

LC₅₀ 48 h (immobilization) = 2.652 mg/L (2652 µg/L) (Ref. 4)

Fish (*Lepomis macrochirus*): Acute toxicity

LC₅₀ 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-11 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):

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

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	$9 \cdot 10^6$	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.

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (36,252 * 10^9 * (100 - 0)) / (365 * 9,995 * 10^6 * 200 * 10 * 100)$$

$$\text{PEC} = 0,00552 \mu\text{g/L}$$

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 $\mu\text{g/L}$)

The microbial growth inhibition study (FDA TAD 4.02) is designed to evaluate 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
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Bacteria	12842
<i>Bacillus megaterium</i>	Bacteria	6459
<i>Azotobacter chroococcum</i>	Nitrogen-Fixing Bacterium	4412
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Nitrogen Fixing Blue-Green Alga	22664
<i>Aspergillus clavatus</i>	Fungi	9192
<i>Penicillium canescens</i>	Fungi	10419
<i>Chateomium globosum</i>	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)

LC₅₀ 24 h (Mortality, Abnormal (Sublethal) Effects) > 1,63 mg/L
(1630 µg/L)

LC₅₀ 48 h (Mortality, Abnormal (Sublethal) Effects) > 1,63 mg/L
(1630 µg/L)

LC₅₀ 72 h (Mortality, Abnormal (Sublethal) Effects) > 1,63 mg/L
(1630 µg/L)

LC₅₀ 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)C₅₀/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.

$$EC_{50} = 1500 \text{ µg/L}$$

$$PNEC (\text{µg/L}) = 1500/1000$$

$$PNEC = 1,5 \text{ µg/L}$$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC Ratio:

$$PEC = 0,00552 \text{ µg/L}$$

$$PNEC = 1,5 \text{ µg/L}$$

$$PEC/PNEC = 0,00552/1,5$$

$$PEC/PNEC = 0,0037$$

Justification of environmental risk classification:

Since $PEC/PNEC \leq 0,1$, 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 $^{14}\text{CO}_2$; none of the ^{14}C from ritonavir was mineralized to $^{14}\text{CO}_2$ 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 its 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 photodegradation 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 demonstrate 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)

$$\text{Dow} = 4,7 \cdot 10^4$$

$$\text{Log Dow} = 4,7$$

By the shake-flask method, pH = 7,4, 25 °C, n=3 (Ref. 21)

$$\text{Dow} = 9,97 \cdot 10^3$$

$$\text{Log Dow} = 3,99$$

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Log Dow at pH 7 $\geq$ 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

Burkförpackning: 4 år.

Blisterförpackning: 3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Kaletra 100 mg/25 mg: Filmdragerad tablett.

Blekt rosa, präglade med "AC" på ena sidan.

Kaletra 200 mg/50 mg: Filmdragerad tablett

Röda, präglade med "AL" på ena sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 100 mg/25 mg Blekt rosa, präglade med "AC" på ena sidan.

60 styck burk, 1068:20, F

Filmdragerad tablett 200 mg/50 mg Röda, präglade med "AL" på ena sidan.

120 styck burk, 2802:88, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 200 mg/50 mg