

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Kaletra 200 mg /50 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

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

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat 12.3 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

KALETRA<sup>®</sup>, diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombine olarak erişkinlerde, adölesanlarda ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda HIV-1 (insan immün yetmezlik virüsü) enfeksiyonu tedavisi için endikedir.

HIV-1 enfeksiyonlu proteaz inhibitörü (PI) tedavisi almış (tecrübeli) hastalarda KALETRA<sup>®</sup> seçimi, bireysel viral direnç testine ve hastanın tedavi geçmişiine göre belirlenmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

KALETRA<sup>®</sup>, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından reçete edilmelidir.

KALETRA<sup>®</sup> Tabletler, bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli, kırılmamalı ya da ezilmemelidir.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

#### Erişkin ve adölesanlar:

KALETRA tabletler için önerilen standart doz, günde iki kez yemekle birlikte ya da tek başına alınan 400/100 mg'dır (iki adet 200/50 mg tablet).

Yetişkin hastalarda, günlük tek dozun hastanın kontrol altında tutulabilmesi için gerekli görüldüğü durumlarda, KALETRA tablet günde bir kez yemekle birlikte ya da tek başına 800/200 mg (dört adet 200/50 mg tablet) olarak uygulanabilir.

Günde tek doz kullanım, çok az sayıda PI ilişkili mutasyona sahip hastalarla sınırlandırılmalıdır (klinik araştırma sonuçlarına göre, 3'ten az PI mutasyonu; popülasyonun detaylı tanımı için bölüm 5.1'e bkz.). Önerilen standart günde iki doz kullanımı ile karşılaştırıldığında, daha düşük virolojik baskılamamanın sürdürülebilirliği ve daha yüksek diyare riski göz önüne alınmalıdır.

KALETRA® günlük tek doz uygulandığında, karbamazepin, fenobarbital ya da fenitoin ile kombinasyon olarak kullanılmamalıdır.

### ***Eş zamanlı tedavi***

#### ***Omeprazol ve Ranitidin ile kullanım***

Lopinavir/ritonavir tableti (KALETRA®) asit azaltıcı ajanlar (omeprazol ve ranitidin) ile doz azaltılmadan kombine edilebilir.

#### ***Efavirenz, Nevirapin, Nelfinavir veya Amprenavir ile kullanım***

Efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir ile kombine tedavide lopinavir duyarlılığının azalmasının klinik olarak şüpheli (geçmiş tedaviler ve laboratuvar kanıtlarına göre) olduğu yerde KALETRA® dozu günde 2 kez (örneğin iki kez 200/50 mg tablet ve bir kez 100/25 mg tablet) 500/125 mg olarak kullanılabilir.

KALETRA® tabletler efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir ile kombinasyonda, günlük tek doz olarak uygulanmamalıdır.

## **Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler**

### **Karaciğer yetmezliği**

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

### **Böbrek yetmezliği**

Lopinavir ve ritonavirin böbreklerde klerensinin ihmal edilebilir düzeyde olması nedeni ile böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. KALETRA® şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında dikkatli olunması gerekir (bkz. bölüm 4.4). böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış plazma konsantrasyonları beklenmez. Çünkü lopinavir ve ritonavir yüksek derecede protein bağlayıcıdır, hemodiyaliz veya periton diyalizi ile önemli derecede uzaklaştırılması pek mümkün değildir.

### **Pediyatrik popülasyon (2 yaş ve üstü)**

Pediyatrik hastalarda günde bir kez alınan lopinavir/ritonavir değerlendirilmemiştir. KALETRA® efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir ile eş zamanlı alınmayan yetişkin dozu (günde iki defa 400/100 mg), 35 kg veya üstündeki çocuklarda veya Vücut Yüzey Alanı (BSA) 1.4 m<sup>2</sup> veya daha büyük olan çocuklarda kullanılabilir. Vücut ağırlığı

35 kg veya BSA 0.6 ila 1.4 m<sup>2</sup> arasında olan ve tablet yutabilen çocuklar için lütfen aşağıdaki doz tablosuna bakınız. KALETRA® Oral Solüsyon BSA 0.6 m<sup>2</sup> den küçük veya güvenle tablet yutamayan çocuklar için uygundur.

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

<b>Efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir ile eş zamanlı alınmayan ve BSA'ya dayanan pediatrik doz talimatı</b>	
<b>Vücut Yüzey Alanı*(m<sup>2</sup>)</b>	<b>Günde iki kere tavsiye edilen 100/25 mg tablet sayısı</b>
≥ 0.6 ila < 0.9	2 tablet (200/50 mg)
≥ 0.9 ila < 1.4	3 tablet (300/75 mg)
≥ 1.4	4 tablet (400/100 mg)

\*Vücut yüzeyi aşağıdaki denklemden hesaplanır:

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

**Eş zamanlı tedavi:** *Efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir*

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

<b>Efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir ile eş zamanlı alınan ve BSA'ya dayanan pediatrik doz talimatı</b>	
<b>Vücut Yüzey Alanı (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Günde iki kere tavsiye edilen 100/25 mg tablet sayısı</b>
≥ 0.6 ila < 0.8	2 tablet (200/50 mg)
≥ 0.8 ila < 1.2	3 tablet (300/75 mg)
≥ 1.2 ila < 1.7	4 tablet (400/100 mg)
≥ 1.7	5 tablet (500/125 mg)

Aşağıdaki tablo KALETRA® 100/25 mg tabletlerin vücut ağırlığına göre doz talimatlarını içermektedir:

<b>Efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir ile eş zamanlı alınmayan ve vücut ağırlığına dayanan pediatrik doz talimatı</b>	
<b>Ağırlık (kg)</b>	<b>Günde iki kere tavsiye edilen 100/25 mg tablet sayısı</b>
7 ila < 15 kg	Tabletler tavsiye edilmemektedir. Oral solüsyon kullanınız.
15 ila 25 kg	2
>25 ila 35 kg	3
> 35 kg	4 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Bu doz için alternatif olarak, daha büyük tablet yutabilenler hastalarda iki kere 200/50 mg tablet kullanılabilir.

**Eş zamanlı tedavi:** *Efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir*

Aşağıdaki tablo çocuklarda efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir ile eş zamanlı alınan ve vücut ağırlığına dayanan 100/25 mg tabletlerin doz talimatını içermektedir:

<b>Efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir ile eş zamanlı alınan ve vücut ağırlığına dayanan pediatrik doz talimatı</b>	
<b>Ağırlık (kg)</b>	<b>Günde iki kere tavsiye edilen 100/25 mg tablet sayısı</b>
7 ila < 15 kg	Tabletler tavsiye edilmemektedir. Oral solüsyon kullanınız.
15 ila 20 kg	2
>20 ila 30 kg	3
> 30 kg ila 45 kg	4 <sup>#</sup>
> 45 kg	5

<sup>#</sup> Bu doz için alternatif olarak, daha büyük tablet yutabilenler hastalarda iki kere 200/50 mg tablet kullanılabilir.

### **2 yaşın altındaki çocuklarda**

2 yaşın altındaki çocuklarda, KALETRA<sup>®</sup> 'nın güvenlilik ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Mevcut veri Bölüm 5.2'de sunulmaktadır ancak pozoloji önerisi mevcut değildir.

### **Geriatrik popülasyon**

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

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

KALETRA<sup>®</sup> lopinavir ve ritonavir içermektedir ve bunların her ikisi de sitokrom P450 izoformu olan CYP3A'nın inhibitörleridir. KALETRA<sup>®</sup>; klerens bakımından CYP3A'ya yüksek derecede bağlı olan ve yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkili olduğu ilaçlar ile birlikte alınmamalıdır. Bu ilaçlar aşağıdaki tabloda verilmektedir:

<b>Lopinavir/ritonavir ile birlikte verilmemesi gereken ilaçlar</b>	
<b>İlaç Sınıfı</b>	<b>Birlikte verilmemesi gereken ilaç sınıfı</b>
Alfa1-adrenoreseptör antagonisti	alfuzosin HCL
Antibiyotikler	fusidik asit
Antihistaminikler	astemizol, terfenadin
Antipsikotik	blonanserin
Benzodiazepinler	oral midazolam (parenteral uygulanan midazolam ile birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır, bkz. bölüm 4.5), triazolam

Ergot türevleri	ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin
Prokinetik ajan	sisaprid
Bitkisel Ürün	St. John's Wort ( <i>hypericum perforatum</i> , sarı kantaron)
HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri	lovastatin, simvastatin
Uzun etkili beta-adrenoseptör agonisti	salmeterol
Nöroleptikler	pimozid ketiapin
PDE5 inhibitörü	sildenafil* (Revatio®) sadece pulmoner arteriyal hipertansiyon (PAH) tedavisinde kullanıldığında Avanafil
Anormal kalp atımı tedavisinde kullanılan	amiodaron
Erektile fonksiyon bozukluğu tedavisinde kullanılan	vardeafil

\* Erektile fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sildenafil ile birlikte kullanım için bölüm 4.5'e bkz.

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

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Dikkat!

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

#### Eşlik eden durumları olan hastalar

##### **Karaciğer yetmezliği**

Altta yatan önemli karaciğer bozukluğu olan hastalarda, KALETRA®'nın güvenilirlik ve etkililiği ortaya konulmamıştır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda KALETRA® kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Kronik hepatit B ya da C'si olan ve kombine antiretroviral tedavi gören hastalar şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonlar bakımından artmış risk altındadır. Hepatit B ya da C için, eş zamanlı olarak antiviral tedavi alınması durumunda, ilgili ilaçların ilgili ürün bilgilerine bakınız.

Kronik hepatit de dahil olmak üzere önceden var olan karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, kombinasyon antiretroviral tedavi süresince karaciğer fonksiyonundaki bozulmanın sıklığı artmaktadır ve standart uygulamaya göre izlenmelidir. Eğer kötüleşen karaciğer hastalığının kötüleştiğine dair bir bulgu var ise, bu tür hastalarda tedaviyi bırakma ya da ara verme düşünülmelidir.

HIV-1 tekil-enfekte hastalar maruziyet sonrası profilaksi için tedavi gören kişilerde diğer antiretroviral ajanlarla lopinavir/ritonavir tedavisinin başlangıcından 7 gün sonra artmış bilirubin seviyeleri ile birlikte olan veya olmayan transaminazlarda artış bildirilmiştir. Bazı vakalarda ciddi hepatik disfonksiyon görülmüştür.

Tedaviye başlamadan önce uygun laboratuvar testleri yapılmalı ve tedavi boyunca hasta yakın takip edilmelidir.

### **Böbrek yetmezliği**

Lopinavir ve ritonavirin böbreklerde klerensinin ihmal edilebilir düzeyde olması nedeni ile böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış plazma konsantrasyonları beklenmez. Lopinavir ve ritonavir yüksek derecede proteine bağlı oldukları için hemodiyaliz veya periton diyalizi ile önemli derecede uzaklaştırılmaları pek mümkün değildir.

### **Hemofili**

Proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen tip A ve B hemofili hastalarında spontan deri hematomları ve hemartroz dahil kanamalarda artış olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalara ilave faktör VIII verilmiştir. Bildirilen olguların yarısından fazlasında proteaz inhibitörleriyle tedaviye devam edilmiş veya tedavi kesilmişse yeniden başlanmıştır. Etki mekanizması aydınlatılmış olmamakla birlikte, nedensel bir ilişki bulunduğu düşünülmektedir. Hemofili hastaları bu nedenle kanama artışı olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir.

### **Lipit yükselmeleri**

KALETRA® tedavisi, total kolesterol ve trigliseritlerin konsantrasyonunda artışlarla sonuçlanır. KALETRA® tedavisine başlamadan önce ve tedavi boyunca düzenli aralıklarla kolesterol ve trigliserid testleri yapılmalıdır. Başlangıçta yüksek değerlere sahip ve lipide bozukluğu öyküsü olan hastalara özellikle dikkat edilmelidir. Yağ düzensizlikleri klinik açıdan uygun olacak şekilde tedavi edilmelidir (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile potansiyel etkileşimler hakkında ilave bilgi için bkz. bölüm 4.5).

### **Pankreatit**

KALETRA® alan hastalarda hipertrigliseritemi gelişenler dahil, pankreatit olguları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda, pankreatit öyküsü ve/veya pankreatit ile ilişkili diğer tıbbi ürünler ile eş zamanlı tedavi öyküsü mevcuttur. Belirgin trigliserit yükselmesi, pankreatit gelişimi için bir risk faktörüdür. İlerlemiş HIV hastalığı olan hastalar artmış trigliserit ve pankreatit riskine sahip olabilirler.

Eğer klinik semptomlar (mide bulantısı, kusma, abdominal ağrı) ya da laboratuvar değerlerinde pankreatiti ortaya koyan anormallikler (artmış serum lipaz ya da amilaz değerleri) meydana geliyorsa pankreatit düşünülmelidir. Bu belirti ya da semptomları gösteren hastalar değerlendirilmelidir ve eğer pankreatit tanısı konmuşsa KALETRA® tedavisi bekletilmelidir (bkz.: bölüm 4.8).

### **Hiperglisemi**

Proteaz inhibitörleri kullanan hastalarda yeni başlayan diabetes mellitus, hiperglisemi veya mevcut diabetes mellitusta alevlenme bildirilmiştir. Bazılarında hiperglisemi şiddetlidir ve bazı vakalarda da ketoasidoz ile ilişkilidir. Birçok hastada, diyabetin ya da hiperglisemi gelişimi ile alakalı ilaçlarla tedavi gerektiren beklenmeyen tıbbi durumlar gözlemlenmiştir.

### **Yağ redistribüsyonu ve metabolik bozukluklar**

HIV hastalarında antiretroviral kombinasyon tedavisi, vücut yağlarının yeniden dağılımı

(lipodistrofi) ile ilişkilendirilmiştir. Bu olayların uzun dönem sonuçları halen bilinmemektedir. Mekanizma hakkında bilgi henüz tamamlanmamıştır. Viseral lipomatoz ve proteaz inhibitörleri (PI'ler) ile lipoatrofi ve ters nükleozid transkriptaz inhibitörleri (NRTI'ler) ile arasında bir bağlantı bulunduğu varsayılmıştır. Daha yüksek lipodistrofi riski, ileri yaş gibi bireysel faktörlerle, antiretroviral tedavinin daha uzun sürmesi gibi ilaçlarla ilgili faktörlerle ve metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Klinik muayene, yağların yeniden dağılımının fiziksel belirtilerinin değerlendirilmesini içermelidir. Açlık serum lipitleri ve kan şekeri ölçümü dikkate alınmalıdır. Lipit bozuklukları klinik açıdan uygun bir şekilde ele alınmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

### **İmmün reaktivasyon sendromu**

Kombinasyon antiretroviral tedavinin başlatılması sırasında şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı bir inflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir ve ciddi klinik durumlara ya da semptomların ağırlaşmasına neden olabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar, kombinasyon antiretroviral tedavinin başlamasının ilk birkaç haftası ya da ilk birkaç ayı içinde gözlenmiştir. İlgili örnekler sitomegalovirüs retiniti, genelleştirilmiş ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisidir. İnflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerekli olduğunda tedavi başlatılmalıdır.

İmmün rekonstitüsyon durumunda, otoimmün hastalıkların (Graves hastalığı, polimiyozit ve Guillain Barre sendromu gibi) oluştuğu bildirilmiştir ancak başlangıç zamanları daha değişkendir ve tedavinin başlamasından aylar sonra meydana gelebilirler.

### Osteonekroz

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

### PR aralığında uzama

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

### Diğer ilaçlar ile etkileşim

KALETRA® her ikisi de sitokrom P450 (CYP) izoformu olan CYP3A inhibitörü lopinavir ve ritonavir içermektedir. KALETRA®'nın primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarını arttırması olasıdır. Birlikte alınan ilaçların plazma konsantrasyonlarındaki bu artışlar, terapötik etkileri ve advers olayları arttırabilir ya da uzatabilir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5).

Özellikle böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda kolşisin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

KALETRA®'nın;

- pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisinde kullanılan tadalafil ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz: bölüm 4.5)
- osteo-artiküler enfeksiyonlarda, fusidik asit ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz: bölüm 4.5).
- salmeterol ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

KALETRA<sup>®</sup>'nin atorvastatin ile kombinasyonu önerilmemektedir. Eğer atorvastatin kullanımı kesinlikle gerekli ise, atorvastatinin en düşük olası dozu dikkatli bir güvenlik izlemesi ile beraber uygulanmalıdır. Eğer KALETRA<sup>®</sup> rosuvastatin ile birlikte kullanılıyorsa, aynı zamanda tedbir de alınmalı ve azaltılmış dozlar düşünülmelidir. Eğer bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü ile tedavi endike ise, pravastatin ya da fluvastatin tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.5).

*PDE5 inhibitörleri:* KALETRA<sup>®</sup> alan erektil disfonksiyon hastalarının, sildenafil ya da tadalafil verildiğinde özellikle dikkat edilmelidir. KALETRA<sup>®</sup>'nin bu ilaçlarla birlikte uygulanmasıyla konsantrasyonlarını önemli derecede arttırması beklenmektedir ve bu durum hipotansiyon, senkop, görsel değişiklikler ve uzamış ereksiyon gibi ilişkili advers olaylar ile sonuçlanabilir (bkz.: bölüm 4.5). Avanafil veya vardenafil ve lopinavir/ritonavirin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz.: bölüm 4.3). Pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisi için verilen sildenafilin KALETRA<sup>®</sup> ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

KALETRA<sup>®</sup> ve QT aralığının uzamasını indüklediği bilinen (klorfeniramin, kinidin, eritromisin, klaritromisin gibi) ilaçların verilmesinde özellikle dikkat edilmelidir. KALETRA<sup>®</sup>, birlikte alınan ilaçların konsantrasyonlarını arttırabilir ve bu durum bu ilaçlarla ilişkili kardiyak advers olaylarda artışla sonuçlanabilir. KALETRA<sup>®</sup> ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda kardiyak olaylar bildirilmiştir; bu nedenle, KALETRA<sup>®</sup>'nin potansiyel kardiyak etkileri göz ardı edilemez (bkz. bölümler 4.8 ve 5.3).

KALETRA<sup>®</sup>'nin rifampisin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. KALETRA<sup>®</sup> ile birlikte verilen rifampisin, lopinavir konsantrasyonlarında büyük düşüslere neden olur ve bu durumda lopinavirin terapötik etkisini önemli ölçüde azaltabilir. KALETRA<sup>®</sup>'nin daha yüksek bir dozu kullanıldığında, lopinavir/ritonavire yeterli maruziyete erişilebilir ama bu durum, karaciğer ve gastrointestinal toksisitenin daha yüksek bir riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, kesinlikle gerekli olmadıkça, birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

KALETRA<sup>®</sup> ve flutikazonun ya da budesonid gibi CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer glukokortikoidlerin birlikte kullanımı, tedavinin potansiyel faydası sistemik kortikosteroid etkilerini karşılamadığı sürece tavsiye edilmemektedir (Cushing sendromu ve adrenal supresyon dahil) (bkz. bölüm 4.5).

### Diğer

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

## **ÖNLEMLER**

### **Direnç/çapraz direnç**



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

### **Geriatrik kullanım**

KALETRA klinik çalışmalarında, yaşlı ve genç deneklerin cevap oranlarının farklı olduğunu belirleyebilecek sayıda 65 yaş ve üstü denek kullanılmamıştır.

Genelde, hepatik, renal ya da kardiyak fonksiyonlarında azalma frekansı daha yüksek olan, başka bir hastalık görülen veya ilaç tedavisi gören yaşlı hastalarda KALETRA® kullanımında ve izlenmesinde gereken dikkat gösterilmelidir.

Her bir KALETRA tablet 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

### **Pediyatrik kullanım**

KALETRA® tabletlerin altı aylıktan daha küçük pediyatrik hastalarda güvenliliği ve farmakokinetik profilleri belirlenmemiştir. Bir klinik çalışma sırasında 6 ay – 12 yaş aralığında HIV bulaşmış hastalarda yan etki profilinin yetişkin hastalarinkine benzer olduğu görülmüştür. KALETRA® tabletlerin pediyatrik hastalarda antiviral aktivitesinin klinik çalışmalarda değerlendirilmesi devam etmektedir. Günde tek doz KALETRA® tablet uygulaması pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

KALETRA® her ikisi de sitokrom P450 izoformu CYP3A'nın *in vitro* inhibitörleri olan lopinavir ve ritonavir içermektedir. KALETRA®'nın ve primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen ilaç ürünlerinin birlikte alınması, diğer ilacın artmış plazma konsantrasyonları ile sonuçlanabilir ve bu da terapötik ve advers reaksiyonları arttırabilir ya da uzatabilir. KALETRA®, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ya da CYP1A2'yi inhibe etmez (bkz. bölüm 4.3).

KALETRA®'nın *in vivo* olarak kendi metabolizmasını indüklediği ve sitokrom P450 enzimleri (CYP2C9 ve CYP2C19 dahil) ve glukuronidasyon ile metabolize edilen bazı ilaçların biyotransformasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu durum, azalmış plazma konsantrasyonları ve birlikte alınan ilaçların etkililiğinin potansiyel olarak azalması ile sonuçlanabilir.

Spesifik olarak beklenen büyüklükte bir etkileşime bağlı ve ciddi advers olaylar için potansiyel kontrendike ilaçlar Bölüm 4.3'te listelenmektedir.

Tüm etkileşim çalışmaları, aksi belirtilmedikçe, 200/50 mg tabletlerden yaklaşık %20 daha az lopinavir maruziyeti sağlayan KALETRA® kapsüller kullanılarak yapılmıştır.

Seçilmiş antiretroviraller ve antiretroviral olmayan ilaç ürünleri ile bilinen ve teorik etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmektedir.

#### *Etkileşim tablosu*

KALETRA ve birlikte alınan ilaç ürünleri arasındaki etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmektedir (artış "↑", azalma "↓", değişiklik olmaması "↔", günde bir kez "QD", günde

iki kez "BID" ve günde üç kez "TID" olarak gösterilmiştir).

Aksi belirtilmedikçe, aşağıda detayları verilen çalışmalar, lopinavir/ritonavirin tavsiye edilen dozları ile (yani 400/100 mg günde iki kez) yapılmıştır.

Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, C <sub>maks</sub> , C <sub>min</sub> 'deki Geometrik Ortalama Değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA® ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
<b>Antiretroviral Ajanlar</b>		
<i>Ters nükleozid/nükleotid transkriptaz inhibitörler (NRTI)</i>		
Stavudine, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Abakavir, Zidovudin	Abakavir, Zidovudin: KALETRA®'nın glukuronidasyonu arttırmasına bağlı olarak konsantrasyonlar azaltılabilir.	Azalmış abakavir ve zidovudin konsantrasyonlarının klinik önemi bilinmemektedir.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: EAA: ↑ %32 C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ %51 Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir. Daha yüksek tenofovir konsantrasyonları renal bozukluklar da dahil olacak şekilde tenofovir ile ilişkili advers olayları güçlendirebilir.
<i>Ters non-nükleozid transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: EAA: ↓ %20 C <sub>maks</sub> : ↓ %13 C <sub>min</sub> : ↓ %42	Efavirenz ile birlikte alındığında KALETRA® tabletlerin dozu günde iki kez 500/125 mg'a arttırılmalıdır.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (tek başına alınan 400/100 mg BID'ye göre)	KALETRA, efavirenz ile kombine olarak kullanıldığında günde bir kez uygulanmamalıdır.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	Etravirine : AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30% Lopinavir : AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg BID)	Rilpivirine: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A enzimlerinin inhibisyonu)	KALETRA'nın rilpivirin ile birlikte kullanılması, rilpivirin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir; fakat doz ayarlama gerekli değildir.

Maraviroc	Maraviroc: EAA: ↑ %295 C <sub>maks</sub> : ↑ %97 Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonu nedeni ile.	Günde iki kez 400 mg/100mg KALETRA® ile birlikte kullanımda maraviroc dozu düşürülmelidir. Detaylı bilgi için piyasadaki ilgili ürünün ürün bilgisine bakınız.
<i>Integraz İnhibitörü</i>		
Raltegravir	Raltegravir EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ %30 Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
<i>Diğer HIV proteaz inhibitörleri (PI) ile birlikte uygulanması</i> Mevcut tedavi yönergelerine göre, proteaz inhibitörleri ile ikili tedavi genellikle tavsiye edilmemektedir.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  ya da  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavir konsantrasyonları önemli ölçüde azaltılmaktadır.	Daha önce proteaz inhibitörü kullanan hastalarda, fosamprenavirin artmış dozlarının (1400 mg BID) lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) ile birlikte kullanılması, fosamprenavir/ritonavirin standart dozları ile karşılaştırıldığında virolojik etkililikte artış olmadan kombinasyon rejimleri ile gastrointestinal advers olayların ve trigliserid düzeylerindeki yükselmelerin insidansında artış ile sonuçlanmıştır. Bu ilaçların birlikte uygulanmaları tavsiye edilmemektedir. Amprenavir ile kombinasyon durumunda KALETRA® günde bir kez uygulanmamalıdır.
İndinavir, 600 mg BID	İndinavir: EAA: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3.5-kat C <sub>maks</sub> : ↓ (tek başına 800 mg TID'ye indinavire göre) Lopinavir: ↔ (geçmiş karşılaştırmaya göre)	Bu kombinasyon için uygun dozlar, etkililik ve güvenliliğe göre, ortaya konulmamıştır.

Nelfinavir	Lopinavir: Konsantrasyonlar ↓	Bu kombinasyon için etkililik ve güvenilirliğe göre uygun dozlar ortaya konulmamıştır. Nelfinavir ile kombinasyon durumunda KALETRA® günde bir kez uygulanmamalıdır.
Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: EAA: ↓ %55 C <sub>min</sub> : ↓ %70 C <sub>maks</sub> : ↓ %47	Bu ilaçların birlikte kullanımı tavsiye edilmez.
<i>Asit Azaltıcı Ajanlar</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔  Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir
Ranitidin (150 mg tek doz)	Ranitidin: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir
<i>Alfa 1 adrenoreseptör antagonistleri</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonu nedeniyle alfuzosin konsantrasyonlarında artış beklenmektedir.	Alfuzosin ile ilişkili hipotansiyon dahil toksisite aratabileceği için KALETRA ve alfuzosinin birlikte kullanılması kontrendikedir(Bakınız 4.3) .
<i>Analjezikler</i>		
Fentanil	Fentanil: KALETRA'nın CYP3A inhibisyonu nedeniyle yüksek plazma konsantrasyonları sebebiyle yan etkilerin artma riski (solunum depresyonu, sedasyon)	Fentanilin KALETRA ile birlikte kullanılması durumunda yan etkilerin (özellikle solunum depresyonu ve ayrıca sedasyon) dikkatli izlenmesi tavsiye edilir.
<i>Antiaritmikler</i>		

Digoksin	Digoksin: KALETRA tarafından P-glikoprotein (P-gp) inhibisyonuna bağı olarak plazma konsantrasyonları artırılabilir. P-gp indüksiyonu geliştiği için artmış digoksin düzeyi zamanla azalabilir.	KALETRA ve digoksinin birlikte uygulanması durumunda dikkatli olunması, eğer mümkünse digoksin konsantrasyonlarının terapötik olarak takibi önerilir. Ritonavirinin P-gp üzerinde akut inhibitör etkisinin digoksin düzeylerini önemli ölçüde arttırması beklendiğinden, digoksin kullanan hastalarda KALETRA'nın reçete edilmesinde özel dikkat edilmelidir. Halihazırda KALETRA alan hastalarda digoksin uygulamasına başlanmanın beklenenden daha düşük digoksin konsantrasyonu artışları ile sonuçlanması mümkündür.
Bepriidil, Sistemik Lidokain ve Kinidin	Bepriidil, Sistemik Lidokain, Kinidin: KALETRA ile birlikte alındığında konsantrasyonlar artabilir.	Dikkat edilmesi ve mümkünse terapötik ilaç konsantrasyonu izlemesi tavsiye edilir.
<i>Antibiyotikler</i>		
Klaritromisin	Klaritromisin: KALETRA'nın CYP3A inhibisyonuna bağı olarak klaritromisin EAA değerinde orta derecede artışlar beklenmektedir.	Renal yetmezliği olan hastalar için (CrCL <30 ml/dak) klaritromisin dozu azaltımı düşünülmelidir (bkz.Bölüm 4.4). Hepatik ya da renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klaritromisin KALETRA ile birlikte kullanımında dikkat edilmelidir.
<i>Antikanser ajanları</i>		
Vinkristin, Vinblastin, Dasatinib ve Nilotinib gibi birçok tirozin kinaz inhibitörleri	Vinkristin, Vinblastin, Dasatinib ve Nilotinib gibi birçok tirozin kinaz inhibitörleri KALETRA'nın CYP3A inhibisyonuna bağı olarak serum konsantrasyonlarının artışı sonucu artmış advers olay riski	Bu anti kanser ajanların toleransının dikkatli izlenmesi tavsiye edilir.
<i>Antikoagülanlar</i>		
Warfarin	Warfarin: KALETRA ile birlikte alındığında CYP2C9 indüksiyonuna bağı olarak konsantrasyonlar etkilenebilir.	INR'nin (uluslararası normalize oran) izlenmesi tavsiye edilir.

Rivaroksaban	Rivaroksaban EAA: ↑ %150 C <sub>min</sub> : ↑ %60 Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonu nedeni ile.	Rivaroksaban ile KALETRA <sup>®</sup> 'nin birlikte kullanılması, kanama riski artışına neden olabilen rivaroksaban maruziyetini artırabilir.
<i>Antikonvülsanlar</i>		
Fenitoin	Fenitoin: CYP2C9 ve CYP2C19'un KALETRA tarafından indüklenmesine bağlı olarak, kararlı durum konsantrasyonları orta derecede azalmıştır.  Lopinavir: Fenitoin tarafından CYP3A indüksiyonuna bağlı olarak, konsantrasyonlar azalır.	Fenitoinin KALETRA ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır. Lopinavir/ritonavir ile birlikte kullanıldığında fenitoin düzeyleri izlenmelidir. Fenitoin ile birlikte alındığında, KALETRA <sup>®</sup> dozunda bir artış öngörülebilir. Klinik uygulamada doz ayarlaması değerlendirilmemiştir. Fenitoin ile kombinasyon durumunda KALETRA <sup>®</sup> günde bir kez uygulanmamalıdır.
Karbamazepin ve Fenobarbital	Karbamazepin: CYP3A'nın KALETRA tarafından inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir.  Lopinavir: CYP3A'nın karbamazepin ve fenobarbital tarafından indüklenmesine bağlı olarak konsantrasyonlar azalabilir.	Karbamazepin ya da fenobarbitalin KALETRA <sup>®</sup> ile birlikte kullanılması durumunda dikkat edilmelidir. Lopinavir/ritonavir ile birlikte alındığında karbamazepin ve fenobarbital düzeyleri izlenmelidir. Karbamazepin ya da fenobarbital ile birlikte alındığında, KALETRA <sup>®</sup> dozunda bir artış öngörülebilir. Klinik uygulamada doz ayarlaması değerlendirilmemiştir. Karbamazepin ve fenobarbital ile kombinasyon durumunda KALETRA <sup>®</sup> günde bir kez uygulanmamalıdır.
Lamotrijin ve Valproat	Lamotrijin: EAA: ↓ %50 C <sub>min</sub> : ↓ %46 C <sub>maks</sub> : ↓ %56  Valproat: ↓	Lamotrijin ya da valproatın KALETRA <sup>®</sup> ile birlikte kullanılması durumunda dikkat edilmelidir.  Bu ilaçların lopinavir/ritonavir ile birlikte kullanılması durumunda, antikonvülsan doz artışı gerekli olabilir ve özellikle doz ayarlaması sırasında antikonvülsanlar için terapötik konsantrasyonun takip edilmesi gerekebilir
<i>Antidepresanlar ve Anksiyolitikler</i>		

Trazodon tek doz (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: EAA ↑ 2.4-kat Trazodon ve ritonavirin birlikte kullanılmasını takiben mide bulantısı, baş dönmesi, hipotansiyon ve senkop gibi advers olaylar gözlenmiştir.	Lopinavir/ritonavir kombinasyonunun trazodon maruziyetinde benzer bir artışa neden olup olmadığı bilinmemektedir. Kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır ve trazodon'un daha düşük bir dozu düşünülmelidir.
<i>Antifungaller</i>		
Ketokonazol ve İtrakonazol	Ketokonazol, İtrakonazol: KALETRA®'nın CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir.	Ketokonazol ve itrakonazolün yüksek dozları (> 200 mg/gün) tavsiye edilmez.
Vorikonazol	Vorikonazol: Konsantrasyonlar azalabilir.	Hastanın fayda/risk değerlendirmesinin vorikonazol kullanım gerekçesini haklı göstermediği sürece KALETRA®'nın içeriğinde olduğu gibi vorikonazol ve düşük dozda ritonavirin (100 mg BID) birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.
<i>Anti-Gut Ajanları</i>		
Kolşisin tek doz (Ritonavir 300 mg günde iki kez)	Kolşisin: EAA: ↑ 3-kat C <sub>maks</sub> : ↑ 1.8-kat Ritonavir'in CYP3A4 ve P-gp'yi inhibisyonu nedeni ile.	Özellikle böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda, kolşisin ilişkili nöromusküler toksisite (rabdomiyaliz dahil) potansiyel artışı nedeni ile KALETRA®'nın kolşisin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).
<i>Anti-infektifler</i>		
Fusidik asit	Fusidik asit: Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A'nın inhibe edilmesi nedeniyle konsantrasyonları artabilir.	Dermatolojik endikasyonlarda, özellikle rabdomiyaliz gibi fusidik asit ile ilişkili advers olayların artma riski nedeni ile, KALETRA®'nın fusidik asit ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Birlikte kullanımdan kaçınılamadığı, osteo-artiküler enfeksiyonlar için kullanıldığında, kaslar ile ilgili advers olaylar için yakın klinik gözlem fazlasıyla önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4).
<i>Antimikobakteriyeller</i>		
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (ana ilaç ve aktif 25-O-desasetil metaboliti): EAA: ↑ 5.7-kat C <sub>maks</sub> : ↑ 3.5-kat	KALETRA® ile birlikte kullanıldığında önerilen rifabutin dozu haftada belirli günlerde alınan (örneğin Pazartesi-Çarşamba-Cuma) 3 kez 150 mg'dır. Rifabutine maruziyette beklenen artışa bağlı olarak, nötropeni ve üveit dahil rifabutin ile ilişkili advers reaksiyonların yakından takip edilmesi gereklidir.

		Haftada 3 kez 150 mg dozu tolere edemeyen hastalar için rifabutin dozunun, haftanın belirlenen günlerinde 2 kez 150 mg'a düşürülmesi önerilmektedir. Dozun haftada iki kez 150 mg'a düşürülmesi sonucu optimal rifabutin maruziyeti sağlanamayabilir bu nedenle rifampisin direnç riski oluşabilir ve tedavide başarısızlık olabilir. KALETRA® için doz ayarlaması gerekli değildir.
Rifampisin	Lopinavir: Rifampisinin CYP3A'yı indüklemesine bağlı olarak lopinavir konsantrasyonlarında büyük düşüşler gözlemlenebilir.	KALETRA® ve rifampisinin beraber verilmesi lopinavir konsantrasyonunu düşüreceği ve tedavi edici etkisini bariz azaltabileceği için önerilmez. KALETRA®'nın günde iki kez 400 mg/400 mg'lık bir doz ayarlaması (örn: KALETRA 400/100 mg + ritonavir 300 mg), rifampisinin CYP3A4 indükleyici etkisini komapnse edebilmiştir. Bununla birlikte, böyle bir doz ayarlaması ALT/AST yükselişleri ve gastrointestinal bozukluklardaki artışla ilişkili olabilir. Bu nedenle, kesinlikle gerekli olduğuna karar verilmedikçe birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Eğer birlikte kullanım kaçınılmaz ise, KALETRA®'nın günde iki kez 400 mg/400 mg'lık artmış dozu, güvenlilik ve ilaç düzeyleri açısından yakından takip edilmek kaydıyla rifampisin ile kullanılabilir. KALETRA® dozu sadece rifampisin başlandıktan sonra yukarı yönde titre edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).
<i>Antipsikotikler</i>		
Ketiapin	Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A'nın inhibe edilmesi nedeniyle ketiapin konsantrasyonları artabilir.	KALETRA®'nın ketiapin ile birlikte kullanımı, ketiapine bağlı toksisiteyi artırabileceğinden kontrendikedir.
<i>Benzodiazepinler</i>		
Midazolam	Oral Midazolam: EAA: ↑ 13-kat Parenteral Midazolam: EAA: ↑ 4-kat KALETRA tarafından CYP3A inhibisyonu nedeniyle	KALETRA® oral midazolam ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). KALETRA ve parenteral midazolamın birlikte uygulanmasında tedbirli olunmalıdır. Eğer KALETRA parenteral midazolam ile birlikte kullanılıyorsa, bu, solunum depresyonu ve/veya uzatılmış sedasyon durumunda bir yoğun bakım ünitesinde ya da yakın klinik izlemenin yapılabileceği ve uygun tıbbi yönetim sağlanabilecek benzer bir ya ortamda yapılmalıdır. Özellikle midazolamın bir tek dozundan daha fazlası uygulanırsa midazolam için doz ayarlaması göz önünde tutulmalıdır.



<i>Beta2-adrenoceptör agonistleri(uzun etkili)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar artabilir..	Bu kombinasyon, QT uzaması, çarpıntı ve sinüs taşikardiyi içeren kardiyovasküler advers etki riskinde artışa sebep olabilir. Bu nedenle KALETRA'nın salmeterol ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez. (bkz.bölüm 4.4)
<i>Kalsiyum Kanal Blokerleri</i>		
Felodipin, Nifedipin, ve Nikardipin	Felodipin, Nifedipin, Nikardipin: KALETRA'nın CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar artabilir.	KALETRA® ile birlikte kullanıldığında terapötik ve advers olayların klinik olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir.
<i>Kortikosteroidler</i>		
Deksametazon	Lopinavir: Deksametazonun CYP3A'yı indüksiyonuna bağlı olarak lopinavir konsantrasyonları azalabilir.	KALETRA® ile birlikte kullanıldığında antiviral etkililiğin klinik izlenmesi tavsiye edilmektedir.
Flutikazon propiyonat, 50 mikrogram intranazal günlük 4 kez  (100 mg ritonavir BID)	Flutikazon propiyonat: Plazma konsantrasyonları ↑ Kortisol düzeyleri ↓ %86	Flutikazon propiyonat bulunduğu daha büyük etkiler beklenebilir. Ritonavir ve inhale ya da intranazal olarak uygulanan flutikazon propiyonat alan hastalarda Cushing sendromu dahil olacak şekilde sistemik kortikosteroid etkileri ve adrenal supresyon bildirilmiştir. Bu durum, aynı zamanda P450 3A yoluyla metabolize olan diğer kortikosteroidlerle de meydana gelebilir (örneğin budesonid). Sonuç olarak, tedavinin potansiyel faydası sistemik kortikosteroidin etkilerinin riskini karşılamadıkça KALETRA®'nın ve bu glukokortikoidlerin eşlik eden uygulaması tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).
		Lokal ve sistemik etkilerin yakından izlenmesiyle glukokortikoidin dozunun azaltılması ya da CYP3A4 için bir substrat olmayan (örneğin beklometazon) bir glukokortikoide geçilmesi düşünülmelidir. Dahası, glukokortikoidlerin kesilmesi durumunda progresif doz azaltımının daha uzun bir dönemde uygulanması gerekebilir.
<i>Fosfodiesteraz (PDE5) İnhibitörleri</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg(günde iki kez))	Avanafil: AUC: ↑ 13-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesine bağlı olarak	KALETRA®'nın avanafil ile birlikte kullanımı kontrendikedir

Tadalafil	Tadalafil: EAA: ↑ 2-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesine bağlı olarak.	<u>Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için:</u> KALETRA®'nın sildenafil ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). KALETRA®'nın tadalafil ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.
Sildenafil	Sildenafil: EAA: ↑ 11-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeni ile.	<u>Eretil disfonksiyon için:</u> KALETRA® alan hastalara sildenafil ya da tadalafil verildiğinde; hipotansiyon, senkop, görsel değişiklikler ve uzamış ereksiyon gibi advers olaylar için özellikle dikkat edilmelidir (bkz. bölüm 4.4). KALETRA® ile birlikte alındığında, sildenafil dozları 48 saat içinde 25 mg'ı ve tadalafil dozları her 72 saatte bir 10 mg'ı geçmemelidir.
Vardenafil	Vardenafil: EAA: ↑ 49-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeni ile.	Vardenafilin KALETRA® ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz.: bölüm 4.3).
<i>HCV Proteaz İnhibitörleri</i>		
Boceprevir 800 mg günde 3 kez	Boceprevir: EAA: ↓ %45 C <sub>maks</sub> : ↓ %50 C <sub>min</sub> : ↓ %57  Lopinavir: EAA: ↓ %34 C <sub>maks</sub> : ↓ %30 C <sub>min</sub> : ↓ %43	Boceprevir ile KALETRA®'nın birlikte kullanımı, boceprevir ve lopinavir kararlı durum maruziyetinde düşüşe neden olabilir. KALETRA® ile boceprevirin birlikte kullanımı önerilmemektedir.
Telaprevir 750 mg günde 3 kez	Telaprevir: EAA: ↓ %54 C <sub>maks</sub> : ↓ %53 C <sub>min</sub> : ↓ %52  Lopinavir: ↔	KALETRA® ile telaprevirin birlikte kullanımı önerilmemektedir.
<i>Bitkisel Ürünler</i>		

St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> , sarı kantaron otu)	Lopinavir: Sarı kantaron otu bitkisel preparatının CYP3A'yı indüklemesine bağlı olarak konsantrasyonlar azalabilir.	Sarı kantaron otu içeren bitkisel preparatlar lopinavir ve ritonavir ile kombine edilmemelidir. Eğer bir hasta halihazırda sarı kantaron otu alıyorsa, sarı kantaron otunu kesiniz ve eğer mümkünse viral düzeyleri kontrol ediniz. Sarı kantaron otunun kesilmesi üzerine lopinavir ve ritonavir düzeyleri arttırabilir. KALETRA® dozunun ayarlanması gerekebilir. İndüklemeye etkisi, sarı kantaron otu ile tedavinin kesilmesinden sonra en az 2 hafta süreyle kalıcı olabilir (bkz. bölüm 4.3). Bu nedenle, KALETRA® St. sarı kantaron otunun kesilmesinden 2 hafta sonra güvenli bir şekilde başlatılabilir.
<i>İmmünoşüpresanlar</i>		
Siklosporin, Sirolimus (rapamisin) ve Takrolimus	Siklosporin, Sirolimus (rapamisin), Takrolimus: CYP3A'nın KALETRA® tarafından inhibisyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar artabilir.	Bu ürünlerin plazma düzeyleri stabilize olana kadar daha sık terapötik konsantrasyon izlemesi tavsiye edilmektedir.
<i>Lipid Düşürücü İlaçlar</i>		
Lovastatin ve Simvastatin	Lovastatin, Simvastatin: CYP3A'nın KALETRA® tarafından inhibisyonuna bağlı olarak dikkat çekecek derecede artmış plazma konsantrasyonları.	HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin artmış konsantrasyonları rabdomiyolizi de kapsayacak şekilde miyopatiye neden olabileceğinden, bu ajanların KALETRA® ile kombinasyonu kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: EAA: ↑ 5.9-kat C <sub>maks</sub> : ↑ 4.7-kat KALETRA'nın CYP3A inhibisyonu nedeni ile.	KALETRA®'nın atorvastatin ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Eğer atorvastatin kullanımının kesinlikle gerekli olduğu düşünülüyorsa, atorvastatinin olası en düşük dozu dikkatli güvenlik izlemesi ile birlikte uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: EAA: ↑ 2-kat C <sub>maks</sub> : ↑ 5-kat Rosuvastatin CYP3A tarafından zayıf bir şekilde metabolize edilirken, plazma konsantrasyonlarında bir artış gözlenmiştir. Bu etkileşimin mekanizması, taşıyıcı proteinlerin inhibisyonundan kaynaklanabilir.	KALETRA® rosuvastatin ile birlikte alındığında özellikle dikkat edilmelidir ve doz azaltımı düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Fluvastatin ya da Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Klinik açıdan ilişkili bir etkileşim beklenmemektedir. Pravastatin, CYP450 enzimleri tarafından metabolize edilmez. Fluvastatin CYP2C9 tarafından kısmen metabolize edilir.	Eğer bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü ile tedavi endike ise, fluvastatin ya da pravastatin tavsiye edilmektedir.
<i>Opioidler</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Metadon	Metadon: ↓	Metadonun plazma konsantrasyonlarının izlenmesi tavsiye edilmektedir.
<i>Oral Kontraseptifler</i>		
Etinil Estradiol	Etinil Estradiol: ↓	KALETRA®'nın etinil estradiol içeren kontraseptiflerle birlikte uygulanması durumunda (kontraseptif formülasyonuna bağlı olmaksızın örn. oral ya da yama), ilave kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır.
<i>Sigaranın bırakılmasına yardımcı ajanlar</i>		
Bupropion	Bupropion ve aktif metaboliti, hidroksibupropion: EAA ve C <sub>maks</sub> ↓ ~%50  Bu etki, bupropion metabolizmasının induksiyonuna bağlı olabilir.	Lopinavir/ritonavirin bupropion ile birlikte alınmasının kaçınılmaz olduğuna karar verirse, bupropionun etkinliğinin gözlemlenen induksiyona rağmen tavsiye edilen dozu aşmadan klinik olarak yakın bir şekilde izlenmesiyle yapılmalıdır.
<i>Damar genişletici ajanlar</i>		
Bosentan	Lopinavir-ritonavir: Bosentanın CYP3A4'ü induksiyonu nedeni ile lopinavir/ritonavir plazma konsantrasyonları azalabilir.  Bosentan: EAA: ↑ 5-kat C <sub>maks</sub> : ↑ 6-kat İlk olarak, bosentan C <sub>min</sub> artışı yaklaşık 48 kattır. Lopinavir/ritonavirin CYP3A4'ü inhibe etmesi neden ile.	KALETRA®'nın bosentan ile birlikte kullanılması durumunda dikkat edilmelidir. KALETRA® bosentan ile birlikte kullanıldığında, HIV tedavisinin etkililiği gözlemlenmelidir ve bosentan toksisitesi için özellikle birlikte kullanımın başladığı ilk hafta hastalar yakından takip edilmelidir.
<i>Diğer ilaçlar</i>		
Bilinen metabolik profillere dayanarak, KALETRA ve dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromisin ya da flukonazol arasında klinik olarak önemli etkileşimler beklenmemektedir.		

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**  
Kaletra'nın etinil östradiol içeren kontrasetiflerle birlikte kullanımında(kontraseptif formülasyonunun oral yada flaster olmasına bakılmaksızın) ek kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır.

### **Gebelik Dönemi**

Genel kural olarak, hamilelerde HIV enfeksiyonu tedavisi ve dolayısıyla bebeğe HIV geçiş riskini azaltmak amacıyla antiretroviral ajanların kullanımına karar verilirken fetüsün güvenliliğini tanımlamak için hamilelerdeki klinik deneyimin yanı sıra hayvan verileri de dikkate alınmalıdır.

KALETRA<sup>®</sup>'nin hamilelerde kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışma mevcut değildir. 1989'da başlatılan Antiretroviral Gebelik Kaydındaki Pazarlama sonrası gözlemlerde, ilk trimesterde KALETRA<sup>®</sup> alan 600'den fazla kadında, doğum kusurlarında artış görülmemiştir. Lopinavire maruz kalınan herhangi bir trimester sonrası oluşan doğum kusurlarının prevalansı genel popülasyonda gözlemlenen doğum kusuru prevalansı ile karşılaştırılabilir. Doğum kusurları içerisinde ortak bir etiyolojiyi çağrıştıran bir şablon görülmemiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. bölüm 5.3). Bahsedilen kısıtlı verilere dayanarak, insanlarda malformasyon riski olasılığı pek yoktur.

### **Laktasyon Dönemi**

Sıçanlarda yapılan çalışmalar lopinavirin süte geçebildiğini göstermektedir. KALETRA<sup>®</sup>'nin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Genel kural olarak, HIV geçişinden kaçınmak için HIV ile enfekte annelerin her ne koşulda olursa olsun bebeklerini emzirmemeleri önerilmektedir.

### **Üreme Yeteneği / Fertilite**

Sıçanlardaki çalışmalar, annenin maternal toksik doz aldığı durumlarda fetal sağkalımda ve vücut ağırlığında azalma olduğunu göstermiştir. Lopinavir/ritonavirin insanlarda fertilite etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

## **4.7 Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç veya makina kullanma yeteneği üzerindeki etkilere ilişkin çalışmalar yapılmamıştır. Hastalar, KALETRA<sup>®</sup> tedavisi sırasında bulantı hissi oluşabileceği konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

### *a. Güvenlilik profili özeti*

KALETRA<sup>®</sup>'nin güvenliliği Faz II-IV klinik çalışmalarında 2600'den fazla hastada incelenmiştir; bunlardan 700'ün üzerinde hastaya günde bir kez 800/200 mg (6 kapsül veya 4 tablet) verilmiştir. Nükleozid Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI'ler) ile birlikte, bazı çalışmalarda, KALETRA<sup>®</sup> efavirenz veya nevirapin ile kombinasyon halinde kullanılmıştır.

Klinik çalışmalar sırasında KALETRA<sup>®</sup> tedavisi ile ilişkilendirilen en yaygın advers reaksiyonlar, ishal, bulantı, kusma, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemidir. İshal riski, günde bir kez verilen KALETRA<sup>®</sup> dozu ile daha yüksek olabilir. İshal, bulantı ve kusma,

tedavinin başında, daha sonra ise hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi meydana gelebilir. Tedavide ortaya çıkan advers olaylar, Faz II-IV çalışmalarına katılan deneklerin %7'sinin çalışma bitmeden çalışmadan ayrılmalarına yol açmıştır.

KALETRA® alan hastalarda hipertrigliseridemi gelişimini de içeren pankreatit vakalarının bildirildiğine dikkat edilmelidir. Bunun yanında, KALETRA® tedavisi sırasında nadiren PR aralığında uzama bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4: pankreatit ve lipit yükselmeleri).

*b. Advers reaksiyonların tablo halinde listesi*

*Yetişkin ve pediyatrik hastalarda klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers reaksiyonlar:*

Advers reaksiyonlar olarak aşağıdaki olaylar tanımlanmıştır. Sıklık kategorisi, bireysel nedensellik değerlendirmesine bakılmaksızın, orta dereceden şiddetliye kadar tüm bildirilen olayları içermektedir.

İstenmeyen etkiler sistem, organ sınıfına göre düzenlenmiştir. Hepsi sıklık sınıflandırması içinde, istenmeyen etkiler ciddiyet azalışına göre verilmiştir:

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

Sıklığı "Bilinmiyor" olarak belirtilen olaylar, pazarlama sonrası izleme yoluyla tanımlanmıştır.

<b>Yetişkin hastalarda klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında görülen istenmeyen etkiler</b>		
<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık</b>	<b>Advers reaksiyon</b>
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu
	Yaygın	Alt solunum yolu enfeksiyonu, selülit, folikülit ve çıban gibi cilt enfeksiyonları
Kan ve lenf sistemi hastalıkları/bozuklukları	Yaygın	Anemi, lökopeni, nötropeni, lenfadenopati
Bağışıklık sistemi hastalıkları/bozuklukları	Yaygın	Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık
	Yaygın Olmayan	İmmün reaktivasyon sendromu
Endokrin hastalıklar/ bozukluklar	Yaygın Olmayan	Hipogonadizm
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Yaygın	Diyabetes mellitus dahil kan şekeri bozuklukları, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, kilo kaybı, iştah azalması
	Yaygın Olmayan	Kilo artışı, iştah artması
Psikiyatrik hastalıklar/bozukluklar	Yaygın	Anksiyete

	Yaygın Olmayan	Anormal rüyalar, libidoda azalma
Sinir sistemi hastalıkları/bozuklukları	Yaygın	Baş ağrısı (migren dâhil), nöropati (periferik nöropati dâhil), sersemlik hissi, uykusuzluk
	Yaygın Olmayan	Serebrovasküler olay, konvülsiyon, disguzi, aguzi, titreme
Göz bozuklukları	Yaygın Olmayan	Görme bozukluğu
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın Olmayan	Tinnitus, vertigo
Kardiyak bozukluklar	Yaygın Olmayan	Ateroskleroz örn. miyokart enfarktüsü atriyoventriküler blok, triküspid kapak yetmezliği
Vasküler bozukluklar	Yaygın	Hipertansiyon
	Yaygın Olmayan	Derin ven trombozu
Gastrointestinal bozukluklar	Çok yaygın	Diyare, bulantı
	Yaygın	Pankreatit <sup>1</sup> , kusma, gastroezofageal reflü hastalığı, gastroenterit ve kolit, abdominal ağrı (üst ve alt), abdominal şişkinlik, dispepsi, hemoroid, flatulans
	Yaygın Olmayan	Gastrointestinal ülser dahil gastrointestinal hemoraji, düodenit, gastrit ve rektal kanama, stomatit ve oral ülserler, fekal inkontinans, kabızlık, ağız kuruluğu
Hepatobilyer hastalıklar/bozukluklar	Yaygın	AST, ALT ve GGT artışları yükselmesi ile hepatit
	Yaygın Olmayan	Hepatik steatoz, hepatomegali, kolanjit, hiperbilirubinemi
	Bilinmiyor	Sarılık
Deri ve deri altı hastalıkları/bozuklukları	Yaygın	Yüzde incelmeyi içeren edinilmiş lipodistrofi, makülopapüler döküntü dâhil döküntüler, egzema ve seboreik dermatit dahil dermatit/döküntü, gece terlemeleri, prurit
	Yaygın Olmayan	Alopesi, kapilarit, vaskülit
	Bilinmiyor	Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme
Kas iskelet ve bağ doku hastalıkları/bozuklukları	Yaygın	Miyalji, artralji ve sırt ağrısı dâhil kas iskelet sistemi ağrısı, güçsüzlük ve spazm gibi kas dokusu bozuklukları

	Yaygın Olmayan	Rabdomiyoliz, osteonekroz
Renal ve üriner bozukluklar	Yaygın Olmayan	Kreatinin klerensinde azalma, nefrit, hematüri
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Yaygın	Erektile disfonksiyon, menstrüel bozukluklar, amenore, menorađı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi sorunları	Yaygın	Asteni dâhil bitkinlik

<sup>1</sup> Bölüm 4.4: pankreatit ve lipitler bölümüne bkz.

### c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Ritonavir alan ve solunum yoluyla veya burun içine uygulanan flutikazon propiyonat alan hastalarda Cushing sendromu bildirilmiştir; bu durum, budesonid gibi P450 3A yoluyla metabolize olan diğer kortikosteroidler ile de meydana gelebilir (bölüm 4.4 ve 4.5'e bakın).

Proteaz inhibitörleri, özellikle nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanıldıklarında, artan kreatin fosfokinaz (CPK), miyalji, miyozit ve nadir olarak rabdomiyoliz bildirilmiştir.

Kombine antiretroviral tedavi, HIV hastalarında periferik ve yüzde deri altı yağının kaybı, intra-abdominal ve viseral yağda artma, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimi dâhil vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmiştir.

Kombine antiretroviral tedavi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (bölüm 4.4'e bakınız).

HIV ile enfekte olmuş, kombine antiretroviral tedavi (CART) başlangıcında ciddi immün yetmezliği bulunan hastalarda, asemptomatik veya artık fırsatçı enfeksiyonlara inflamatuvar reaksiyon gelişebilir. İmmün rekonstitüsyon durumunda, otoimmün hastalıkların (Graves hastalığı, polimiyozit ve Guillain Barre sendromu gibi) oluştuğu raporlanmıştır ancak başlangıç zamanları daha değişkindir ve tedavinin başlamasından aylar sonra meydana gelebilirler (bölüm 4.4'e bakınız).

Özellikle bilinen genel risk faktörleri bulunan, HIV hastalığı ilerlemiş veya kombinasyon antiretroviral tedaviye (CART) uzun süre maruz kalan hastalarda, osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bölüm 4.4'e bakınız).

### d. Pediyatrik popülasyonlar

2 yaş ve üzeri çocuklarda, güvenlilik profilinin karakteri, yetişkinlerde görülene benzerdir (bölüm b'deki Tablo'ya bkz.).

Pazarlama sonrası deneyim

Toksik epidermal nekroliz bildirilmiştir.

Bradikardi bildirilmiştir.



## **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

KALETRA® aşırı dozu için spesifik bir antidot yoktur. KALETRA® aşırı dozunun tedavisi vital belirtilerin izlenmesi ve hastanın klinik statüsünün gözlemi dahil genel destekleyici önlemlerden ibarettir. Endike ise, absorbe olmamış aktif maddenin emezis veya gastrik lavajla eliminasyonu sağlanır. Absorbe olmamış aktif maddenin uzaklaştırılması için aktif kömür de kullanılabilir. KALETRA® proteine yüksek oranda bağlandığından, diyalizin aktif maddenin anlamlı biçimde uzaklaştırılmasında yararlı olması olası değildir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: sistemik kullanım için antiviral, proteaz inhibitörleri  
ATC kodu: J05AE06

#### Mikrobiyoloji

**Etki mekanizması:** Lopinavir HIV-1 ve HIV-2 proteazların bir inhibitörü olup, KALETRA'nın antiviral etkisini sağlar, lopinavir *gag-pol* poliproteinini klivajını engelleyerek olgunlaşmamış, enfeksiyöz olmayan virüs üretimine yol açar.

**In vitro antiviral aktivite:** Yüzde 50 insan serumu varlığında lopinavirin bu beş laboratuvar suşuna karşı ortalama EC<sub>50</sub>'si, 7-11 katlık bir azalmayı göstererek 65 ila 289 nM (0.04 – 0.18) mcg/ml aralığında değişmektedir.

#### Direnç

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

#### Çapraz direnç

#### Klinik öncesi çalışmalar

Daha evvel iki ya da daha fazla proteaz inhibitörü ile tedavi edilen hastalardan alınan izolatlar, klinik kısımda tarif edildiği üzere (bkz. Klinik çalışmalar: Önceden proteaz inhibitörü tedavisi almış hastalarda KALETRA®'nın antiviral aktivitesi) lopinavire karşı duyarlılıkta daha fazla azalma görülmüştür.

#### Lopinavir/ritonavir tedavisi esnasında çapraz direnç

Daha önce bir veya daha fazla proteaz inhibitörüyle tedavi edilmiş olan 4 hastanın Lopinavir/ritonavir tedavisi sırasında fenotipik lopinavir direnci gelişmiş olan izolatları ya çapraz-dirençli kalmış ya da ritonavir, indinavir ve nelfinavire çapraz direnç geliştirmişlerdir.

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

Lopinavir/ritonavire virolojik yanıt, başlangıç noktasındaki proteazlardaki şu üç ya da daha fazla amino asit substitüsyonunun varlığı ile lopinavir/ritonavire virolojik yanıtın etkilendiği gösterilmiştir: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, 147V, G48V, I54L/T/V, V82A/F/S/T ve I84V.

**Klinik çalışmalar**

Önceden proteaz inhibitör tedavisi almış hastalarda KALETRA®'nın antiviral aktivitesi:

Lopinavire karşı *in vitro* duyarlılık azalmasının klinik anlamı, KALETRA tedavisine virolojik yanıt değerlendirilerek, daha önce nelfinavir, indinavir, sakonavir ve ritonavirden (Çalışma M98-957) seçilen en az 2 proteaz inhibitörüyle tedaviye rağmen ve HIV RNA > 1000 kopya/ml sahip 56 hastada incelenmiştir.

KALETRA®, efavirenz ve nükleozid ters transkriptaz inhibitörleriyle ile 48 haftalık tedaviden sonra, lopinavire karşı ≤ 10-kat, 10 ila 40-kat arası ve > 40-kat duyarlılık azalması olan hastaların sırasıyla %93 (25/27), %73 (11/15) ve %25'inde (2/8) plazma HIV RNA'nın ≤ 400 kopya/ml olduğu gözlemlenmiştir.

**Klinik farmakodinamik veriler**

***Erişkinlerdeki Kullanımı:***

**Önceden antiretroviral tedavi almayan hastalar**

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

M98-863 çalışması, daha önce antiretroviral almamış olan 653 hastada nelfinavir (günde üç defa 750 mg) artı stavudin + lamivudinin ile lopinavir/ritonavir (günde iki defa 400/100 mg) artı stavudin + lamivudin tedavisi ile karşılaştırıldığı devam etmekte olan randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmadır. Yaş ortalaması 38 olan (aralık 19 ila 84 arası) hastaların %57'si beyaz ırka mensup ve %80'i erkek idi. Ortalama başlangıç noktasındaki CD4+ hücresi sayısı 259 hücre/mm<sup>3</sup> (aralık: 2 – 949 hücre/mm<sup>3</sup>) ve ortalama başlangıç noktasındaki plazma HIV-1 RNA 4.9 log<sub>10</sub> kopya/ml (aralık: 2.6 - 6.8 log<sub>10</sub> kopya/ml) idi.

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

M97-765 çalışması, iki doz düzeyinde (400/100 mg ve 400/200 mg, ikisi de günde iki defa) lopinavir/ritonavir artı nevirapin (günde iki defa 200 mg) ve iki nükleosid ters transkriptaz inhibitörünü, daha evvelden tek proteaz inhibitörü deneyimi olan 70 hastada değerlendiren randomize, kör, çok merkezli devam etmekte olan bir çalışmadır. Yaş ortalaması 40 olan (aralık 22 ila 66 arası) hastaların %73'i beyaz ırka mensup ve %90'sı erkek idi. Ortalama başlangıç noktasındaki CD4+ hücre sayısı 372 hücre/mm<sup>3</sup> (aralık 72 - 807 hücre/mm<sup>3</sup>) ve ortalama başlangıç noktasındaki plazma HIV-1 RNA 4.0 log<sub>10</sub> kopya/ml (aralık 2.9 - 5.8 log<sub>10</sub> kopya/ml) olmuştur.

## **Pediyatrik Kullanım**

### **Çalışma M98-940**

Çalışma M98-940, 80 mg/ml lopinavir ve 20 mg/ml ritonavir içeren lopinavir/ritonavir oral solüsyonunun farmakokinetik profilini, tolerabilitesini, güvenliliğini ve etkinliğini daha önce antiretroviral kullanmamış (%44) ve antiretroviral deneyimli (%56) 100 pediyatrik hastada değerlendiren açık etiketli, çok merkezli bir çalışmadır. Hastalar m<sup>2</sup> başına 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir dozu ya da m<sup>2</sup> başına 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir dozu olacak şekilde randomize edilmişlerdir. Daha önce kullanmamış hastalara ayrıca nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri verilmiştir. Deneyimli hastalar nevirapin artı en fazla iki nükleozid ters transkriptaz inhibitörü almışlardır.

Kırk sekiz haftalık tedavi boyunca <400 kopya/ml'lik bir HIV RNA'yı elde eden ve sürdüren olan hastaların oranı, daha önce antiretroviral kullanmamış hastalar için %84 ve antiretroviral deneyimi olan hastalar için %71 olmuştur. Kırk sekiz hafta boyunca başlangıç noktasındaki CD4+ hücre sayısındaki ortalama artış, daha önce antiretroviral kullanmamış hastalar için 404 hücre/mm<sup>3</sup> ve antiretroviral deneyimi olan hastalar için 284 hücre/mm<sup>3</sup> olmuştur.

## **5.2 Farmakokinetik Özellikleri**

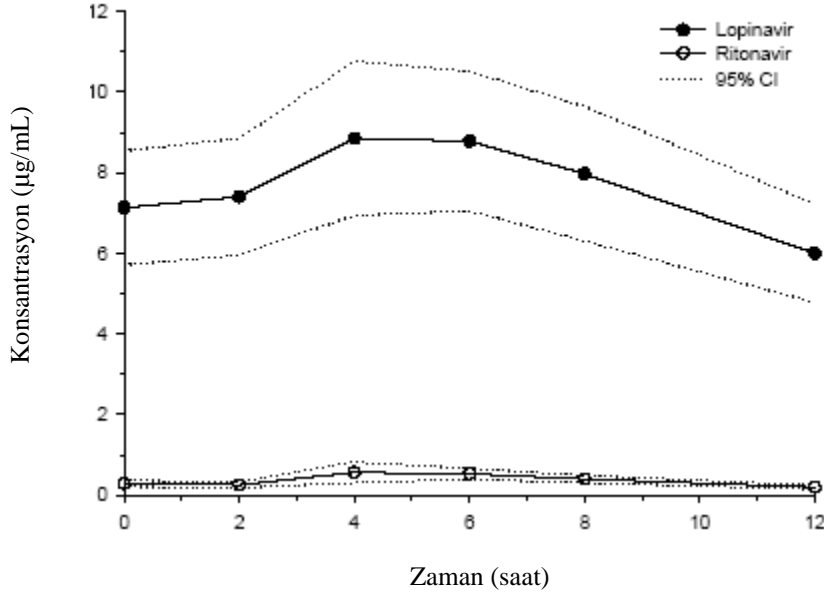
### **Genel özellikler**

Ritonavir ile birlikte verilen lopinavirin farmakokinetik özellikleri sağlıklı yetişkin gönüllülerde ve HIV ile enfekte hastalarda değerlendirilmiştir: iki grup arasında önemli farklar gözlenmemiştir. Lopinavir esasen tümüyle CYP3A tarafından metabolize edilir. Ritonavir, lopinavir metabolizmasını inhibe ederek lopinavirin plazma düzeylerini artırır. Çalışmalarda lopinavir/ritonavirin günde iki defa 400/100 mg dozunda kullanımı HIV ile enfekte hastalarda ritonavirden 15-20 kat daha yüksek olan ortalama kararlı durum lopinavir plazma konsantrasyonları elde edilmiştir. Ritonavirin plazma düzeyleri, günde iki defa 600 mg ritonavir dozundan sonra elde edilen düzeylerden %7 daha azdır. Lopinavirin *in vitro* antiviral EC<sub>50</sub> değeri, ritonavirinkinden yaklaşık 10 kat daha düşüktür. Bu nedenle, KALETRA®'nın antiviral aktivitesi lopinavire bağlıdır.

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

### **Şekil 1**

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



**Absorpsiyon:** HIV-pozitif hastalardaki bir farmakokinetik çalışmada (n=18), 3 hafta süreyle yemeklerle birlikte günde iki defa 400/100 mg KALETRA® ile çoklu dozlama, uygulamadan ortalama 4 saat sonra gelişen  $12.3 \pm 5.4$  mikrogram /ml'lik bir ortalama  $\pm$  SD lopinavir doruk plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) meydana getirir. Sabah dozundan önceki ortalama kararlı durum vadi konsantrasyonu  $8.1 \pm 5.7$  mikrogram/ml ve 12 saatlik bir doz aralığı boyunca lopinavir EAA'sı ortalama  $113.2 \pm 60.5$  mikrogram•saat/ml olmuştur. Ritonavirle birlikte formüle edilen lopinavirin insanlardaki mutlak biyoyararlanımı belirlenmiş değildir.

**Yiyeceklerin oral absorpsiyona etkisi:**

Yemek yendikten sonra (yüksek yağlı, 872 kalori, %56 yağ oranı) ve yemek yenmemiş bir durumda 400/100 mg dozunda KALETRA® tablet uygulanması karşılaştırıldığında,  $C_{maks}$  ve  $EAA_{inf}$  değerlerinde önemli bir değişikliğe yol açmamıştır. Dolayısıyla, KALETRA® tabletler yiyecek ile ya da aç karnına alınabilir. Ayrıca KALETRA® tabletler, tüm yemek koşullarında KALETRA® kapsüllere göre daha az farmakokinetik değişkenlik göstermiştir.

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

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

öncesi lopinavir konsantrasyonları, zamanla düşerek yaklaşık 10 – 16 gün sonra stabilize olmaktadır.

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

#### Günde tek doz uygulaması

Günde bir kez lopinavir/ritonavir uygulamasının farmakokinetiği özellikleri HIV-enfekte daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastalarda değerlendirilmiştir. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg, günde bir kez doz rejiminin bir parçası olarak emtrisitabin 200 mg ve tenofovir DF 300 mg ile kombinasyon halinde uygulandı. 800/200 mg lopinavir/ritonavirin günde bir kez olarak 24 hafta boyunca yemek sınırlaması olmaksızın çoklu doz uygulaması (n = 16 ), uygulamada bn yaklaşık 6 saat sonra gelişen 14.8 ± 3.5 mikrogram /ml'lik bir ortalama ± standart sapma lopinavir C<sub>maks</sub> oluşturur. Lopinavirin ortalama kararlı durum vadi konsantrasyonu sabah dozundan önce lopinavirin ortalama kararlı durum vadi konsantrasyonu 5.5 ± 5.4 mikrogram /ml ve bir doz aralığı içerisinde minimum konsantrasyonu 1.7 ± 1.6 mikrogram /ml'dir. 24 saatlik bir doz aralığı boyunca lopinavir EAA'sı ortalama 206.5 ± 89.7 mikrogram •h/ml. olmuştur.

#### Elektrokardiyogram üzerine etkisi:

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

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

### Özel Popülasyonlar

**Pediyatrik hastalar:** Günde iki defa 300/75 mg/m<sup>2</sup> ve 230/57.5 mg/m<sup>2</sup> lopinavir/ritonavir dozlarının farmakokinetiği, yaşları altı ay ile 12 yaş arasında değişen toplam 53 pediyatrik hastada yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Nevirapinsiz günde iki defa 230/57.5 mg/m<sup>2</sup> rejimi ve nevirapinle günde iki defa 300/75 mg/m<sup>2</sup> rejimi, günde iki defa 400/100 mg, (nevirapinsiz) yetişkin hasta rejimindekine benzer lopinavir plazma konsantrasyonları sağlamıştır. Günde tek doz KALETRA® uygulaması pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Günde iki defa 230/57.5 mg/m<sup>2</sup> lopinavirle ortalama kararlı durum EAA, C<sub>maks</sub> ve C<sub>min</sub> değerleri nevirapin olmadan lopinavir/ritonavirden sonra (n=12) sırasıyla 72.6 ± 31.1 mikrogram •saat/ml, 8.2 ± 2.9 ve 3.4 ± 2.1 mikrogram /ml ve günde iki defa 300/75 mg/m<sup>2</sup> ile

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

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

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

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

#### Cinsiyet, yaş, ırk.

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Akut, Subakut ve Kronik Toksikite**

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

*In vitro* çalışmalar sırasında, klonlanmış insan kardiyak potasyum kanalları, test edilen en yüksek lopinavir/ritonavir konsantrasyonlarında %30 oranında inhibe olmuştur; bu oran toplamın 7 katı ve maksimum önerilen terapötik dozda insanlarda elde edilen serbest pik plazma seviyelerinin 15 katı bir lopinavir maruziyetine karşılık gelmektedir. Aksi olarak, benzer lopinavir/ritonavir konsantrasyonları, köpeklerde kardiyak Purkinje liflerinde yeniden polarizasyon gecikmesi göstermemiştir. Alt lopinavir/ritonavir konsantrasyonları anlamlı

potasyum akım blokajı meydana getirmemiştir. Sıçanlarda yapılan doku dağılım çalışmaları, etkin maddenin anlamlı kardiyak retansiyonu göstermemiştir; kalpteki 72 saatlik EAA, ölçülen plazma EAA'sının yaklaşık %50'sidir. Bu nedenle kardiyak lopinavir seviyelerinin plazma seviyelerinden anlamlı derecede daha yüksek olmayacağını beklemek mantıklıdır.

Köpeklerde, uzayan PR aralığı ve bradikardi ile ilişkili olarak elektrokardiyogramda belirgin U dalgaları gözlemlenmiştir. Bu etkilerin elektrolit bozukluğundan kaynaklandığı varsayılmıştır.

Bu klinik öncesi verilerin klinik anlamı bilinmemektedir, ancak, bu ürünün insanlardaki potansiyel kardiyak etkisi göz ardı edilemez (ayrıca bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız).

Sıçanlarda, maternal olarak toksik dozlarda embriyofetotoksiste (gebelik kaybı, azalan fetal canlılık, azalan fetal vücut ağırlıkları, artan skeletal değişiklik sıklığı) ve doğum sonrası gelişimsel toksiste (yavrularda hayatta kalımın azalması) gözlemlenmiştir. Maternal ve gelişimsel toksik dozlarda lopinavir/ritonavire sistemik maruziyet, insanlardaki planlanan terapötik maruziyetten daha azdır.

Farelerle lopinavir/ritonavir kullanılarak yapılan uzun süreli karsinogenite çalışmaları, karaciğer tümörlerinde genellikle insana yönelik risk ile çok bağlantılı olmadığı düşünülen, genotoksik olmayan, mitojenik indüklenme ortaya çıkarmıştır.

*Karsinogenesite ve mutajenesite:* Lopinavir/ritonavir ile farelerde yapılan uzun-dönemli karsinogenesite çalışmalarında karaciğer tümörlerinin genotoksik olmayan, mitojenik indüksiyon görülmüş olup bu durum genel olarak insanlardaki risk açısından küçük bir anlama sahiptir. Sıçanlardaki karsinogenesite çalışmalarında tümörojenik bulgular elde edilmemiştir. Lopinavir/ritonavirin Ames bakteriyel ters mutasyon tayini, fare lenfoması tayini ve insan lenfositlerinin kromozom aberasyon tayinleri dahil bir dizi *in vitro* tayinde mutajenik ya da klastojenik olduğu bulunmamıştır. Lopinavir/ritonavir, fare mikronükleus testi *in vivo* tayinde mutajenik ya da klastojenik bulunmamıştır.

Sıçanlarla yapılan karsinogenite çalışmaları, tümörijenik bulgular ortaya çıkarmamıştır. Ames bakteriyel ters mutasyon miktar tayini, fare lenfoma miktar tayini, fare mikronükleus testi ve insan lenfositlerinde kromozom sapması miktar tayinini de içeren bir *in vitro* ve *in vivo* miktar tayini serisinde, lopinavir/ritonavirin mutajenik veya klastojenik olmadığı anlaşılmıştır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

#### Tablet içeriği:

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

#### Film kaplama

- Hipromelloz
- Titanyum dioksit
- Makrogol tip 400 (Polietilen glikol 400)

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

## **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

## **6.3 Raf ömrü**

3 yıl.

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi  
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.  
No:2 Akkom Ofis Park, Kelif Plaza 3. Blok  
Kat:16-17 34768 Ümraniye/İstanbul

Telefon: 0216 6360600

Fax: 0216 4250969

## **8. RUHSAT NUMARASI**

134/33

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 01.11.2012

Son yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

25.07.2014