1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kaletra 200 mg/50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lopinavir gecoformuleerd met 50 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Rood met een reliëf van [Abbott logo] en “AL”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kaletra is in combinatie met andere antiretrovirale middelen bestemd voor de behandeling van met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1) geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen boven de leeftijd van 2 jaar.

De keuze om met hiv-1 geïnfecteerde patiënten, die reeds ervaring hebben met proteaseremmers, met Kaletra te behandelen dient te worden gebaseerd op individuele virale resistentie-testen en de behandelingsgeschiedenis van patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Kaletra moet worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hiv-infectie.

Kaletra tabletten moeten heel worden doorgeslikt zonder te kauwen, te breken of fijn te malen.

Dosering

Volwassenen en adolescenten
De standaard aanbevolen dosering Kaletra tabletten is 400/100 mg (twee 200/50 mg tabletten) tweemaal daags in te nemen met of zonder voedsel. Bij volwassen patiënten kan Kaletra, in gevallen waar eenmaal daagse dosering noodzakelijk wordt geacht voor de behandeling van de patiënt, worden toegediend als 800/200 mg (vier 200/50 mg tabletten) eenmaal daags met of zonder voedsel. Dit eenmaal daagse regime mag echter alleen worden toegepast bij volwassen patiënten met zeer weinig proteaseremmer (PI) geassocieerde mutaties (d.w.z. minder dan 3 PI-mutaties, in overeenstemming met klinische onderzoeksresultaten, zie rubriek 5.1 voor de volledige beschrijving van de populatie) en men moet hierbij rekening houden met het risico van een verminderde duurzaamheid van de virologische suppressie (zie rubriek 5.1) en een hoger risico op diarree (zie rubriek 4.8) in vergelijking met de aanbevolen standaard tweemaal daagse dosering. Er is een drank beschikbaar voor patiënten die moeite hebben met slikken. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van Kaletra drank voor doseringsinstructies.

Pediatrische patiënten (2 jaar en ouder)
Bij kinderen van 40 kg of zwaarder of bij kinderen met een lichaamsoppervlak (LO)* groter dan 1,4 m^2 kunnen de volwassendoseringen van Kaletra tabletten (400/100 mg tweemaal daags) gebruikt worden. Voor kinderen die minder dan 40 kg wegen of die een LO tussen de 0,5 en 1,4 m^2 hebben en tabletten kunnen slikken, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van Kaletra 100 mg/25 mg tabletten. Voor kinderen die niet in staat zijn om tabletten te slikken, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van Kaletra drank. Op basis van de gegevens die momenteel beschikbaar zijn, dient Kaletra niet eenmaal daags te worden toegediend aan pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1).

* Het lichaamsoppervlak (LO) kan worden berekend met behulp van de volgende vergelijking:

$$LO\ (m^2) = \sqrt{}\ (\text{Hoogte (cm) X Gewicht (kg)} / 3600)$$

Kinderen jonger dan 2 jaar
De veiligheid en werkzaamheid van Kaletra in kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare data wordt beschreven in rubriek 5.2 maar een aanbeveling over de dosering kan niet worden gedaan.

Gelijktijdige therapie: efavirenz of nevirapine
De volgende tabel bevat doseringsrichtlijnen voor Kaletra tabletten, gebaseerd op het lichaamsoppervlak, wanneer deze gebruikt worden in combinatie met efavirenzornevirapine bij kinderen.

Richtlijnen voor dosering bij kinderen, bij gelijktijdig gebruik met efavirenz of nevirapine	
Lichaamsoppervlak (m^2)	Aanbevolen lopinavir/ritonavir dosering (mg) tweemaal daags. Adequate dosering kan worden bereikt met de twee beschikbare sterktes van Kaletra tabletten: 100/25 mg en 200/50 mg*
≥ 0,5 tot < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 tot < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 tot < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Kaletra tabletten dienen niet te worden gekauwd, gebroken of fijngemalen.

Verminderde leverfunctie
Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met mild tot matig verminderde leverfunctie is een verhoging van ongeveer 30 % van de lopinavir blootstelling geobserveerd. Deze verhoging is waarschijnlijk niet klinisch relevant (zie rubriek 5.2). Er zijn geen data beschikbaar over het gebruik van Kaletra in patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Kaletra mag niet worden voorgeschreven aan deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Verminderde nierfunctie
Aangezien de renale klaring van lopinavir en ritonavir te verwaarlozen is, worden toegenomen plasmaconcentraties niet verwacht bij patiënten met verminderde nierfunctie. Omdat lopinavir en ritonavir in hoge mate aan eiwit gebonden zijn, is het onwaarschijnlijk dat ze significant worden verwijderd door middel van hemodialyse of peritoneaaldialyse.

Zwangerschap en postpartum

- Er is geen dosisaanpassing nodig voor het gebruik van lopinavir/ritonavir tijdens de zwangerschap en na de bevalling.
- Eenmaal daags lopinavir/ritonavir wordt niet aanbevolen bij zwangere vrouwen door het ontbreken van farmacokinetische en klinische data.

Wijze van toediening

Kaletra tabletten moeten oraal worden toegediend en moeten heel worden doorgeslikt zonder te kauwen, te breken of fijn te malen. Kaletra tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Ernstige leverinsufficiëntie.

Kaletra bevat lopinavir en ritonavir, die beide remmers zijn van de P450 isovorm CYP3A. Kaletra mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die sterk afhankelijk zijn van CYP3A voor de klaring en waarbij verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

Geneesmiddelenklasse	**Geneesmiddelen binnen de klasse**	**Rationale**
Verhoogde spiegels van gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
Alpha$_1$-adrenoceptor antagonist	Alfuzosine	Verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine, wat kan leiden tot ernstige hypotensie. Gelijktijdige toediening van alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Anti-angineus	Ranolazine	Verhoogde plasmaconcentraties van ranolazine wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
Anti-aritmica	Amiodaron, dronedarone	Verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron en dronedarone. Daardoor verhoogt het risico op aritmieën of andere ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.5).
Antibiotica	Fusidinezuur	Verhoogde plasmaconcentraties van fusidinezuur. Gelijktijdige toediening met fusidinezuur is bij dermatologische infecties gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Oncolytica	Neratinib	Verhoogde plasmaconcentraties van neratinib wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).

	Venetoclax	Verhoogde plasmaconcentraties van venetoclax. Verhoogd risico op tumorlysissyndroom bij het starten van de behandeling en tijdens de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.5).
Anti-jicht	Colchicine	Verhoogde plasmaconcentraties van colchicine. Kans op ernstige en/of levensbedreigende reacties bij patiënten met een nier- en/of leverstoornis (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
Antihistaminica	Astemizol, terfenadine	Verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine. Daardoor verhoogt het risico op aritmieën door deze middelen (zie rubriek 4.5).
Antipsychotica/ Neuroleptica	Lurasidon	Verhoogde plasmaconcentraties van lurasidon wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Pimozide	Verhoogde plasmaconcentraties van pimozide. Daardoor verhoogt het risico op ernstige hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van dit middel (zie rubriek 4.5).
	Quetiapine	Verhoogde plasmaconcentraties van quetiapine, welke kunnen leiden tot coma. Gelijktijdige toediening met quetiapine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Ergot-alkaloïden	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Verhoogde plasmaconcentraties van ergot-derivaten die leiden tot een acute ergot-intoxicatie, inclusief vaatspasme en ischemie (zie rubriek 4.5).
Motiliteitsbevorderende middelen	Cisapride	Verhoogde plasmaconcentraties van cisapride. Daardoor verhoogt het risico op ernstige aritmieën door dit middel (zie rubriek 4.5).
Hepatitis C-virus direct werkende antivirale middelen	Elbasvir/grazoprvir	Verhoogde kans op alanineamino transaminase (ALAT)-verhoging (zie rubriek 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir	Verhoogde plasmaconcentraties van paritaprevir; waarbij verhoogde kans op alanineamino transaminase (ALAT)-verhoging (zie rubriek 4.5).
Lipide-modificerende middelen		
HMG Co-A Reductaseremmers	Lovastatine, simvastatine	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine en simvastatine; daardoor verhoogt het risico op myopathie inclusief rabdomyolyse (zie rubriek 4.5).
Microsomale transferproteïne (MTP)-remmer	Lomitapide	Verhoogde plasmaconcentraties van lomitapide (zie rubriek 4.5).

Fosfodiesterase (PDE5) remmers	Avanafil	Verhoogde plasmaconcentraties van avanafil (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
	Sildenafil	Alleen gecontra-indiceerd indien gebruikt voor pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Verhoogde plasmaconcentraties van sildenafil. Daardoor verhoogde mogelijkheid van met sildenafil geassocieerde bijwerkingen (waaronder hypotensie en syncope). Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor gelijktijdige toediening aan patiënten met erectiele disfunctie.
	Vardenafil	Verhoogde plasmaconcentraties van vardenafil (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
Sedativa/hypnotica	Oraal midazolam, triazolam	Verhoogde plasmaconcentraties van oraal midazolam en triazolam. Daardoor verhoogt het risico op extreme sedatie en ademhalings-depressie door deze middelen. Zie rubriek 4.5 voor voorzorgen bij parenterale toediening van midazolam.
Verlaagde spiegels van lopinavir/ritonavir		
Kruidengeneesmiddelen	Sint-Janskruid	Kruidenpreparaten die Sint-Janskruid *(Hypericum perforatum)* bevatten, vanwege een risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderd klinisch effect van lopinavir en ritonavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met reeds bestaande afwijkingen

Verminderde leverfunctie:
De veiligheid en werkzaamheid van Kaletra zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Kaletra is gecontra-indiceerd in patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3). Patiënten met chronische hepatitis B of C en die worden behandeld met antiretrovirale therapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C, zie ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een eerder bestaande leverfunctiestoornis waaronder chronische hepatitis, hebben een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als de leveraandoening bij dergelijke patiënten erger blijkt te worden, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Verhoogde transaminasen met of zonder verhoogde bilirubinegehaltes zijn gerapporteerd bij met hiv-1 mono-geïnfecteerde patiënten en bij individuen behandeld voor post-exposure profylaxe reeds vanaf 7 dagen na de start van lopinavir/ritonavir in combinatie met andere antiretrovirale middelen. In sommige gevallen was de leverfunctiestoornis ernstig.

Gepaste laboratoriumtests dienen te worden uitgevoerd alvorens de therapie met lopinavir/ritonavir te starten en tijdens de behandeling dient nauwkeurige controle plaats te vinden.

Verminderde nierfunctie
Aangezien de renale klaring van lopinavir en ritonavir te verwaarlozen is, worden toegenomen plasmaconcentraties niet verwacht bij patiënten met verminderde nierfunctie. Omdat lopinavir en ritonavir in hoge mate aan eiwit gebonden zijn, is het onwaarschijnlijk dat ze significant worden verwijderd via hemodialyse of peritoneale dialyse.

Hemofilie
Er zijn meldingen geweest van verergerde bloeding, inclusief spontane huidhematomen en hemartrose bij patiënten met hemofilie type A en B die behandeld werden met proteaseremmers. Sommige patiënten kregen daarnaast factor VIII. In meer dan de helft van de gerapporteerde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers gecontinueerd of geherintroduceerd wanneer de behandeling was gestopt. Een causaal verband is gesuggereerd, alhoewel het werkingsmechanisme nog niet is opgehelderd. Patiënten met hemofilie dienen daarom op de hoogte te worden gesteld van de mogelijkheid op verergerde bloeding.

Pancreatitis
Er zijn gevallen van pancreatitis gerapporteerd bij patiënten die Kaletra kregen, inclusief diegenen die hypertriglyceridemie ontwikkelden. In de meeste gevallen hebben deze patiënten een voorgeschiedenis gehad van pancreatitis en/of gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen geassocieerd met pancreatitis. Opvallende triglyceridenverhoging is een risicofactor voor de ontwikkeling van pancreatitis. Patiënten met vergevorderde hiv lopen het risico op verhoogde triglyceriden en pancreatitis.

Pancreatitis dient te worden overwogen indien klinische symptomen (misselijkheid, overgeven, abdominale pijn) of afwijkingen in laboratoriumwaarden (zoals toegenomen serumlipase of amylasewaarden) worden waargenomen die pancreatitis doen vermoeden. Patiënten die deze tekenen of symptomen vertonen dienen te worden geëvalueerd en behandeling met Kaletra dient te worden onderbroken indien een diagnose van pancreatitis is gesteld (zie rubriek 4.8).

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jiroveci pneumonie*. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) zijn gerapporteerd bij het ontstaan van een immuunreconstitutie. De gerapporteerde latentietijd is echter meer variabel en de ziekten kunnen zich vele maanden na initiatie van de behandeling voordoen.

Osteonecrose
Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

PR-interval verlenging
Van lopinavir/ritonavir is bekend dat het bij sommige gezonde volwassen vrijwilligers een geringe asymptomatische verlenging van het PR-interval veroorzaakt. Bij patiënten die lopinavir/ritonavir kregen zijn zeldzame meldingen gemaakt van tweede- of derdegraads atrioventriculair blok bij patiënten met

onderliggende structurele hartproblemen en reeds bestaande geleidingssysteemafwijkingen en bij patiënten die geneesmiddelen kregen waarvan bekend is dat zij het PR-interval verlengen (zoals verapamil of atazanavir). Kaletra dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten (zie rubriek 5.1).

Gewicht en metabole parameters
Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Interacties met geneesmiddelen
Kaletra bevat lopinavir en ritonavir, die beide remmers zijn van de P450 isoform CYP3A. Het is waarschijnlijk dat Kaletra de plasmaconcentraties verhoogt van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A. Deze toenames in plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen hun therapeutisch effect en bijwerkingen doen versterken of verlengen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Sterke CYP3A4-remmers zoals proteaseremmers kunnen de blootstelling aan bedaquiline verhogen waardoor het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen mogelijk kan toenemen. Om die reden dient de combinatie van bedaquiline met lopinavir/ritonavir vermeden te worden. Als het voordeel echter opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met lopinavir/ritonavir met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-monitoring en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.5 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).

Co-administratie van delamanid met een sterke CYP3A-remmer (zoals lopinavir/ritonavir) kan de blootstelling aan de delamanid metaboliet, welke geassocieerd wordt met QTc-verlenging, verhogen. Als co-administratie van delamanid met lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt daarom zeer regelmatige ECG-monitoring aanbevolen gedurende de volledige behandelperiode met delamanid (zie rubriek 4.5 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).

Levensbedreigende en dodelijke geneesmiddelinteracties zijn gemeld bij patiënten die behandeld waren met colchicine en sterke CYP3A-remmers zoals ritonavir.
Gelijktijdige toediening met colchicine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

De combinatie van Kaletra met:
- tadalafil, geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5);
- riociguat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5);
- vorapaxar wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5);
- fusidinezuur bij osteoarticulaire infecties wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5);
- salmeterol wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5);
- rivaroxaban wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De combinatie van Kaletra met atorvastatine wordt niet aanbevolen. Als het gebruik van atorvastatine strikt noodzakelijk wordt geacht, dient de laagst mogelijke dosis atorvastatine te worden toegediend onder nauwkeurige veiligheidsbewaking. Voorzichtigheid is tevens geboden en verminderde doses dienen te worden overwogen indien Kaletra gelijktijdig wordt gebruikt met rosuvastatine. Indien behandeling met

een HMG-CoA reductaseremmer is aangewezen, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.5).

PDE5 remmers
Extra voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van sildenafil of tadalafil voor de behandeling van erectiestoornissen aan patiënten die Kaletra gebruiken. Van gelijktijdige toediening van Kaletra met deze geneesmiddelen wordt verwacht dat het hun concentraties aanzienlijk verhoogt en kan resulteren in geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, syncope, visusveranderingen en langdurige erectie (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van avanafil of vardenafil en lopinavir/ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van sildenafil wat wordt voorgeschreven voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en Kaletra is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer Kaletra en geneesmiddelen worden voorgeschreven waarvan bekend is dat ze verlenging van het QT-interval induceren zoals: chloorfeniramine, kinidine, erytromycine, claritromycine.
Kaletra kan inderdaad concentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen doen verhogen en dit kan resulteren in een toename van hun cardiale bijwerkingen. Cardiale bijwerkingen zijn gerapporteerd bij Kaletra in preklinische studies; daarom kunnen de potentiële cardiale effecten van Kaletra op dit moment niet worden uitgesloten (zie rubrieken 4.8 en 5.3).

Gelijktijdige toediening van Kaletra met rifampicine wordt niet aanbevolen. Rifampicine veroorzaakt in combinatie met Kaletra grote verlagingen in lopinavirconcentraties welke op hun beurt het therapeutische effect van lopinavir significant kunnen verlagen. Voldoende blootstelling aan lopinavir/ritonavir kan bereikt worden door een hogere dosis Kaletra te gebruiken, maar dit maakt de kans op lever- en gastrointestinale toxiciteit groter. Daarom moet deze gelijktijdige toediening vermeden worden, tenzij dit strikt noodzakelijk geacht wordt (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Kaletra en fluticason of andere glucocorticoïden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, zoals budesonide en triamcinolon, wordt niet aangeraden tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïd effecten, waaronder Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

Overige

Kaletra geneest hiv-infectie of aids niet. Mensen die Kaletra gebruiken kunnen nog steeds infecties ontwikkelen of andere met hiv of aids samenhangende ziekten.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kaletra bevat lopinavir en ritonavir, die beide in vitro remmers zijn van de P450-isovorm CYP3A. Gelijktijdige toediening van Kaletra en geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van het andere geneesmiddel, wat zijn therapeutisch effect en bijwerkingen kan versterken of verlengen. Kaletra remt CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 of CYP1A2 niet bij klinisch relevante concentraties (zie rubriek 4.3).

In vivo is gebleken dat Kaletra zijn eigen metabolisme induceert en de biotransformatie van een aantal geneesmiddelen, gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen (inclusief CYP2C9 en CYP2C19) en glucuronidering, verhoogt. Dit kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties en mogelijk vermindering van werkzaamheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn voornamelijk vanwege de te verwachten grootte van de interactie en de mogelijkheid voor ernstige bijwerkingen, zijn beschreven in rubriek 4.3.

Tenzij het anders wordt vermeld, zijn alle interactiestudies uitgevoerd met Kaletra capsules, die een lagere beschikbaarheid van ongeveer 20% van lopinavir geven dan de 200/50 mg tabletten.

Bekende en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale middelen en niet-antiretrovirale geneesmiddelen zijn weergegeven in de tabel hieronder. Deze lijst is niet bedoeld als allesomvattend of volledig. Raadpleeg de specifieke SPC.

Interactietabel

Interacties tussen Kaletra en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn weergegeven in onderstaande tabel (toename wordt weergegeven als "↑", afname als "↓", geen verandering als "↔", eenmaal daags als "QD", tweemaal daags "BID" en driemaal daags als "TID").

Tenzij anders aangegeven, zijn de studies hieronder beschreven uitgevoerd met de aanbevolen dosering van lopinavir/ritonavir (d.w.z. 400/100 mg tweemaal daags).

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	**Effecten op geneesmiddel-concentratie** **Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min}** **Mechanisme van interactie**	**Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Kaletra**
Antiretrovirale middelen		
Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI's)		
Stavudine, lamivudine	Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Abacavir, zidovudine	Abacavir, zidovudine: Concentraties kunnen afnemen vanwege toegenomen glucuronidering door lopinavir/ritonavir.	De klinische significantie van afgenomen abacavir- en zidovudineconcentraties is onbekend.
Tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF), 300 mg QD (gelijkwaardig aan 245 mg tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig. Hogere tenofovirconcentraties zouden bijwerkingen die geassocieerd worden met tenofovir, waaronder nieraandoeningen, kunnen verergeren.
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI's)		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 42 %	De dosering van de Kaletratabletten dient te worden verhoogd naar 500/125 mg tweemaal daags wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met efavirenz. Kaletra mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (In vergelijking met 400/100 mg BID alleen toegediend)	

Nevirapine, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 19 % C_{min}: ↓ 51 %	De dosering van de Kaletratabletten dient te worden verhoogd naar 500/125 mg tweemaal daags wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met nevirapine. Kaletra mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met nevirapine.
Etravirine (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	Etravirine: AUC: ↓ 35 % C_{max}: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 30 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 % C_{min}: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg BID)	Rilpivirine: AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ (remming van CYP3A enzymen)	Gelijktijdig gebruik van Kaletra met rilpivirine veroorzaakt een toename in de plasmaconcentraties van rilpivirine, maar het is niet nodig de dosis aan te passen.
HIV CCR5-antagonist		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C_{max}: ↑ 97% Vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	De dosering van maraviroc dient te worden verlaagd naar 150 mg tweemaal daags wanneer deze gelijktijdig wordt toegediend met Kaletra 400/100 mg tweemaal daags.
Integraseremmer		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.

Gelijktijdige toediening met andere hiv-proteaseremmers (PI's) Volgens de huidige behandelingsrichtlijnen wordt combinatietherapie met proteaseremmers over het algemeen niet aanbevolen.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) of Fosamprenavir (1400 mg BID) (lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavirconcentraties nemen significant af.	Gelijktijdige toediening van een verhoogde dosis fosamprenavir (1400 mg BID) met Kaletra (533/133 mg BID) aan patiënten die voorbehandeld zijn met proteaseremmers, resulteerde in een hogere incidentie gastrointestinale bijwerkingen en verhogingen van de triglyceriden met het combinatieregime zonder verhoging van virologische effectiviteit, vergeleken met de standaarddosering fosamprenavir/ritonavir. Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen. Kaletra mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-voudig C_{max}: ↓ (in vergelijking met indinavir 800 mg TID alleen) Lopinavir: ↔ (in vergelijking met historische vergelijking)	Geschikte doseringen voor deze combinatie, met betrekking tot effectiviteit en veiligheid, zijn nog niet vastgesteld.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %	Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.
Maagzuurremmende middelen		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Ranitidine (150 mg enkele dosis)	Ranitidine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Alpha$_1$-adrenoceptor antagonist:		
Alfuzosine	Alfuzosine: Naar verwachting zullen concentraties van alfuzosine toenemen vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat de alfuzosine-gerelateerde toxiciteit, waaronder hypotensie, kan toenemen.

Analgetica		
Fentanyl	Fentanyl: Verhoogd risico op bijwerkingen (ademhalingsdepressie, sedatie) door verhoogde plasmaconcentraties, vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	Nauwlettende controle op bijwerkingen (met name ademhalingsdepressie maar ook sedatie) wordt aanbevolen wanneer fentanyl gelijktijdig wordt toegediend met Kaletra.
Anti-angineus		
Ranolazine	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van ranolazine toeneemt.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Anti-aritmica		
Amiodaron, dronedarone	Amiodaron, dronedarone: Concentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A4 door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra met amiodaron of dronedarone is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat het risico op aritmieën of andere ernstige bijwerkingen verhoogd kan zijn.
Digoxine	Digoxine: Plasmaconcentraties kunnen toenemen vanwege P-glycoproteïneremming door lopinavir/ritonavir. De toegenomen digoxinespiegel kan na verloop van tijd dalen, doordat P-gp-inductie zich ontwikkelt.	Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische digoxineconcentraties, indien beschikbaar, wordt aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening van Kaletra en digoxine. Extra voorzichtigheid dient te worden toegepast bij het voorschrijven van Kaletra bij patiënten die digoxine gebruiken, omdat het acute remmende effect van ritonavir op P-gp naar verwachting de digoxinespiegels significant doet toenemen. Starten van digoxine bij patiënten die reeds Kaletra gebruiken leidt naar verwachting tot een beperktere toename van digoxineconcentraties.
Bepridil, systemisch lidocaïne en kinidine	Bepridil, systemisch lidocaïne, kinidine: Concentraties kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lopinavir/ritonavir.	Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische geneesmiddelconcentratie wordt aanbevolen, indien beschikbaar.

Antibiotica		
Claritromycine	Claritromycine: Matige toenames in de AUC van claritromycine worden verwacht vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Bij patiënten met verminderde nierfunctie (CrCL <30 ml/min) dient doseringsverlaging van claritromycine te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van claritromycine met Kaletra aan patiënten met verminderde lever- of nierfunctie.
Cytostatica en kinaseremmers		
Abemaciclib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door ritonavir.	Gelijktijdige toediening van abemaciclib en Kaletra moet vermeden worden. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van abemaciclib voor aanbevolen dosisaanpassing. Controleer nauwlettend op abemaciclib-gerelateerde bijwerkingen.
Apalutamide	Apalutamide is een matige tot sterke CYP3A4-inductor en dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan lopinavir/ritonavir. Serumconcentraties van apalutamide kunnen verhoogd zijn vanwege de CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Een afname van de blootstelling aan Kaletra kan resulteren in een mogelijk verlies van virologische respons. Bovendien kan gelijktijdige toediening van apalutamide en Kaletra leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals insulten vanwege hogere apalutamidespiegels. Gelijktijdig gebruik van Kaletra en apalutamide wordt niet aanbevolen.
Afatinib (ritonavir 200 mg tweemaal daags)	Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑ De mate van de toename is afhankelijk van het innamemoment van ritonavir. Vanwege BCRP (breast cancer resistance protein/ABCG2) en acute P-gp-remming door lopinavir/ritonavir.	Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van afatinib met Kaletra. Raadpleeg voor dosisaanpassingen de SmPC van afatinib. Controleer nauwlettend op afatinib-gerelateerde bijwerkingen.

Ceritinib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A en P-gp-remming door lopinavir/ritonavir.	Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van ceritinib met Kaletra. Raadpleeg voor dosisaanpassingen de SmPC van ceritinib. Controleer nauwlettend op ceritinib-gerelateerde bijwerkingen.
De meeste tyrosinekinaseremmers zoals dasatinib en nilotinib,vincristine, vinblastine	De meeste tyrosinekinaseremmers zoals dasatinib en nilotinib maar ook vincristine en vinblastine: Verhoogd risico op bijwerkingen door verhoogde serumconcentraties, vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	Nauwlettende controle op de verdraagbaarheid van deze cytostatica.

Encorafenib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege de CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van encorafenib en Kaletra kan de blootstelling aan encorafenib verhogen, wat het risico op toxiciteit kan verhogen inclusief het risico op ernstige bijwerkingen, zoals verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige toediening van encorafenib en Kaletra dient vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en Kaletra moet worden gebruikt, dient de patiënt voor de veiligheid nauwlettend te worden gecontroleerd.
Fostamatinib	Verhoogde blootstelling aan fostamatinib metaboliet R406.	Gelijktijdige toediening van fostamatinib en Kaletra kan de blootstelling aan de fostamatinib metaboliet R406 verhogen, wat leidt tot dosisgerelateerde bijwerkingen zoals hepatotoxiciteit, neutropenie, hypertensie of diarree. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van fostamatinib voor aanbevelingen voor dosisverlaging als dergelijke voorvallen optreden.
Ibrutinib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van ibrutinib en Kaletra kan de blootstelling aan ibrutinib verhogen waardoor het risico op toxiciteit kan toenemen, inclusief het risico op tumorlysissyndroom. Gelijktijdige toediening van ibrutinib en Kaletra dient vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en Kaletra moet gebruikt worden, dient de dosis ibrutinib te worden verlaagd tot 140 mg en de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op toxiciteit.
Neratinib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door ritonavir.	Gelijktijdig gebruik van Kaletra met neratinib is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke ernstige en/of levensbedreigende reacties waaronder hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.3).

Venetoclax	Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir. Dit resulteert in een verhoogd risico op tumorlysissyndroom bij het starten van de behandeling en de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.3 en de SmPC van venetoclax). Voor patiënten die de dosisopbouwfase hebben afgerond en een stabiele dagelijkse venetoclax dosering krijgen, dient de venetoclax dosering met minimaal 75% te worden verlaagd wanneer ook sterke CYP3A-remmers worden gebruikt (zie doseringsinstructies in de SmPC van venetoclax). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op symptomen gerelateerd aan venetoclax-toxiciteit.
Anticoagulantia		
Warfarine	Warfarine: Concentraties kunnen worden beïnvloed bij gelijktijdige toediening met lopinavir/ritonavir door CYP2C9-inductie.	Het wordt aanbevolen de INR (international normalised ratio) te controleren.
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg tweemaal daags)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153 % C_{max}: ↑ 55 % Vanwege remming van CYP3A en P-gp door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en Kaletra kan de blootstelling aan rivaroxaban verhogen wat het risico op bloeding kan verhogen. Het gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met Kaletra (zie rubriek 4.4).
Dabigatran etexilaat Edoxaban	Dabigatran etexilaat, Edoxaban: Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van P-gp-remming door lopinavir/ritonavir.	Klinische monitoring en/of dosisverlaging van de directe orale anticoagulantia (DOAC) moet worden overwogen wanneer een DOAC getransporteerd door P-gp maar niet gemetaboliseerd door CYP3A4, waaronder dabigatran etexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met Kaletra.
Vorapaxar	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van vorapaxar met Kaletra wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de SmPC van vorapaxar).

Anticonvulsiva		
Fenytoïne	Fenytoïne: De steady-stateconcentraties namen matig af vanwege CYP2C9- en CYP2C19-inductie door lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Concentraties nemen af vanwege CYP3A-inductie door fenytoïne.	Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het gelijktijdig toedienen van fenytoïne met Kaletra. Fenytoïnespiegels moeten gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik met Kaletra. Bij gelijktijdige toediening met fenytoïne, kan een verhoging van de Kaletradosering worden overwogen. Dosisaanpassing is niet geëvalueerd in de klinische praktijk. Kaletra mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met fenytoïne.
Carbamazepine en fenobarbital	Carbamazepine: Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Concentraties kunnen afnemen vanwege CYP3A-inductie door carbamazepine en fenobarbital.	Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening van carbamazepine of fenobarbital met Kaletra. Carbamazepine- en fenobarbitalspiegels moeten gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik met Kaletra. Bij gelijktijdige toediening met carbamazepine of fenobarbital, kan een verhoging van de Kaletradosering worden overwogen. Dosisaanpassing is niet geëvalueerd in de klinische praktijk. Kaletra mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met carbamazepine en fenobarbital.

Lamotrigine en valproaat	Lamotrigine: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 % Door inductie van lamotrigineglucuronidatie Valproaat: ↓	Wanneer Kaletra en valproïnezuur of valproaat gelijktijdig worden gegeven, moet de patiënt nauwlettend gecontroleerd worden op een verminderd VPA-effect. <u>Bij patiënten die op het moment dat ze starten of stoppen met Kaletra de onderhoudsdosering van lamotrigine nemen:</u> het kan nodig zijn de dosis lamotrigine te verhogen wanneer Kaletra wordt toegevoegd, of te verlagen wanneer met Kaletra wordt gestopt; daarom moet het plasmalamotrigine gecontroleerd worden, voornamelijk voor en gedurende 2 weken na het starten of stoppen met Kaletra om te zien of een dosisaanpassing van lamotrigine nodig is. <u>Bij patiënten die momenteel Kaletra nemen en starten met lamotrigine:</u> aanpassing van de aanbevolen dosisverhoging van lamotrigine zou niet nodig moeten zijn.
Antidepressiva en Anxiolytica		
Trazodon enkele dosis (ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-voudig De bijwerkingen misselijkheid, duizeligheid, hypotensie en syncope werden waargenomen na gelijktijdige toediening van trazodon en ritonavir.	Het is onbekend of de combinatie van Kaletra een vergelijkbare toename van de blootstelling aan trazodon veroorzaakt. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegepast en een lagere dosering van trazodon dient te worden overwogen.
Antischimmelmiddelen		
Ketoconazol en itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Hoge doses van ketoconazol en itraconazol (> 200 mg/dag) worden niet aanbevolen.
Voriconazol	Voriconazol: Concentraties kunnen afnemen.	Gelijktijdige toediening van voriconazol en ritonavir in lage dosering (100 mg BID) zoals Kaletra bevat dient te worden vermeden, tenzij een afweging van de voordelen tegen de risico's voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.

Anti-jichtmiddelen		
Colchicine enkelvoudige dosis (Ritonavir 200 mg tweemaal daags)	Colchicine: AUC: ↑ 3-voudig C_{max}: ↑ 1,8-voudig vanwege remming van P-gp en/of CYP3A4 door ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en colchicine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis vanwege een mogelijke verhoging van colchicine-gerelateerde ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals neuromusculaire toxiciteit (waaronder rabdomyolyse) (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie wordt aanbevolen om de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken wanneer de behandeling met Kaletra noodzakelijk wordt geacht. Zie de voorschrijfinformatie van colchicine.
Antahistaminica		
Astemizol Terfenadine	Serumconcentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en astemazol en terfenadine is gecontra-indiceerd, omdat het risico op ernstige aritmieën door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3).
Anti-infectiva		
Fusidinezuur	Fusidinezuur: Concentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra met fusidinezuur is gecontra-indiceerd bij dermatologische indicaties vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan fusidinezuur, in het bijzonder rabdomyolyse (zie rubriek 4.3). Indien gebruikt voor osteoarticulaire infecties waarbij gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, wordt sterk aanbevolen nauwkeurig klinisch te monitoren op spier-bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Antimycobacteriële middelen		
Bedaquiline (enkelvoudige dosis) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, meervoudige doses)	Bedaquiline: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔ Een duidelijker effect op de bedaquiline plasmawaarden kan worden waargenomen bij lange gelijktijdig toediening met lopinavir/ritonavir. CYP3A4 remming is waarschijnlijk te wijten aan lopinavir/ritonavir.	Vanwege het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen, dient de combinatie van bedaquiline met Kaletra vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met Kaletra met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-monitoring en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (delamanid actieve metaboliet): AUC: ↑ 30% Een meer uitgesproken effect op DM-6705 blootstelling kan worden waargenomen tijdens langdurige co-administratie met lopinavir/ritonavir.	Als co-administratie van delamanid met Kaletra noodzakelijk wordt geacht, dan wordt vanwege het risico op QTc-verlenging welke door DM-6705 kan optreden, zeer regelmatige ECG monitoring gedurende de volledige behandelperiode aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de delamanid Samenvatting van de Productkenmerken).
Rifabutine, 150 mg QD	Rifabutine (moederstof en actieve metaboliet 25-O-desacetyl): AUC: ↑ 5,7-voudig C_{max}: ↑ 3,5-voudig	Bij gelijktijdige toediening met Kaletra is de aanbevolen dosis rifabutine 150 mg drie keer per week op vaste dagen (bijvoorbeeld maandag-woensdag-vrijdag). Extra controle op bijwerkingen geassocieerd met rifabutine, waaronder neutropenie en uveïtis, wordt aanbevolen vanwege een verwachte verhoogde blootstelling aan rifabutine. Verdere dosisverlaging van rifabutine naar 150 mg twee keer per week op vaste dagen wordt aanbevolen voor patiënten die de dosis van 150 mg drie keer per week niet verdragen. Men moet in het achterhoofd houden dat de dosis van 150 mg twee keer per week mogelijk niet de optimale blootstelling aan rifabutine zou kunnen leveren, wat kan leiden tot het risico van rifamycine-resistentie en een falende behandeling. Er is geen

		dosisaanpassing van Kaletra nodig.
Rifampicine	Lopinavir: Grote afnames in lopinavir-concentraties kunnen worden waargenomen vanwege CYP3A-inductie door rifampicine.	Gelijktijdige toediening van Kaletra met rifampicine wordt niet aanbevolen, omdat de afname in de lopinavirconcentratie op zijn beurt het therapeutisch effect van lopinavir significant kan verminderen. Een dosisaanpassing van Kaletra naar 400 mg/400 mg (d.w.z. Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) tweemaal daags zorgt voor compensatie van het CYP3A4-inducerende effect van rifampicine. Een dergelijke dosisaanpassing kan echter zorgen voor ALAT/ASAT-verhogingen en toename van gastrointestinale aandoeningen. Daarom dient deze gelijktijdige toediening vermeden te worden, tenzij dit strikt noodzakelijk geacht wordt. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, moet de verhoogde dosering van Kaletra van 400 mg/400 mg tweemaal daags met rifampicine toegediend worden onder scherpe controle van veiligheid en therapeutische concentratie van de geneesmiddelen. De dosering Kaletra dient pas opgetitreerd te worden nadat rifampicine geïnitieerd is (zie rubriek 4.4).
Antipsychotica		
Lurasidon	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van lurasidon toeneemt.	Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Pimozide	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van pimozide toeneemt.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en pimozide is gecontra-indiceerd, omdat het risico van ernstige hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3).
Quetiapine	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van quetiapine toeneemt.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het quetiapine-gerelateerde toxiciteit kan verhogen.
Benzodiazepines		

Midazolam	Oraal midazolam: AUC: ↑ 13-voudig Parenteraal midazolam: AUC: ↑ 4-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Kaletra dient niet gelijktijdig met midazolam oraal te worden toegediend (zie rubriek 4.3), terwijl voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van Kaletra met parenteraal midazolam. Als Kaletra gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dit op een Intensive Care afdeling (IC) te gebeuren of in een vergelijkbare opstelling met de verzekering van nauwgezette klinische controle en geschikte medische behandeling in het geval van ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie. Met name als meer dan een enkelvoudige dosis midazolam wordt toegediend, dient dosisaanpassing van midazolam in overweging te worden genomen.
Beta$_2$-adrenoceptor agonist (langwerkend)		
Salmeterol	Salmeterol: Verwacht wordt dat concentraties toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir	De combinatie kan resulteren in een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol, waaronder QT-verlenging, hartkloppingen en sinus-tachycardie. Daarom wordt gelijktijdige toediening van Kaletra met salmeterol niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Calciumkanaalblokkers		
Felodipine, nifedipine en nicardipine	Felodipine, nifedipine, nicardipine: Concentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Klinische controle van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met Kaletra.
Corticosteroïden		
Dexamethason	Lopinavir: Concentraties kunnen afnemen vanwege CYP3A-inductie door dexamethason.	Klinische controle van antivirale werkzaamheid wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met Kaletra worden toegediend.
Geïnhaleerde, injecteerbare of intranasale fluticasonpropionaat, budesonide, triamcinolon	Fluticasonpropionaat, 50 µg intranasaal 4 keer per dag: Plasmaconcentraties ↑ Cortisolniveaus ↓ 86 %	Wanneer fluticasonpropionaat geïnhaleerd wordt, kunnen versterkte effecten verwacht worden. Bij patiënten die ritonavir gebruikten en geïnhaleerd of intranasaal fluticasonpropionaat toegediend kregen, zijn

		systemische corticosteroïdeffecten waaronder Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier gemeld; dit kan ook optreden na gebruik van andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden via P450 3A, zoals bijv. budesonide en triamcinolon. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van Kaletra met deze glucocorticoïden niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïd-effecten (zie rubriek 4.4). Een reductie van de dosis van het glucocorticoïd met nauwgezette controle van lokale en systemische effecten, of de overstap naar een glucocorticoïd welke niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 (bijv. beclomethason) dient in overweging genomen te worden. Daarnaast kan het noodzakelijk zijn om de dosering over een langere periode geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met glucocorticoïden gestaakt wordt.
Fosfodiësterase(PDE5)-remmers		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-voudig Wegens CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Het gebruik van avanafil met Kaletra is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-voudig Vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie: Gelijktijdige toediening van Kaletra met sildenafil is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra met tadalafil wordt niet aanbevolen. Voor erectiele disfunctie: extra voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van sildenafil of tadalafil aan patiënten die Kaletra gebruiken en er dient in toegenomen mate op bijwerkingen te worden gelet waaronder hypotensie, syncope, visusveranderingen en langdurige erectie (zie rubriek 4.4). Bij gelijktijdige toediening met Kaletra mogen de sildenafildoses niet hoger zijn dan 25 mg per 48 uur en mogen de tadalafildoses niet hoger zijn dan 10 mg per 72 uur.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Het gebruik van vardenafil met Kaletra is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Ergot-alkaloïden		
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en ergot-alkaloïden is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot acute ergot-toxiciteit, inclusief vaatspasme en ischemie (zie rubriek 4.3).
Motiliteitsbevorderende middelen		
Cisapride	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en cisapride is gecontra-indiceerd, omdat het risico op ernstige aritmieën door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3).

HCV direct werkende antivirale middelen		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-voudig C_{max}: ↑ 1,87-voudig C_{24}: ↑ 3,58-voudig Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-voudig C_{max}: ↑ 6,31-voudig C_{24}: ↑ 20,70-voudig (combinaties van werkingsmechanismen waaronder CYP3A-remmers) Lopinavir: ↔	Gelijktijdige toediening van Kaletra en elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege P-gp-,BCRP- en OATP1B-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir en Kaletra wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op ALAT-verhogingen geassocieerd met verhoogde blootstelling aan glecaprevir.
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-voudig C_{max}: ↑ 2,04-voudig C_{trough}: ↑ 2,36-voudig (remming CYP3A /efflux transporteurs) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD was toegediend met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir. Het effect op direct werkende antivirale middelen (DAA's) en lopinavir was vergelijkbaar met de waarneming toen lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID werd toegediend (zie rubriek 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-voudig C_{max}: ↑ 4,76-voudig C_{trough}: ↑ 12,33-voudig (remming CYP3A/efflux transporteurs) Lopinavir: ↔	

Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Serumconcentraties van sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir kunnen toenemen vanwege P-gp-, BCRP- en OATP1B1/3-remming door lopinavir/ritonavir. Alleen de toename in blootstelling aan voxilaprevir wordt echter klinisch relevant geacht.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir wordt niet aanbevolen.
HCV-proteaseremmers		
Simeprevir 200 mg eenmaal daags (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-voudig C_{max}: ↑ 4,7-voudig C_{min}: ↑ 14,4-voudig	Gelijktijdige toediening van Kaletra en simeprevir wordt niet aanbevolen.
Kruidenpreparaten		
Sint Janskruid *(Hypericum perforatum)*	Lopinavir: Concentraties kunnen afnemen vanwege CYP3A-inductie door het kruidenpreparaat sint-Janskruid.	Kruidenpreparaten met sint-Janskruid dienen niet met lopinavir en ritonavir te worden gecombineerd. Als een patiënt al sint-Janskruid gebruikt, staak het gebruik van sint-Janskruid en controleer zo mogelijk de virusconcentratie. Bij beëindiging van de behandeling met sint-Janskruid kunnen de lopinavir- en ritonavirspiegels stijgen. Mogelijk moet de dosis Kaletra worden aangepast. Het inducerende effect van sint-Janskruid kan tot ten minste 2 weken na beëindiging van de behandeling aanhouden (zie rubriek 4.3). Daarom kan 2 weken na beëindiging van de behandeling met sint-Janskruid veilig worden gestart met Kaletra.
Immunosuppressiva		
Ciclosporine, sirolimus (rapamycine) en tacrolimus	Ciclosporine, sirolimus (rapamycine), tacrolimus: Concentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Het wordt aanbevolen de therapeutische concentratie vaker te controleren, totdat de plasmaconcentraties van deze producten zijn gestabiliseerd.

Lipidenverlagende middelen		
Lovastatine en simvastatine	Lovastatine, simvastatine: Aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Aangezien toegenomen concentraties van HMG-CoA reductaseremmers myopathie, inclusief rabdomyolyse, kunnen veroorzaken, is de combinatie van deze geneesmiddelen met Kaletra gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Lipide-modificerende middelen		
Lomitapide	CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling aan lomitapide, waarbij sterke remmers de blootstelling ongeveer 27 maal verhogen. Vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentraties van lomitapide toenemen.	Gelijktijdig gebruik van Kaletra met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie Samenvatting van de Productkenmerken van lomitapide) (zie rubriek 4.3)
Atorvastatine	Atorvastatine: AUC: ↑ 5,9-voudig C_{max}: ↑ 4,7-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	De combinatie van Kaletra met atorvastatine wordt niet aanbevolen. Als het gebruik van atorvastatine strikt noodzakelijk wordt geacht, dient de laagst mogelijke dosis atorvastatine te worden toegediend onder nauwkeurige veiligheidsbewaking (zie rubriek 4.4).
Rosuvastatine, 20 mg QD	Rosuvastatine: AUC: ↑ 2-voudig C_{max}: ↑ 5-voudig Hoewel rosuvastatine matig gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, is er een toename van de plasmaconcentraties waargenomen. Het mechanisme van deze interactie kan voortkomen uit een remming van de transporteiwitten.	Voorzichtigheid moet worden betracht en verminderde doseringen moeten worden overwogen wanneer Kaletra gelijktijdig wordt gebruikt met rosuvastatine (zie rubriek 4.4).
Fluvastatine of pravastatine	Fluvastatine, pravastatine: Geen klinisch relevante interactie verwacht. Pravastatine wordt niet gemetaboliseerd door CYP450. Fluvastatine wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP2C9.	Indien behandeling met een HMG-CoA reductaseremmer is geïndiceerd, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen.
Opioïden		
Buprenorfine, 16 mg QD	Buprenorfine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Methadon	Methadon: ↓	Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van methadon te controleren.

Orale anticonceptiemiddelen		
Ethinyloestradiol	Ethinyloestradiol: ↓	In geval van gelijktijdige toediening van Kaletra met anticonceptiva die ethinyloestradiol bevatten (in welke anticonceptieve formulering dan ook, bijv. oraal of pleister), dienen alternatieve methoden van anticonceptie te worden toegepast.
Hulpmiddelen om te stoppen met roken		
Bupropion	Bupropion en zijn actieve metaboliet, hydroxybupropion: AUC en C_{max} ↓ ~50 % Dit effect kan worden veroorzaakt door inductie van het bupropionmetabolisme.	Wanneer de toediening van Kaletra met bupropion onvermijdelijk wordt geacht, dient deze toediening onder nauwkeurige klinische regelmatige controle van de bupropioneffectiviteit plaats te vinden, zonder de aanbevolen dosis te overschrijden, ondanks de waargenomen inductie.
Schildklierhormoon vervangende behandeling		
Levothyroxine	Postmarketing zijn er gevallen gemeld die wijzen op een mogelijke interactie tussen ritonavir-bevattende producten en levothyroxine.	Schildklierstimulerend hormoon (TSH) moet bij patiënten die behandeld worden met levothyroxine in ieder geval de eerste maand na het starten en/of stoppen van de lopinavir/ritonavir behandeling worden gecontroleerd.
Vasodilatatoren		
Bosentan	Lopinavir-ritonavir: Lopinavir/ritonavir plasmaconcentraties kunnen verlaagd worden vanwege CYP3A4-inductie door bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5-voudig C_{max}: ↑ 6-voudig In het begin, bosentan C_{min}: ↑ ongeveer 48-voudig vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van Kaletra en bosentan. Als Kaletra gelijktijdig met bosentan wordt toegediend, dient de effectiviteit van de hiv-behandeling gemonitord te worden en patiënten moeten goed geobserveerd worden op bosentan-toxiciteit, in het bijzonder gedurende de eerste week van de gelijktijdige toediening.
Riociguat	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A en P-gp-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van riociguat met Kaletra wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de SmPC van riociguat).
Overige geneesmiddelen		
Gebaseerd op bekende metabole profielen worden er geen klinisch significante interacties verwacht tussen Kaletra en dapson, trimethoprim/sulfamethoxazol, azitromycine of fluconazol.		

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Wanneer wordt besloten om antiretrovirale middelen voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen te gebruiken en daardoor tevens het risico van verticale transmissie van hiv naar het kind te verminderen, moeten in de regel dierstudies maar ook klinische ervaring bij zwangere vrouwen in acht genomen worden om de veiligheid voor de foetus te karakteriseren.

Lopinavir/ritonavir is geëvalueerd bij meer dan 3000 zwangere vrouwen, van wie er meer dan 1000 in het eerste trimester van de zwangerschap waren.

Postmarketingsurveillance middels de Antiretroviral Pregnancy Registry, ingesteld sinds januari 1989, toont geen verhoogd risico op geboorteafwijkingen met Kaletra bij meer dan 1000 vrouwen die blootgesteld zijn tijdens het eerste trimester. De prevalentie van geboorteafwijkingen na blootstelling aan lopinavir, ongeacht in welk trimester, is vergelijkbaar met de prevalentie van geboorteafwijkingen waargenomen in de algemene populatie. Er werd geen patroon van geboorteafwijkingen met een gemeenschappelijke etiologie gezien. In proefdierstudies werd reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Op basis van deze data is het risico op misvormingen voor mensen onwaarschijnlijk. Lopinavir kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Studies met ratten lieten zien dat lopinavir wordt uitgescheiden in de melk. Het is onbekend of dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in moedermelk. Het wordt vrouwen met hiv in het algemeen aanbevolen om hun kinderen geen borstvoeding te geven om de transmissie van hiv te vermijden.

Vruchtbaarheid

Dierstudies toonden geen effecten aan op de vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van lopinavir/ritonavir op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat misselijkheid is gemeld tijdens behandeling met Kaletra (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Kaletra is onderzocht in meer dan 2600 patiënten in fase II-IV klinische studies waarvan er meer dan 700 een dosis kregen van 800/200 mg (6 capsules of 4 tabletten) eenmaal daags. In sommige studies werd Kaletra, behalve met nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's), ook gebruikt in combinatie met efavirenz of nevirapine.

De meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met Kaletra tijdens klinische studies waren diarree, misselijkheid, braken, hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie. Het risico op diarree kan groter zijn met eenmaal daagse dosering van Kaletra. Diarree, misselijkheid en braken kunnen voorkomen aan het begin van de behandeling terwijl hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie later voor kunnen komen. Bij 7 % van de proefpersonen in fase II-IV studies leidden bijwerkingen tijdens de behandeling tot het vroegtijdig beëindigen van de studie.

Het is belangrijk op te merken dat gevallen van pancreatitis gerapporteerd zijn bij patiënten die Kaletra kregen, inclusief diegenen die hypertriglyceridemie ontwikkelden. Verder zijn er tijdens behandeling met Kaletra zeldzame gevallen van PR-intervalverlenging gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen uit klinische studies en postmarketingervaring bij volwassen en pediatrische patiënten:

De volgende meldingen zijn geïdentificeerd als bijwerkingen. De frequentiecategorie omvat alle gerapporteerde meldingen van matige tot ernstige intensiteit, onafhankelijk van de individuele causaliteitsbeoordeling. De bijwerkingen zijn per orgaansysteem vermeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen bij volwassen patiënten in klinische studies en postmarketing		
Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	zeer vaak vaak	Bovenste luchtweginfectie Onderste luchtweginfectie, huidinfecties waaronder cellulitis, folliculitis en furunkel
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	vaak	Anemie, leukopenie, neutropenie, lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	vaak soms	Overgevoeligheid waaronder urticaria en angio-oedeem Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
Endocriene aandoeningen	soms	Hypogonadisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak soms	Bloedglucose-aandoeningen waaronder diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, gewichtsverlies, afgenomen eetlust Gewichtstoename, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	vaak soms	Angst, Abnormale dromen, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	vaak soms	Hoofdpijn (waaronder migraine), neuropathie (waaronder perifere neuropathie), duizeligheid, slapeloosheid Cerebrovasculair accident, convulsie, verlies of verandering van smaak, tremor
Oogaandoeningen	soms	Verslechtering van het gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	soms	Tinnitus, vertigo

Hartaandoeningen	soms	Atherosclerose zoals myocardinfarct, atrioventriculair blok, tricuspidalisklepinsufficiëntie
Bloedvataandoeningen	vaak soms	Hypertensie Diepe veneuze trombose
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak vaak soms	Diarree, misselijkheid Pancreatitis[1], braken, gastro-oesofageale refluxziekte, gastro-enteritis en colitis, buikpijn (boven en onder), opgezette buik, dyspepsie, aambeien, flatulentie Gastro-intestinale bloedingen waaronder gastro-intestinale ulcer, duodenitis, gastritis en rectale bloeding, stomatitis en orale ulcers, fecale incontinentie, obstipatie, droge mond
Lever- en galaandoeningen	vaak soms	Hepatitis waaronder ASAT-, ALAT- en GGT-toename Geelzucht, hepatische steatose, hepatomegalie, cholangitis, hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak soms zelden	Uitslag waaronder maculo-papulaire uitslag, dermatitis/uitslag waaronder eczeem en seborroïsche dermatitis, nachtzweten, pruritus Alopecia, capillaritis, vasculitis Stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	vaak soms	Myalgie, pijn aan het skeletspierstelsel waaronder artralgie en rugpijn, spieraandoeningen zoals zwakte en spasmen Rabdomyolyse, osteonecrose
Nier- en urinewegaandoeningen	soms niet bekend	Verminderde creatinineklaring, nefritis, hematurie Nefrolithiase
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaak	Erectiestoornis, menstruatiestoornissen - amenorroe, menorragie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	Vermoeidheid waaronder asthenie

[1]Zie rubriek 4.4: pancreatitis en lipideverhogingen

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cushingsyndroom is gerapporteerd bij patiënten die ritonavir en geïnhaleerd of intranasaal toegediende fluticasonpropionaat kregen; dit zou ook voor kunnen komen bij andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden via de P450 3A route, bijvoorbeeld budesonide (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Toegenomen creatine fosfokinase (CPK), myalgie, myositis en zelden rabdomyolyse zijn gerapporteerd bij proteaseremmers, voornamelijk in combinatie met nucleoside reverse transcriptaseremmers.

Metabole parameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) zijn ook gerapporteerd. De gerapporteerde latentietijd is echter meer variabel en de ziekten kunnen zich vele maanden na initiatie van de behandeling voordoen (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

d. Pediatrische patiënten

Bij kinderen van 2 jaar en ouder is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van volwassenen (zie tabel in rubriek b).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Tot op heden is er beperkte ervaring met acute overdosering met Kaletra bij de mens.

De klinisch negatieve tekenen waargenomen bij honden omvatten salivatie, emesis en diarree/abnormale ontlasting. De tekenen van toxiciteit waargenomen bij muizen, ratten of honden omvatten verlaagde activiteit, ataxia, emaciatie, dehydratie en tremor.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met Kaletra. Behandeling van overdosering met Kaletra moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen waaronder het controleren van de vitale tekenen en observatie van de klinische status van de patiënt. Eliminatie van ongeabsorbeerde werkzame bestanddelen wordt bereikt, wanneer geïndiceerd, door middel van emesis of maagspoeling. Toediening van geactiveerde koolstof kan ook gebruikt worden als hulp bij de verwijdering van ongeabsorbeerde werkzame bestanddelen. Aangezien Kaletra in hoge mate is gebonden aan eiwit is het niet aannemelijk dat dialyse bij kan dragen tot aanzienlijke verwijdering van de werkzame bestanddelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antiviraal middel voor systemisch gebruik, antiviraal middel voor behandeling van hiv-infecties, combinaties, ATC-code: J05AR10

Werkingsmechanisme
Lopinavir levert de antivirale activiteit van Kaletra. Lopinavir is een remmer van de hiv-1- en hiv-2-proteases. Remming van hiv-protease voorkomt de afsplitsing van het gag-pol polyproteïne resulterend in de productie van een immatuur, niet-infectieus virus.

Effecten op het elektrocardiogram
Het QTcF-interval is bestudeerd in een gerandomiseerd, placebo en actief (moxifloxacine 400 mg eenmaal daags) gecontroleerd crossover onderzoek bij 39 gezonde volwassenen, met 10 metingen over 12 uur op dag 3. De maximale gemiddelde (en hoogste waarde van het 95 % betrouwbaarheidsinterval) verschillen in QTcF t.o.v. placebo waren 3,6 (6,3) en 13,1 (15,8) voor respectievelijk 400/100 mg tweemaal daags en supratherapeutisch 800/200 mg tweemaal daags lopinavir/ritonavir. De geïnduceerde QRS-interval verlenging van 6 ms tot 9,5 ms met hoge doses lopinavir/ritonavir (800/200 mg tweemaal daags) draagt bij aan de QT-verlenging. De twee regimes resulteerden in blootstellingen op dag 3 welke ongeveer 1,5 en 3 keer hoger waren dan die waargenomen bij aanbevolen eenmaaldaagse of tweemaaldaagse lopinavir/ritonavir doses in de steady state. Geen van de proefpersonen ondervond een verhoging in QTcF van ≥ 60 ms vergeleken met de uitgangswaarde of een QTcF-interval dat de drempelwaarde van mogelijke klinische relevantie van 500 ms overschreed.

Een kleine verlenging van het PR-interval werd ook gezien bij proefpersonen die lopinavir/ritonavir kregen in hetzelfde onderzoek op dag 3. De gemiddelde veranderingen van het PR-interval vergeleken met de uitgangswaarde varieerden van 11,6 ms tot 24,4 ms in de 12 uur na de dosis. Het maximale PR-interval was 286 ms en tweede- of derdegraads hartblok werd niet waargenomen (zie rubriek 4.4).

Antivirale activiteit *in vitro*
De antivirale activiteit in vitro van lopinavir tegen laboratorium- en klinische hiv-stammen werd geëvalueerd in respectievelijk acuut geïnfecteerde lymfoblastische cellijnen en perifere bloedlymfocyten. In de afwezigheid van humaan serum was de gemiddelde IC_{50} van lopinavir tegen vijf verschillende hiv-1 laboratoriumstammen 19 nM. In de afwezigheid en aanwezigheid van 50 % humaan serum was de gemiddelde IC_{50} van lopinavir tegen hiv-1_{IIIB} in MT4-cellen respectievelijk 17 nM en 102 nM. In de afwezigheid van humaan serum was de gemiddelde IC_{50} van lopinavir 6,5 nM tegen verschillende hiv-1 klinische isolaten.

Resistentie

In vitro selectie van resistentie
In vitro zijn hiv-1 isolaten geselecteerd met gereduceerde gevoeligheid voor lopinavir. Hiv-1 is *in vitro* gekweekt met lopinavir alleen en met lopinavir plus ritonavir bij concentratieratio's die de range van plasmaconcentratieratio's representeren, waargenomen gedurende Kaletra-therapie. Genotypische en fenotypische analyse van virussen geselecteerd in deze passages suggereren dat de aanwezigheid van ritonavir bij deze concentratieratio's de selectie van lopinavir-resistente virussen niet meetbaar beïnvloedt.
Over het algemeen geeft de *in vitro* karakterisatie van fenotypische kruisresistentie tussen lopinavir en andere proteaseremmers aan dat verminderde gevoeligheid voor lopinavir nauw samenhing met verminderde gevoeligheid voor ritonavir en indinavir, maar dat het niet nauw samenhing met verminderde gevoeligheid met amprenavir, saquinavir en nelfinavir.

Analyse van resistentie in ARV-naïeve patiënten
In klinische onderzoeken met een beperkt aantal geanalyseerde isolaten is er bij naïeve patiënten zonder significante proteaseremmerresistentie in de uitgangssituatie geen selectie van resistentie tegen lopinavir waargenomen. Raadpleeg de gedetailleerde beschrijving van het klinisch onderzoek voor meer informatie.

Analyse van resistentie bij PI-ervaren patiënten
De selectie van resistentie tegen lopinavir bij patiënten bij wie eerdere behandeling met proteaseremmers gefaald heeft werd gekarakteriseerd door de analyse van de longitudinale isolaten van 19 proteaseremmer-ervaren patiënten in twee fase II studies en één fase III studie bij wie ofwel de virologische onderdrukking onvolledig was, ofwel er rebound-virussen ontstonden na de initiële reactie op Kaletra en die oplopende in vitro resistentie lieten zien tussen de uitgangs- en rebound-waarden (gedefinieerd als het ontstaan van nieuwe mutaties of 2-voudige verandering in fenotypische gevoeligheid voor lopinavir). Oplopende resistentie kwam het meest voor bij patiënten van wie de isolaten in de uitgangssituatie verscheidene proteaseremmer-geassocieerde mutaties hadden, maar <40-voudig verminderde gevoeligheid voor lopinavir in de uitgangssituatie. Mutaties V82A, I54V en M46I verschenen het vaakst. Mutaties L33F, 150V en V32I in combinatie met I47V/A werden ook waargenomen. De 19 isolaten toonden een 4,3-voudige toename in IC_{50} in vergelijking met de isolaten in de uitgangssituatie (van 6,2- tot 43-voudig, in vergelijking met wild-type virus).

Genotypische correlaties van gereduceerde fenotypische gevoeligheid voor lopinavir in virussen geselecteerd door andere proteaseremmers. De antivirale activiteit van lopinavir werd *in vitro* bepaald tegen 112 klinische isolaten afgenomen bij patiënten waarbij therapie met één of meer proteaseremmers faalde. Binnen deze groep waren de volgende mutaties in hiv-protease geassocieerd met een gereduceerde in vitro gevoeligheid voor lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V en L90M. De gemiddelde EC_{50} van lopinavir tegen isolaten met 0-3, 4-5, 6-7 en 8-10 mutaties op bovenstaande aminozuurposities was respectievelijk 0,8, 2,7, 13,5 en 44,0 maal hoger dan de EC_{50} tegen wild-type hiv. De 16 virussen die een > 20-voudige verandering lieten zien in de gevoeligheid bevatten allemaal mutaties op de posities 10, 54, 63 plus 82 en/of 84. Bovendien bevatten ze een gemiddelde van 3 mutaties op aminozuurposities 20, 24, 46, 53, 71 en 90. Behalve de mutaties die hierboven beschreven zijn, zijn mutaties V32I en I47A waargenomen in rebound-isolaten met verminderde gevoeligheid voor lopinavir van proteaseremmer-ervaren patiënten die behandeld werden met Kaletra en mutaties I47A en L76V zijn waargenomen in rebound-isolaten met verminderde gevoeligheid voor lopinavir van patiënten die behandeld werden met Kaletra.

Conclusies met betrekking tot de relevantie van bepaalde mutaties of mutatiepatronen zijn onderhevig aan veranderingen op basis van aanvullende gegevens. Het wordt daarom aanbevolen om altijd de laatste interpretatiesystemen voor de analyse van resistentietestresultaten te raadplegen.

Antivirale activiteit van Kaletra in patiënten bij wie proteaseremmer-therapie faalde
De klinische relevantie van gereduceerde *in vitro* gevoeligheid voor lopinavir is onderzocht via de bepaling van de virologische respons op Kaletra-therapie, ten opzichte van viraal genotype en fenotype in de uitgangssituatie, bij 56 patiënten waarbij eerder therapie met meerdere proteaseremmers faalde. De EC_{50} van lopinavir tegen de 56 virale isolaten in de uitgangssituatie varieerde van 0,6 tot 96 maal hoger dan de EC_{50} tegen wild-type hiv. Na een 48-weekse behandeling met Kaletra, efavirenz en nucleoside reverse transcriptase inhibitors, werd plasma hiv RNA < 400 kopieën/ml geobserveerd bij 93 % (25/27), 73 % (11/15) en 25 % (2/8) van de patiënten met respectievelijk < 10-voudige, 10 tot 40-voudige en > 40-voudige gereduceerde gevoeligheid voor lopinavir in de uitgangssituatie. Bovendien werd een virologische respons waargenomen bij 91 % (21/23), 71 % (15/21) en 33 % (2/6) van de patiënten met 0-5, 6-7 en 8-10 mutaties van de bovenstaande mutaties in hiv-protease die geassocieerd zijn met gereduceerde in vitro gevoeligheid voor lopinavir. Aangezien deze patiënten niet eerder waren blootgesteld aan Kaletra of efavirenz, kan een deel van de respons worden toegeschreven een de antivirale activiteit van efavirenz, met name bij patiënten die een virus droegen dat zeer resistent was voor lopinavir. De studie bevatte geen controlegroep van patiënten die geen Kaletra ontvingen.

<u>Kruisresistentie</u>
Activiteit van andere proteaseremmers tegen isolaten die oplopende resistentie tegen lopinavir ontwikkelden na Kaletrabehandeling bij proteaseremmer-ervaren patiënten: De aanwezigheid van kruisresistentie tegen andere proteaseremmers werd geanalyseerd in 18 rebound-isolaten waarvan ontwikkeling van resistentie tegen lopinavir was aangetoond tijdens drie fase II en één fase III studies van

Kaletra bij proteaseremmer-ervaren patiënten. De mediane fold IC_{50} van lopinavir voor deze 18 isolaten in de uitgangssituatie en na rebound waren respectievelijk 6,9 en 63 in vergelijking met het wild type virus. In het algemeen behielden (indien kruisresistent in de uitgangswaarde) of ontwikkelden rebound-isolaten kruisresistentie tegen indinavir, saquinavir en atazanavir. Geringe afnames in amprenavir-activiteit werden bemerkt met een mediane toename in IC_{50} van 3,7- tot 8-voud in respectievelijk de uitgangssituatie- en rebound-isolaten. Isolaten behielden gevoeligheid voor tipranavir met een mediane toename in IC_{50} in uitgangswaarde- en rebound-isolaten van respectievelijk 1,9- en 1,8-voud, in vergelijking met wild type virus. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Aptivis voor meer informatie over het gebruik van tipranavir, waaronder genotypische voorspellers van de respons, bij de behandeling van lopinavir-resistente hiv-1 infectie.

Klinische resultaten
De effecten van Kaletra (in combinatie met andere antiretrovirale middelen) op biologische markers (plasma hiv RNA-spiegels en CD4+ T-celaantallen) zijn onderzocht in gecontroleerde studies met Kaletra met een duur van 48 tot 360 weken.

Gebruik bij volwassenen

Patiënten zonder eerdere antiretrovirale therapie

Studie M98-863 was een gerandomiseerde dubbelblinde studie met 653 patiënten die nog geen antiretrovirale behandeling hadden ondergaan, waarin Kaletra (400/100 mg tweemaal daags) werd vergeleken met nelfinavir (75 mg driemaal daags) plus stavudine en lamivudine. Het gemiddelde aantal CD4+ T-cellen in de uitgangssituatie was 259 cellen/mm^3 (range: 2 tot 949 cellen/mm^3) en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA was 4,9 log_{10} kopieën/ml (range: 2,6 tot 6,8 log_{10} kopieën/ml).

Tabel 1

Resultaten in week 48: studie M98-863		
	Kaletra (n=326)	**Nelfinavir (n=327)**
hiv RNA < 400 kopieën/ml*	75 %	63 %
hiv RNA < 50 kopieën/ml*†	67 %	52 %
Gemiddelde toename in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm^3)	207	195

* intent-to-treat-analyse, waarbij patiënten met ontbrekende waarden worden gezien als patiënten met virologisch falen
† p<0,001

Honderddertien met nelfinavir behandelde patiënten en 74 met lopinavir/ritonavir behandelde patiënten hadden een hiv RNA boven 400 kopieën/ml terwijl ze van week 24 tot en met week 96 behandeld werden. Hiervan konden isolaten van 96 met nelfinavir behandelde patiënten en van 51 met lopinavir/ritonavir behandelde patiënten worden geamplificeerd voor het uitvoeren van een resistentietest. Resistentie tegen nelfinavir, gedefinieerd als de aanwezigheid van de D30N of L90M mutatie in protease, werd waargenomen bij 41/96 (43 %) patiënten. Resistentie tegen lopinavir, gedefinieerd als de aanwezigheid van enige primaire of actieve puntmutatie in het protease (zie boven), werd waargenomen bij 0/51 (0 %) van de patiënten. Afwezigheid van resistentie tegen lopinavir werd bevestigd door fenotypische analyse.

Studie M05-730 was een gerandomiseerde, open-label, multicenter studie waarin een behandeling met eenmaal daags 800/200 mg Kaletra in combinatie met tenofovir DF en emtricitabine vergeleken werd met een behandeling met tweemaal daags 400/100 mg Kaletra in combinatie met tenofovir DF en emtricitabine bij 664 patiënten die naïef waren voor antiretrovirale behandeling. Gezien de farmacokinetische interactie tussen Kaletra en tenofovir (zie rubriek 4.5), zijn de resultaten van deze

studie wellicht niet strict te extrapoleren indien er andere “backbone” regimes worden gebruikt samen met Kaletra. Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1 ratio om hetzij eenmaal daags 800/200 mg Kaletra te ontvangen (n=333) hetzij tweemaal daags 400/100 mg Kaletra te ontvangen (n=331). Verdere stratificatie binnen iedere groep was 1:1 (tablet versus zachte capsule). De patiënten kregen of de tablet of de zachte capsuleformulering toegediend gedurende 8 weken, waarna alle patiënten de tabletformulering eenmaal daags of tweemaal daags kregen toegediend gedurende de rest van de studie. De patiënten kregen eenmaal daags 200 mg emtricitabine en eenmaal daags 300 mg tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF) (gelijkwaardig aan 245 mg tenofovir disoproxil) toegediend. In het protocol gedefinieerde non-inferioriteit van eenmaal daagse dosering in vergelijking met tweemaal daagse dosering werd aangetoond als in de ondergrens van het 95 % betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in het gedeelte van patiënten dat reageerde (eenmaal daags min tweemaal daags) de -12 % van week 48 werd uitgesloten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten die meededen was 39 jaar (range: 19 tot 71); 75 % was Kaukasisch en 78 % was man. De gemiddelde uitgangssituatie van het aantal CD4+ T-cellen was 216 cellen/mm^3 (range: 20 tot 775 cellen mm^3) en de gemiddelde uitgangssituatie voor plasma hiv-1 RNA was 5,0 log_{10} kopieën/ml (range: 1,7 tot 7,0 log_{10} kopieën/ml).

Tabel 2

Virologische respons van patiënten in de studie in week 48 en week 96						
	Week 48			**Week 96**		
	Eenmaal daags	**Tweemaal daags**	**Verschil [95 % BI]**	**Eenmaal daags**	**Tweemaal daags**	**Verschil [95 % BI]**
NC= falen	257/333 (77,2 %)	251/331 (75,8 %)	1,3 % [-5,1; 7,8]	216/333 (64,9 %)	229/331 (69,2 %)	-4,3 % [-11,5; 2,8]
Geobserveerde waarden	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]
Gemiddelde toename in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm^3)	186	198		238	254	

Tot en met week 96 waren genotypische resistentietestresultaten beschikbaar van 25 patiënten in de eenmaal daags groep en van 26 patiënten in de tweemaal daags groep die een incomplete virologische respons hadden. In de eenmaal daags groep toonde geen van de patiënten resistentie tegen lopinavir en in de tweemaal daags groep toonde 1 patiënt met een significante proteaseremmerresistentie in de uitgangssituatie additionele resistentie tegen lopinavir tijdens de studie.

Een aanhoudende virologische respons op Kaletra (in combinatie met nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers) is ook waargenomen in een kleine Fase II studie (M97-720) tijdens 360 weken behandeling. Honderd patiënten werden aanvankelijk behandeld met Kaletra in het onderzoek (waaronder 51 patiënten die 400/100 mg tweemaal daags kregen en 49 patiënten op ofwel 200/100 mg tweemaal daags ofwel 400/200 mg tweemaal daags). Alle patiënten werden tussen week 48 en week 72 omgezet op open-label Kaletra in de dosering 400/100 mg tweemaal daags. Negenendertig patiënten (39%) stopten voortijdig met de studie, waarvan 16 (16%) door bijwerkingen, waarvan er één geassocieerd was met overlijden. Eénenzestig patiënten maakten het onderzoek af (35 patiënten kregen de aanbevolen 400/100 mg tweemaal daags dosering gedurende het hele onderzoek).

Tabel 3

Resultaten in week 360: studie M97-720	
	Kaletra (n=100)
hiv RNA < 400 kopieën/ml	61 %
hiv RNA < 50 kopieën/ml	59 %
Gemiddelde toename in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm^3)	501

Tijdens de 360 weken van de behandeling werd de analyse van het genotype van de virusisolaten met succes uitgevoerd bij 19 van de 28 patiënten die een hiv RNA van meer dan 400 kopieën/ml hadden. Er zijn hierbij geen primaire of actieve puntmutaties in het protease (aminozuren op positie 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 en 90) of fenotypische resistentie tegen proteaseremmers aangetoond.

Patiënten met eerdere antiretrovirale therapie

M06-802 was een gerandomiseerd, "open-label"onderzoek, waarin (bij 599 patiënten met aantoonbare virale load tijdens hun huidige antivirale therapie) de veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit werden vergeleken van eenmaal daagse en tweemaal daagse dosering lopinavir/ritonavir tabletten. Patiënten waren voorheen nog niet behandeld met lopinavir/ritonavir. Ze werden gerandomiseerd in een 1:1 ratio alvorens aan hen ofwel lopinavir/ritonavir 800/200 mg eenmaal daags (n=300) of lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags (n=299) werd toegediend. Patiënten kregen minimaal twee nucleoside/nucleotide reverse transcriptase remmers, geselecteerd door de onderzoeker, toegediend. De geïncludeerde populatie was matig PI-ervaren en meer dan de helft van de patiënten had nooit een PI-behandeling gekregen en ongeveer 80 % van de patiënten had een virusstam met minder dan 3 PI-mutaties. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 41 jaar (variërend van 21 tot 73); 51 % was Kaukasisch en 66 % was mannelijk. Het gemiddelde aantal CD4+ T-cellen in de uitgangssituatie was 254 cellen/mm^3 (variërend van 4 tot 952 cellen/mm^3) en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA in de uitgangssituatie was 4,3 log_{10} kopieën/ml (variërend van 1,7 tot 6,6 log_{10} kopieën/ml). Ongeveer 85 % van de patiënten had een viral load van <100.000 kopieën/ml.

Tabel 4

Virologische Respons van Proefpersonen in Week 48 Onderzoek 802			
	Eenmaal daags	**Tweemaal daags**	**Verschil [95 % BI]**
NC= falen	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %, 11,1 %]
Geobserveerde waarden	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3%, 11,9%]
Gemiddelde toename in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm^3)	135	122	

Tot en met week 48 waren genotypische resistentietestresultaten beschikbaar van 75 patiënten in de eenmaal daags groep en van 75 patiënten in de tweemaal daags groep die een incomplete virologische respons hadden. In de eenmaal daags groep toonde 6/75 (8 %) van de patiënten en in de tweemaal daags groep toonde 12/77 (16 %) van de patiënten nieuwe primaire proteaseremmermutaties (codons 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90).

Gebruik bij kinderen

M98-940 was een "open-label" studie met de vloeibare vorm van Kaletra in 100 patiënten die nog geen (44 %) en wel ervaring (56 %) hebben met antiretrovirale therapie. Alle patiënten hadden nog geen ervaring met non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. De patiënten werden gerandomiseerd naar oftewel 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m^2 of 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m^2. De naïeve patiënten kregen ook nucleoside reverse transcriptase inhibitors. De ervaren patiënten kregen nevirapine plus tot twee nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Veiligheids-, werkzaamheids- en farmacokinetische profielen van de twee dosisregimes werden bij elke patiënt bepaald na 3 weken van therapie. Daarna vervolgden alle patiënten de therapie met de 300/75 mg per m^2 dosis. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 5 jaar (range 6 maanden tot 12 jaar) met 14 patiënten onder de 2 jaar en 6 patiënten onder de 1 jaar. Het gemiddelde aantal CD4+ T-cellen in de uitgangssituatie was 838 cellen/mm^3 en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA in de uitgangssituatie was 4,7 log_{10} kopieën/ml.

Tabel 5

Resultaten in week 48: study M98-940		
	Antiretroviraal naïef (n=44)	**Antiretroviraal ervaren (n=56)**
hiv RNA < 400 kopieën/ml	84 %	75 %
Gemiddelde toename in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm^3)	404	284

KONCERT/PENTA 18 is een prospectieve gerandomiseerde, open-label, multicenter studie. In deze studie is het farmacokinetisch profiel, de werkzaamheid en de veiligheid geëvalueerd van de tweemaaldaagse dosering versus de eenmaaldaagse dosering van lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletten gedoseerd op basis van gewicht als onderdeel van de antiretrovirale combinatietherapie (cART) van virologisch onderdrukte hiv-1-geïnfecteerde kinderen (n=173). Kinderen kwamen in aanmerking voor deelname als ze <18 jaar waren, ≥15 kg wogen, cART ontvingen met lopinavir/ritonavir, minimaal 24 weken lang <50 kopieën/ml hiv-1 ribonucleïnezuur (RNA) hadden en tabletten konden doorslikken. Op week 48 was de werkzaamheid en veiligheid van de tweemaaldaagse dosering (n=87) van lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletten in de pediatrische populatie consistent met de bevindingen over de werkzaamheid en veiligheid uit eerdere studies bij volwassenen en kinderen die tweemaal daags lopinavir/ritonavir gebruikten. Het percentage patiënten met een bevestigde ‘viral rebound’ van >50 kopieën/ml gedurende 48 weken follow-up was hoger bij de pediatrische patiënten die eenmaal daags lopinavir/ritonavir ontvingen (12%) dan in de patiëntengroep die de tweemaaldaagse dosering ontving (8%, p=0,19). Dit kwam met name door een lagere therapietrouw in de eenmaaldaagse groep patiënten. De werkzaamheidsgegevens zijn in het voordeel van het tweemaaldaagse regime. Dit wordt versterkt door een significant verschil in de farmacokinetische parameters die gunstiger is voor het tweemaaldaagse regime (zie rubriek 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van lopinavir bij gecombineerde toediening met ritonavir zijn geëvalueerd bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij met hiv-geïnfecteerde patiënten. Er werden geen substantiële verschillen gezien tussen de twee groepen. Lopinavir wordt vrijwel geheel gemetaboliseerd door CYP3A. Ritonavir remt het metabolisme van lopinavir en verhoogt hierdoor de plasmaconcentraties van lopinavir. De studies als geheel lieten zien dat toediening van Kaletra 400/100 mg tweemaal daags gemiddelde "steady-state"-plasmaconcentraties van lopinavir geeft die 15-20 maal hoger zijn dan die van ritonavir bij met hiv-geïnfecteerde patiënten. De plasmaspiegels van ritonavir zijn lager dan 7 % van die verkregen na de ritonavirdosis van 600 mg tweemaal daags. De *in vitro* antivirale EC_{50} van lopinavir is

ongeveer 10 maal lager dan die van ritonavir. De antivirale activiteit van Kaletra wordt daarom veroorzaakt door lopinavir.

Absorptie
Meerdere doseringen met 400/100 mg Kaletra tweemaal daags gedurende 2 weken en zonder maaltijdrestrictie gaven een gemiddelde ± SD lopinavir piek-plasmaconcentratie (C_{max}) van 12,3 ± 5,4 µg/ml, optredend ongeveer 4 uur na toediening. De gemiddelde "steady-state"-dalconcentratie voorafgaand aan de ochtenddosis was 8,1 ±5,7 µg/ml. De AUC van lopinavir was gedurende een 12 uur durend doseerinterval gemiddeld 113,2 ±60,5 µg·u/ml. De absolute biologische beschikbaarheid van lopinavir samen met ritonavir is niet vastgesteld in mensen.

Effecten van voedsel op orale absorptie
Toediening van een enkelvoudige 400/100 mg dosis van Kaletra tabletten met een maaltijd (hoog vetgehalte, 872 kcal, waarvan 56 % vet) in vergelijking tot toediening op een lege maag werd gaf geen significante wijzigingen in de C_{max} en de AUC_{inf}. Daarom kan Kaletra zowel met als zonder voedsel ingenomen worden. In vergelijking tot Kaletra zachte capsules is van Kaletra tabletten minder farmacokinetische variabiliteit aangetoond onder alle voedingscondities.

Distributie
In "steady-state" is lopinavir voor ongeveer 98-99% gebonden aan serumeiwitten. Lopinavir bindt zowel aan het alpha-1-acid glycoprotein (AAG) als aan albumine, waarbij het echter een hogere affiniteit heeft voor AAG. In "steady-state" blijft de eiwitbinding van lopinavir constant over het bereik van de waargenomen concentraties na 400/100 mg Kaletra tweemaal daags en is overeenkomstig bij gezonde en hiv-positieve patiënten.

Biotransformatie
In vitro experimenten met menselijke levermicrosomen duiden erop dat lopinavir hoofdzakelijk oxidatief metabolisme ondergaat. Lopinavir wordt uitgebreid gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem van de lever, bijna uitsluitend door isozym CYP3A. Ritonavir is een potente CYP3A-remmer die het metabolisme van lopinavir remt en daarom de plasmaconcentraties van lopinavir verhoogt. Een ^{14}C-lopinavir-studie bij mensen liet zien dat 89% van de radioactiviteit in het plasma na een enkele 400/100 mg Kaletra dosis werd veroorzaakt door het oorspronkelijke actieve bestanddeel. Ten minste 13 oxidatieve metabolieten van lopinavir zijn geïdentificeerd voor de mens. Het 4-oxo- en 4-hydroxymetaboliet epimere paar zijn de hoofdmetabolieten met antivirale activiteit, maar vormen slechts een minieme hoeveelheid van de totale radioactiviteit in het plasma. Gebleken is dat ritonavir metabole enzymen induceert, resulterend in de inductie van zijn eigen metabolisme en zeer waarschijnlijk de inductie van het lopinavir metabolisme. Dalconcentraties van lopinavir worden lager met de tijd gedurende veelvoudige dosering en stabiliseren na ongeveer 10 dagen tot 2 weken.

Eliminatie
Na een 400/100 mg ^{14}C-lopinavir/ritonavir dosis kan ongeveer
10,4 ± 2,3 % en 82,6 ± 2,5 % van de toegediende dosis ^{14}C-lopinavir in respectievelijk urine en feces worden teruggevonden. In urine en feces bestond respectievelijk ongeveer 2,2 % en 19,8 % van de toegediende dosis uit onveranderd lopinavir. Na veelvoudige dosering wordt minder dan 3 % van de dosis lopinavir onveranderd uitgescheiden in de urine. De effectieve (piek tot dal) halfwaardetijd van lopinavir over een doseerinterval van 12 uur is gemiddeld 5-6 uur en de ogenschijnlijke orale klaring (CL/F) van lopinavir is 6 tot 7 l/u.

Eenmaal daagse dosering: de farmacokinetiek van eenmaal daags Kaletra is geëvalueerd bij hiv-geïnfecteerde patiënten die naïef waren voor antiretrovirale behandeling. Kaletra 800/200 mg werd toegediend in combinatie met 200 mg emtricitabine en 300 mg tenofovir DF als onderdeel van een eenmaal daags regime. Meerdere doseringen van 800/200 mg Kaletra eenmaal daags gedurende 2 weken zonder maaltijdrestricties (n=16) produceerde een gemiddelde ± SD piekplasmaconcentratie (C_{max}) voor lopinavir van 14,8 ± 3,5 µg/ml, welke ongeveer 6 uur na toediening optrad. De gemiddelde steady-state

diepte concentratie voor de ochtenddosering was 5,5 ± 5,4 µg/ml. De AUC van lopinavir gedurende een 24 uurs doseringsinterval was gemiddeld 206,5 ± 89,7 µg·h/ml.

In vergelijking met het tweemaal daagse regime, wordt het eenmaal daagse regime geassocieerd met een reductie in de C_{min}/C_{diepte} waardes van ongeveer 50 %.

Speciale populaties

Kinderen
Er zijn weinig farmacokinetische gegevens over kinderen jonger dan 2 jaar. De farmacokinetiek van Kaletra drank 300/75 mg/m^2 tweemaal daags en 230/57,5 mg/m^2 tweemaal daags is bestudeerd bij in totaal 53 kinderen, variërend in leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar. De lopinavir gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} in "steady-state" waren respectievelijk 72,6 ± 31,1 µg•u/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml en 3,4 ± 2,1 µg/ml na Kaletra drank 230/57,5 mg/m^2 tweemaal daags zonder nevirapine (n=12) en waren respectievelijk 85,8 ±36,9 µg•u/ml, 10,0 ±3,3 en 3,6 ± 3,5 µg/ml na 300/75 mg/m^2 tweemaal daags met nevirapine (n=12). De therapie met 230/57,5 mg/m^2 tweemaal daags zonder nevirapine en de therapie met 300/75 mg/m^2 tweemaal daag met nevirapine gaf plasmaconcentraties van lopinavir die gelijk zijn aan die verkregen bij volwassen patiënten die het 400/100 mg tweemaal daags regime zonder nevirapine kregen.

Geslacht, ras en leeftijd
De farmacokinetiek van Kaletra is niet bestudeerd bij ouderen. Er zijn geen leeftijds- of geslachtsgebonden farmacokinetische verschillen waargenomen bij volwassen patiënten. Farmacokinetische verschillen als gevolg van ras zijn niet geïdentificeerd.

Zwangerschap en postpartum:

In een open-label farmacokinetische studie hebben 12 hiv-geïnfecteerde zwangere vrouwen die minder dan 20 weken zwanger waren en met antiretrovirale combinatietherapie behandeld werden, initieel tweemaal daags lopinavir/ritonavir 400/100 mg (twee tabletten van 200/50 mg) gekregen tot een zwangerschapsduur van maximaal 30 weken was bereikt. Bij 30 weken zwangerschap werd de dosering verhoogd tot tweemaal daags 500/125 mg (twee tabletten van 200/50 mg plus één tablet van 100/25 mg) totdat de patiënten 2 weken postpartum waren. Plasmaconcentraties van ritonavir werden gemeten in vier perioden van 12 uur gedurende het tweede trimester (week 20-24 van de zwangerschap), het derde trimester voor de dosisverhoging (week 30 van de zwangerschap), het derde trimester na de dosisverhoging (week 32 van de zwangerschap) en op 8 weken postpartum. De dosisverhoging resulteerde niet in een significante verhoging van de plasmaconcentratie van ritonavir.

In een andere open-label farmacokinetische studie kregen 19 hiv-geïnfecteerde zwangere vrouwen tweemaal daags lopinavir/ritonavir 400/100 mg tijdens hun zwangerschap als onderdeel van de antiretrovirale combinatietherapie gestart voor de conceptie. Voor een farmacokinetische analyse van de plasmaconcentraties van totaal en ongebonden lopinavir werd een reeks bloedmonsters verzameld predosis en op intervallen in de loop van 12 uur in trimester 2 en trimester 3, bij de geboorte en 4-6 weken postpartum (bij vrouwen die de behandeling na de bevalling hadden voortgezet).

De farmacokinetische gegevens van hiv-1-geïnfecteerde zwangere vrouwen die tweemaal daags lopinavir/ritonavir 400/100 mg tabletten kregen, zijn weergegeven in Tabel 6 (zie rubriek 4.2).

Tabel 6

Gemiddelde (CV%) steady-state farmacokinetische parameters van lopinavir in hiv-geïnfecteerde zwangere vrouwen			
Farmacokinetische parameter	**2de Trimester n = 17***	**3de Trimester n = 23**	**Postpartum n = 17****
AUC_{0-12} µg•uur/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)
$C_{predosis}$ µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 voor C_{max} ** n = 16 voor $C_{predosis}$			

Renale insufficiëntie
De farmacokinetiek van Kaletra is niet bestudeerd bij patiënten met renale insufficiëntie; maar aangezien de renale klaring van lopinavir verwaarloosbaar is, wordt een verlaging van de totale lichaamsklaring niet verwacht bij patiënten met renale insufficiëntie.

Leverinsufficiëntie
De "steady-state" farmacokinetische parameters van lopinavir in hiv-geïnfecteerde patiënten met mild tot matig verminderde leverfunctie zijn vergeleken met die van hiv-geïnfecteerde patiënten met normale leverfunctie in een meervoudige dosis studie met lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags. Een beperkte toename in de totale concentraties lopinavir van ongeveer 30 % is waargenomen, welke niet verwacht wordt klinisch relevant te zijn (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitstudies met herhaalde doses in knaagdieren en honden identificeerden de belangrijkste doelorganen zoals lever, nier, schildklier, milt en circulerende rode bloedcellen. Veranderingen in de lever duidden op cellulaire zwelling met focale degeneratie. Hoewel de blootstelling die deze veranderingen aan het licht bracht vergelijkbaar of onder humane klinische blootstelling was, waren de doseringen in dieren meer dan 6 maal de aanbevolen klinische dosis. Milde renale tubulaire degeneratie bleef beperkt tot muizen die waren blootgesteld aan ten minste tweemaal de aanbevolen blootstelling bij de mens; bij ratten en honden was de nier onaangetast. Gereduceerd serumthyroxine leidde tot een verhoogd vrijkomen van TSH met als resultaat folliculaire celhypertrofie in de schildklieren van ratten. Deze veranderingen waren reversibel door verwijdering van het werkzame bestanddeel en waren afwezig bij muizen en honden. Coombs-negatieve anisocytose en poikilocytose werden waargenomen bij ratten, maar niet bij muizen of honden. Vergrootte milten met histiocytose werden gezien bij ratten maar niet bij andere diersoorten. Serumcholesterol was verhoogd in knaagdieren maar niet in honden, terwijl triglycerides alleen waren verhoogd in muizen.

Tijdens *in vitro* experimenten werd de doorstroom van gekloneerde humane kalium kanalen (HERG) met 30 % geremd door de hoogst geteste concentratie lopinavir/ritonavir, welke overeenkomt met een 7-voudige totale en een 15-voudige vrije piek plasmaconcentratie die verkregen wordt bij mensen behandeld met de maximaal aanbevolen therapeutische dosis. Vergelijkbare concentraties lopinavir/ritonavir vertoonden daarentegen geen vertraging in de repolarisatie van canine cardiale Purkinje vezels. Lagere concentraties lopinavir/ritonavir gaven geen significante blokkade van kalium (HERG) doorstroming. Studies naar weefseldistributie uitgevoerd in de rat suggereren geen significante cardiale retentie van het actieve bestanddeel, na 72 uur was de AUC in het hart ongeveer 50 % van de gemeten plasma AUC. Daarom is het te verwachten dat de cardiale lopinavir concentraties niet significant hoger zullen zijn dan de plasmaconcentraties.

Bij honden werden in het oog springende U-curves op het elektrocardiogram waargenomen samenhangend met een verlengd PR-interval en bradycardie. Het wordt aangenomen dat deze effecten worden veroorzaakt door elektrolyten verstoring.

De klinische relevantie van deze preklinische data is niet bekend, echter de potentiële cardiale bijwerkingen van dit geneesmiddel bij mensen kunnen niet worden uitgesloten (zie ook rubriek 4.4 en 4.8)

Bij ratten werden embryo-foetotoxiciteit (verlies van zwangerschap, verminderde foetale levensvatbaarheid, verminderd foetale lichaamsgewicht, toegenomen frequentie van skeletvariaties) en postnatale ontwikkelingstoxiciteit (verminderde overleving van pups) waargenomen bij doseringen die toxisch waren voor het moederdier. De systemische blootstelling aan lopinavir/ritonavir bij de doseringen die toxisch waren voor het moederdier en voor de ontwikkeling waren lager dan de bedoelde therapeutische blootstelling bij mensen.

De lange-termijn carcinogeniteitsstudies lopinavir/ritonavir bij muizen lieten een niet genotoxische, mitogene inductie van levertumoren zien, over het algemeen beschouwd als van weinig betekenis voor het menselijk risico. Carcinogeniteitsstudies bij ratten lieten geen tumorgene bevindingen zien. Lopinavir/ritonavir is niet mutageen of clastogeen gebleken in een reeks van in vitro en in vivo testen waaronder de “Ames bacterial reverse mutation assay”, de lymfoomtest bij de muis, de micronucleus test bij de muis en de chromosomale afwijkingstesten met humane lymfocyten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet-inhoud:
Copovidon
Sorbitanlauraat
Colloïdaal silica (anhydraat)
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling:
Hypromellose,
titaandioxide (E171),
Macrogol type 400 (Polyethyleenglycol 400)
Hydroxypropylcellulose
Talk
Colloïdaal silica (anhydraat)
Macrogol type 3350 (Polyethyleenglycol 3350)
Rood ijzeroxide E172
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Flessen: 4 jaar.
Blisterverpakkingen: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

High density polyethyleen (HDPE) flessen afgesloten met doppen van propyleen. Elke fles bevat 120 tabletten.
Er zijn twee verpakkingsgrootten verkrijgbaar:
– 1 fles met 120 tabletten
– multipack met 360 (3 flessen met 120) filmomhulde tabletten

Doordrukstripverpakkingen- polyvinylchloride (PVC) blisters met een achterkant van fluoropolymeerfolie.
Er zijn twee verpakkingsgrootten verkrijgbaar:
– doos met 120 filmomhulde tabletten.
– multipack met 120 (3 doosjes van 40) filmomhulde tabletten
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/172/004
EU/1/01/172/005
EU/1/01/172/007
EU/1/01/172/008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 maart 2001
Datum van laatste verlenging: 20 maart 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).