

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kaletra (80 mg + 20 mg) /ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml Kaletra drank bevat 80 mg lopinavir geformuleerd met 20 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere 1 ml bevat 356,3 mg alcohol (42,4% v/v), 168,6 mg stroop met hoog fructosegehalte, 152,7 mg propyleenglycol (15,3 % w/v) (zie rubriek 4.3), 10,2 mg polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie en 4,1 mg kalium acesulfaam (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

De oplossing is lichtgeel tot oranje van kleur

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 in de leeftijd van 14 dagen en ouder.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen en adolescenten

De aanbevolen dosering Kaletra is 5 ml drank (400/100 mg) tweemaal daags in te nemen met voedsel.

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 14 dagen en ouder

Omdat de meest accurate dosering, gebaseerd op het lichaamsoppervlak of lichaamsgewicht, berekend kan worden voor de drankformulering, wordt deze aanbevolen voor gebruik bij kinderen. Mocht het echter voor kinderen die minder dan 40 kg wegen of die een LO tussen 0,5 en 1,4 m² hebben en die tabletten kunnen slikken, nodig geacht worden over te stappen op een vaste orale dosering dan kunnen Kaletra 100 mg/25 mg tabletten gebruikt worden. De volwassen dosis van Kaletra tabletten

(400 mg/100 mg tweemaal daags) kan gebruikt worden bij kinderen van 40 kg of meer of met een LO groter dan 1,4 m². Kaletra tabletten worden oraal toegediend en moeten in hun geheel worden doorgeslikt en niet worden gekauwd, gebroken of verpulverd. Gelieve hierbij de Samenvatting van de Productkenmerken van Kaletra 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten te raadplegen.

Er moet rekening worden gehouden met de totale hoeveelheden alcohol en propyleenglycol van alle geneesmiddelen, Kaletra drank inbegrepen, die aan zuigelingen worden toegediend om toxiciteit van deze hulpstoffen te vermijden (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 14 dagen tot 6 maanden

Pediatrische doseerrichtlijnen 2 weken tot 6 maanden		
Gebaseerd op gewicht (mg/kg)	Gebaseerd op LO (mg/ m²)	Frequentie
16/4 mg/kg(komt overeen met 0,2 mg/kg)	300/75 mg/ m ² (komt overeen met 3,75 ml/m ²)	twee maal daags met voedsel

*Het lichaamsoppervlak kan worden berekend met de volgende vergelijking

$$LO (m^2) = \sqrt{(lengte (cm) \times gewicht (kg) / 3600)}$$

Het wordt aanbevolen om Kaletra niet in combinatie met efavirenz of nevirapine bij patiënten jonger dan 6 maanden toe te dienen.

Aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten ouder dan 6 maanden tot 18 jaar

Zonder gelijktijdig gebruik van efavirenz of nevirapine

De volgende tabellen bevatten doseerrichtlijnen voor Kaletra drank die gebaseerd zijn op lichaamsgewicht en lichaamsoppervlak.

Pediatrische doseerrichtlijnen gebaseerd op lichaamsgewicht* > 6 maanden tot 18 jaar		
Lichaamsgewicht (kg)	Tweemaal daagse drank dosis (dosering in mg/kg)	Volume drank tweemaal daags in te nemen met voedsel (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir per ml)**
7 tot < 15 kg 7 tot 10 kg > 10 tot < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
15 tot 40 kg 15 tot 20 kg > 20 tot 25 kg > 25 tot 30 kg > 30 tot 35 kg > 35 tot 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Zie aanbevolen dosering volwassenen	

*aanbevolen doseringen op basis van gewicht zijn gebaseerd op beperkte hoeveelheid data

** het volume (ml) van de drank vertegenwoordigt de gemiddelde dosis voor het gewichtsbereik

Pediatrische doseerrichtlijnen voor gebruik bij kinderen voor de dosis 230/57,5 mg/m² > 6 maanden tot < 18 jaar	
Lichaamsoppervlak* (m²)	Tweemaal daagse drank dosis (230/57,5 mg/m²)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

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

$$LO (m^2) = \sqrt{(lengte (cm) \times gewicht (kg) / 3600)}$$

Gelijktijdige behandeling: efavirenz of nevirapine

De dosering 230/57,5 mg/m² kan bij sommige kinderen onvoldoende zijn bij gelijktijdige toediening met nevirapine of efavirenz. Bij deze patiënten is een hogere dosis Kaletra nodig tot 300/75 mg/m². De aanbevolen dosis van 533/133 mg of 6,5 ml tweemaal daags mag niet worden overschreden.

Kinderen jonger dan 14 dagen oud en premature pasgeborenen

Kaletra drank mag niet aan pasgeborenen worden gegeven voordat een postmenstruele leeftijd (eerste dag van de laatste menstruatie van de moeder tot de geboorte plus de verstreken tijd na de geboorte) van 42 weken en een postnatale leeftijd van minstens 14 dagen is bereikt (zie rubriek 4.4).

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.

Wijze van toediening

Kaletra moet oraal en altijd samen met voedsel worden toegediend (zie rubriek 5.2). De dosis dient te worden toegediend met een gekalibreerde doseerspuit voor orale toediening van 2 ml of 5 ml die het beste overeenstemt met het voorgeschreven volume.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een 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 dient niet gelijktijdig te 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
<i>Verhoogde spiegels van gelijktijdig toegediend geneesmiddel</i>		
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 tumorlyssyndroom 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 leverfunctiestoornis (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/grazoprevir	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 (<i>Hypericum perforatum</i>) bevatten, vanwege een risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderd klinisch effect van lopinavir en ritonavir (zie rubriek 4.5).

De drank van Kaletra wordt gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 14 dagen, zwangere vrouwen, patiënten met lever of nierdisfunctie, patiënten die behandeld worden met disulfiram of metronidazol door mogelijke toxiciteitsrisico's van de hulpstof propyleenglycol (zie rubriek 4.4).

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 bilirubinegehalten 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 in 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 haemarthrose 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 triglyceride-verhoging 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 amylase waarden) 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).

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

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 jirovecii* 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 immuunrestitutie. 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 corticosteroiden, 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 rubriek 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 rubriek 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 glucocorticoiden 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

Patiënten die de drank gebruiken, met name degene die een nierinsufficiëntie hebben of een verlaagde capaciteit hebben propyleenglycol te metaboliseren (b.v. Aziatische afkomst), dienen gecontroleerd te worden op bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan propyleenglycol-toxiciteit (b.v. convulsies, stupor, tachycardie, hyperosmolariteit, melkzuuracidose, niertoxiciteit, hemolyse). (Zie rubriek 4.3).

Kaletra geneest hiv infectie of aids niet. Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen. Mensen die Kaletra gebruiken kunnen nog steeds infecties ontwikkelen of andere met hiv of aids samenhangende ziekten.

Naast propyleenglycol (zoals hierboven beschreven) bevat de drank van Kaletra ook alcohol (42 % v/v). Dit kan mogelijk schadelijk zijn voor patiënten die leverziekte, alcoholisme, epilepsie, hersenbeschadiging/-aandoening hebben en voor zwangere vrouwen en kinderen. Het zou de effecten van andere medicijnen kunnen veranderen of versterken. De drank bevat tot 0,8 g fructose per dosis, wanneer ingenomen wordt volgens de aanbevolen dosering. Dit zou niet geschikt kunnen zijn bij aangeboren fructose-intolerantie. De oplossing bevat tot 0,3 g glycerol per dosis. Alleen bij per ongeluk ingenomen hoge doses kan dit hoofdpijn en maagdarmlachten opleveren. Verder kunnen polyoxol 40 gehydrogeneerde ricinusolie en het in de Kaletra drank aanwezige kalium bij per ongeluk ingenomen hoge doses maagdarmlachten veroorzaken. Patiënten op een laag kalium dieet dienen hiervoor te worden gewaarschuwd.

Bijzonder risico op toxiciteit in verband met de hoeveelheid alcohol en propyleenglycol die in Kaletra drank zit

Zorgverleners dienen zich er bewust van te zijn dat Kaletra drank sterk geconcentreerd is en 42,4 % alcohol (v/v) en 15,3% propyleenglycol (w/v) bevat. Elke 1 ml Kaletra drank bevat 356,3 mg alcohol en 152,7 mg propyleenglycol.

Er dient speciale aandacht geschonken te worden aan de accurate berekening van de dosis Kaletra, de transcriptie van de medicatieopdracht, de afleveringsinformatie en de doseringsinstructie om het risico op

medicatiefouten en overdosering te minimaliseren. Dit is in het bijzonder belangrijk voor peuters en jonge kinderen.

Er dient rekening gehouden te worden met de totale hoeveelheid alcohol en propyleenglycol van alle medicatie die aan peuters wordt gegeven teneinde vergiftiging door deze bestanddelen te voorkomen. Peuters dienen nauwkeurig gemonitord te worden op toxiciteit gerelateerd aan Kaletra drank, waaronder: hyperosmolaliteit, met of zonder lactaatacidose, nierversgiftiging, depressie van het centraal zenuwstelsel (CNS) (waaronder stupor, coma en apneu), toevallen, hypotonie, hartaritmieën en veranderingen van het ECG en hemolyse. Postmarketing zijn, met name bij prematuren die Kaletra drank kregen, levensbedreigende gevallen gemeld van cardiale toxiciteit (inclusief volledig atrioventriculair (AV) blok, bradycardie en cardiomyopathie), lactaatacidose, acuut nierfalen, depressie van het centraal zenuwstelsel en ademhalingscomplicaties leidend tot overlijden (zie rubrieken 4.3 en 4.9).

Gebaseerd op de uitkomsten van een pediatrische studie (waargenomen blootstellingen waren ongeveer 35% AUC₁₂ en 75% lagere C_{min} dan bij volwassenen), zouden jonge kinderen van 14 dagen tot 3 maanden oud suboptimale blootstelling kunnen hebben met een mogelijk risico op onvoldoende virologische onderdrukking en optreden van resistentie (zie rubriek 5.2).

Omdat Kaletra drank alcohol bevat, wordt deze niet aangeraden bij gebruik met voedingssondes van polyurethaan vanwege mogelijke incompatibiliteit.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kaletra bevat lopinavir en ritonavir, die beide remmers zijn van de P450-isovorm CYP3A *in vitro*. 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. Bekende en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale middelen en niet-antiretrovirale geneesmiddelen zijn weergegeven in de tabel hieronder.

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		
<i>Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI's)</i>		
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.
Tenofovirdisoproxilfumaat (TDF), 300 mg QD (gelijkwaardig aan 245 mg tenofovirdisoproxil)	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.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI's)</i>		
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.
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.
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.
<i>HIV CCR5-antagonist</i>		
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.
<i>Integraseremmer</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
<i>Gelijktijdige toediening met andere hiv-proteaseremmers (PI's)</i> 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.
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.
<i>Maagzuurremmende middelen</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Ranitidine (150 mg enkele dosis)	Ranitidine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
<i>Alpha₁-adrenoceptor antagonist:</i>		
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.
<i>Analgetica</i>		
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.
<i>Anti-angineus</i>		
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).
<i>Anti-aritmica</i>		
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.
Bepriidil, systemisch lidocaïne en kinidine	Bepriidil, 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.
<i>Antibiotica</i>		
Clarithromycine	Clarithromycine: Matige toenames in de AUC van clarithromycine worden verwacht vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Bij patiënten met verminderde nierfunctie (CrCL <30 ml/min) dient doseringsverlaging van clarithromycine te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met Kaletra aan patiënten met verminderde lever- of nierfunctie.
<i>Cytostatica</i>		
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.
Afatinib (ritonavir 200 mg tweemaal daags)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ De mate van de toename is afhankelijk van het inname-moment 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.
Ibrutinib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn 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 tumorlyssyndroom. 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 tumorlyssyndroom 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.

<i>Anticoagulantia</i>		
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).
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).
<i>Anticonvulsiva</i>		
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.
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.

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.
<i>Antidepressiva en Anxiolytica</i>		
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.
<i>Antischimmelmiddelen</i>		
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.
<i>Anti-jichtmiddelen</i>		
Colchicine enkelvoudige dosis	Colchicine: AUC: ↑ 3-voudig	Gelijktijdige toediening van Kaletra en colchicine is gecontra-

(Ritonavir 200 mg tweemaal daags)	$C_{\max}$: ↑ 1,8-voudig vanwege remming van P-gp en/of CYP3A4 door ritonavir.	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.
<i>Antahistaminica</i>		
Astemizol Terfenadine	Serumconcentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en astemizol en terfenadine is gecontra-indiceerd, omdat het risico op ernstige aritmieën door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3).
<i>Anti-infectiva</i>		
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 spierbijwerkingen (zie rubriek 4.4).
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
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	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

	waarschijnlijk te wijten aan lopinavir/ritonavir.	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 met delamanid aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).
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).
<i>Antipsychotica</i>		
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 op 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.
<i>Benzodiazepines</i>		
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.
<i>Beta₂-adrenoceptor agonist (langwerkend)</i>		
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).
<i>Calciumkanaalblokkers</i>		
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.
<i>Corticosteroïden</i>		
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.
<i>Fosfodiësterase(PDE5)-remmers</i>		
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).
<i>Ergot-alkaloïden</i>		
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).
<i>Motiliteitsbevorderende middelen</i>		
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).
<i>HCV direct werkende antivirale middelen</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-voudig C_{max}: ↑ 1,87-voudig C₂₄: ↑ 3,58-voudig Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-voudig C_{max}: ↑ 6,31-voudig C₂₄: ↑ 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.
<i>HCV-proteaseremmers</i>		
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.

<i>Kruidenpreparaten</i>		
Sint Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	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 tenminste 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.
<i>Immunosuppressiva</i>		
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.
<i>Lipidenverlagende middelen</i>		
Lovastatine en simvastatine	Lovastatine, simvastatine: Aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Aangezien toegenomen concentraties van HMG-CoA reductaseremmers myopathie, inclusief rhabdomyolyse, kunnen veroorzaken, is de combinatie van deze geneesmiddelen met Kaletra gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Lipide-modificerende middelen</i>		
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.
<i>Opioiden</i>		
Buprenorfine, 16 mg QD	Buprenorfine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Methadon	Methadon: ↓	Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van methadon te controleren.
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol: ↓	In geval van gelijktijdige toediening van lopinavir/ritonavir met anticonceptiva die ethinylestradiol bevatten (in welke anticonceptieve formulering dan ook, bijv. oraal of pleister), dienen alternatieve methoden van anticonceptie te worden toegepast.

<i>Hulpmiddelen om te stoppen met roken</i>		
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 lopinavir/ritonavir 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.
<i>Schildklierhormoon vervangende behandeling</i>		
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.
<i>Vasodilatoren</i>		
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).
<i>Overige geneesmiddelen</i>		
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 geboortefwijkingen met Kaletra bij meer dan 1000 vrouwen die blootgesteld zijn tijdens het eerste trimester. De prevalentie van geboortefwijkingen na blootstelling aan lopinavir, ongeacht in welk trimester, is vergelijkbaar met de prevalentie van geboortefwijkingen waargenomen in de algemene populatie. Er werd geen patroon van geboortefwijkingen met een gemeenschappelijke etiologie gezien. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (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 hiv-geïnfecteerde moeders in het algemeen aanbevolen om onder geen beding hun kinderen 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 is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat misselijkheid is gemeld tijdens behandeling met Kaletra (zie rubriek 4.8).

De drank van Kaletra bevat ongeveer 42 % v/v alcohol.

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. 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 frequentie categorie 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen met frequentie “Niet bekend” werden geïdentificeerd tijdens postmarketing surveillance.

Bijwerkingen bij volwassen patiënten in klinische studies en postmarketing		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	zeer vaak	Bovenste luchtweginfectie
	vaak	Onderste luchtweginfectie, huidinfecties waaronder cellulitis, folliculitis en furunkel
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	vaak	Anemie, leukopenie, neutropenie, lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	vaak	Overgevoeligheid waaronder urticaria en angio-oedeem
	soms	Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom
Endocriene aandoeningen	soms	Hypogonadisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	Bloedglucose-aandoeningen waaronder diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, gewichtsverlies, afgenomen eetlust
	soms	Gewichtstoename, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	vaak	Angst
	soms	Abnormale dromen, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	Hoofdpijn (waaronder migraine), neuropathie (waaronder perifere neuropathie), duizeligheid, slapeloosheid
	soms	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	Hypertensie
	soms	Diepe veneuze trombose

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

¹Zie rubriek 4.4: pancreatitis en lipideverhogingen

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cushingsyndroom is gerapporteerd bij patiënten die ritonavir en geïnhaald 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. Pediatriche patiënten

Bij kinderen van 14 dagen 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.

Er zijn overdoseringen met Kaletra drank gerapporteerd (inclusief met fatale afloop). De volgende gebeurtenissen zijn gerapporteerd in verband met onbedoelde overdoseringen bij prematuren: volledig atrioventriculair blok, cardiomyopathie, lactatacidose en acuut nierfalen.

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 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.

In geval van overdosering met Kaletra drank kan dialyse echter zowel alcohol als propyleenglycol verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 (moxifloxacin 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 geïnfekteerde 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_{III}B 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 samenhangt met verminderde gevoeligheid voor ritonavir en indinavir, maar dat het niet nauw samenhangt 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 IC₅₀ 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ van lopinavir tegen de 56 virale isolaten in de uitgangssituatie varieerde van 0,6 tot 96 maal hoger dan de EC₅₀ 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 aan 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.

Kruisresistentie

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 (750 mg driemaal daags) plus stavudine en lamivudine. Het gemiddelde aantal CD4+ T-cellen in de uitgangssituatie was 259 cellen/mm³ (range: 2 tot 949 cellen mm³) en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA in de uitgangssituatie was 4,9 log₁₀ kopieën/ml (range: 2,6 tot 6,8 log₁₀ 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.

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 2

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

M97-765 is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie, waarbij Kaletra onderzocht wordt bij twee doseringsniveaus (400/100 mg en 400/200 mg beide tweemaal daags) plus nevirapine (200 mg tweemaal daags) en twee nucleoside reverse transcriptase inhibitors bij 70 patiënten die ervaring hebben met één proteaseremmer, maar nog niet met een non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Het gemiddelde aantal CD4+-cellen in de uitgangssituatie was 349 cellen/mm³ (range 72 tot 807 cellen/mm³) en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA in de uitgangssituatie was 4,0 log₁₀ kopieën/ml (range 2,9 tot 5,8 log₁₀ kopieën/ml).

Tabel 3

Resultaten in week 24: studie M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (n=36)
hiv RNA < 400 kopieën/ml (ITT)*	75 %
hiv RNA < 50 kopieën/ml (ITT)*	58 %
Gemiddelde toename in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm ³)	174

* intent-to-treat-analyse, waarbij patiënten met ontbrekende waarden worden gezien als patiënten met virologisch falen

M98-957 is een gerandomiseerde, “open-label” studie waarbij de behandeling met Kaletra onderzocht wordt bij twee doseringsniveaus (400/100 mg en 533/133 mg, beide tweemaal daags) plus efavirenz (600 mg eenmaal daags) en nucleoside reverse transcriptase inhibitors bij 57 patiënten, die ervaring hebben met verscheidene proteaseremmers, maar nog niet met een non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Tussen 24 en 48 weken werden patiënten die gerandomiseerd waren tot een dosis van 400/100 mg, op een dosis van 533/133 mg gezet. Het gemiddelde aantal CD4+-cellen in de uitgangssituatie was 220 cellen/mm³ (range 13 to 1030 cells/mm³).

Tabel 4

Resultaten in week 48: studie M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (n=57)
hiv RNA < 400 kopieën/ml*	65 %
Gemiddelde toename in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm ³)	94

* intent-to-treat-analyse, waarbij patiënten met ontbrekende waarden worden gezien als patiënten met virologisch falen

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 inhibitor. De patiënten werden gerandomiseerd naar oftewel 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² of 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². 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 m² 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/mm³ en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA in de uitgangssituatie was 4,7 log₁₀ kopieën/ml.

Tabel 5

Resultaten in week 48: studie 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

* intent-to-treat-analyse, waarbij patiënten met ontbrekende waarden worden beschouwd als patiënten met virologisch falen

Studie P1030 was een “open-label”, dosisbepalende studie, waarbij het farmacokinetische profiel, de verdraagbaarheid, veiligheid en werkzaamheid van Kaletra drank werden beoordeeld bij een dosis van 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m² tweemaal daags plus 2 NRTI's bij met hiv-1 geïnfecteerde zuigelingen ≥ 14 dagen en < 6 maanden oud. Bij opname was mediaan (bereik) hiv-1 RNA 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ kopieën/ml en mediaan (bereik) CD4+ T-celpercentage was 41 (16-59).

Tabel 6

Resultaten in week 24: studie P1030		
	Leeftijd: ≥ 14 dagen en < 6 weken (n=10)	Leeftijd: ≥ 6 weken en < 6 maanden (n=21)
hiv RNA < 400 kopieën/ml*	70%	48%
Gemiddelde verandering in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm ³)	- 1% (95% BI: -10-18) (n=6)	+ 4% (95% BI: -1-9) (n=19)

* Percentage van proefpersonen die hiv-1 < 400 kopieën/ml hadden en onder studiebehandeling bleven

Studie P1060 was een gerandomiseerde, gecontroleerde studie van nevirapine versus lopinavir/ritonavir-gebaseerde therapie bij proefpersonen van 2 tot 36 maanden oud geïnfecteerd met hiv-1 die wel (Cohort I) en niet (Cohort II) tijdens de zwangerschap waren blootgesteld aan nevirapine ter preventie van transmissie van moeder naar kind. Lopinavir/ritonavir werd tweemaal daags toegediend met 16/4 mg/kg bij proefpersonen van 2 maanden tot < 6 maanden, 12/3 mg/kg voor proefpersonen ≥ 6 maanden en < 15 kg, 10/2,5 mg/kg bij proefpersonen ≥ 6 maanden en ≥ 15 kg tot < 40 kg, of 400/100 mg voor proefpersonen ≥ 40 kg. Het op nevirapine gebaseerde regime was eenmaal daags 160-200 mg/m² gedurende 14 dagen, vervolgens 160-200 mg/m² om de 12 uur. Beide behandelingsarmen omvatten elke 12 uur zidovudine 180 mg/m² en elke 12 uur lamivudine 4 mg/kg. De gemiddelde follow-up was 48 weken in Cohort I en 72 weken in Cohort II. Bij de start was de gemiddelde leeftijd 0,7 jaar, het mediane percentage CD4+ T-cellen was 1147 cellen/mm³, het mediane CD4+ T-cellen was 19% en het gemiddelde hiv-1 RNA was > 750.000 kopieën/ml. Bij 13 proefpersonen met viraal falen in de groep met lopinavir/ritonavir bij wie resistentiegegevens beschikbaar waren, werd geen resistentie tegen lopinavir/ritonavir waargenomen.

Tabel 7

Resultaten in week 24: studie P1060				
	Cohort I		Cohort II	
	lopinavir/ritonavir (n=82)	nevirapine (n=82)	lopinavir/ritonavir (n=140)	nevirapine (n=147)
Virologisch falen*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

*Gedefinieerd als bevestigd plasma hiv-1 RNA niveau > 400 kopieën/ml bij 24 weken of virale rebound > 4000 kopieën/ml na week 24. Totaal percentage falen waarbij de behandelingsverschillen over leeftijdsgroepen zijn gecombineerd, gewogen door de nauwkeurigheid van de schatting in elke leeftijdsgroep
p=0,015 (Cohort I); p< 0,001 (Cohort II)

De CHER studie was een gerandomiseerde, "open-label" studie waarin 3 behandelingsstrategieën werden vergeleken (uitgestelde behandeling, vroege behandeling gedurende 40 weken of vroege behandeling gedurende 96 weken) bij kinderen met perinataal verworven hiv-1-infectie. Het regime was zidovudine met lamivudine en met 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m² tweemaal daags tot 6 maanden, dan tweemaal daags 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m². Er waren geen gerapporteerde gebeurtenissen gemeld van falen die toegeschreven konden worden aan therapiebeperkende toxiciteit.

Tabel 8

Hazardratio voor overlijden of falen van de eerstelijnstherapie ten opzichte van de ART uitgestelde behandeling: CHER Studie		
	40 weken arm (n=13)	96 weken arm (n=13)
Hazardratio voor overlijden of falen van de therapie*	0,319	0,332

* Falen is gedefinieerd als klinische, immunologische ziekteprogressie, virologisch falen of regime beperkende ART-toxiciteit
 $p=0,0005$ (40 weken arm); $p<0,0008$ (96 weken arm)

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 $\pm$ SD lopinavir piek-plasmaconcentratie (C_{max}) van $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$, optredend ongeveer 4 uur na toediening. De gemiddelde “steady-state”-dalconcentratie voorafgaand aan de ochtenddosering was $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. De AUC van lopinavir was gedurende een 12 uur durend doseerinterval gemiddeld $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g u/ml}$. De absolute biobeschikbaarheid van lopinavir samen met ritonavir is niet vastgesteld in mensen.

Effecten van voedsel op orale absorptie

Het is aangetoond dat Kaletra zachte capsules en oplossing bioequivalent zijn onder niet-vastende omstandigheden (matig vette maaltijd). Toediening van een enkele 400/100 mg dosis van Kaletra zachte capsules met een matig vette maaltijd (500-682 kcal, waarvan 22,7 - 25,1 % vet) leidde tot een gemiddelde stijging van 48 % en 23 % ten opzichte van vasten in respectievelijk de AUC en C_{max} van lopinavir. Voor Kaletra-drink zijn de overeenkomstige stijgingen van de AUC en C_{max} van lopinavir respectievelijk 80 % en 54 %. Toediening van Kaletra met een maaltijd met hoog vetgehalte (872 kcal, waarvan 55,8 % vet) verhoogde AUC en C_{max} van lopinavir met respectievelijk 96 en 43 % voor zachte capsules en respectievelijk 130 en 56 % voor drink. Om de biobeschikbaarheid te verhogen en de variabiliteit te minimaliseren dient Kaletra ingenomen te worden met voedsel.

Distributie

In “steady-state” is lopinavir voor ongeveer 98-99 % gebonden aan serum-eiwitten. Lopinavir bindt zowel aan het alpha-1-acid glycoproteïne (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 14C-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. Tenminste 13 oxidatieve metabolieten van lopinavir zijn geïdentificeerd voor de mens. Het 4-oxo- en 4-hydroxymetabool epimere paar zijn de hoofdm metabolieten 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 lopinavirmetabolisme. 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 14C-lopinavir/ritonavir dosis kan ongeveer $10,4 \pm 2,3$ % en $82,6 \pm 2,5$ % van de toegediende dosis 14C-lopinavir in respectievelijk urine en faeces werden teruggevonden. In urine en faeces bestond respectievelijk ongeveer 2,2 % en 19,8 % van de toegediende dosis uit onveranderd lopinavir. Na veelvoudige dosering wordt minder dan 3 % van de lopinavirdosis 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.

Speciale populaties

Kinderen

Gegevens van klinische studies met kinderen jonger dan 2 jaar bevatten de farmacokinetische gegevens van Kaletra 300/75 mg/m² tweemaal daags, bestudeerd in totaal bij 31 kinderen, variërend in de leeftijd van 14 dagen tot 6 maanden. De farmacokinetiek van Kaletra 300/75 mg/m² tweemaal daags met nevirapine en alleen 230/57,5 mg/m² twee maal daags is bij 53 kinderen variërend in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar bestudeerd. De gemiddelden (SD) voor de studies worden vermeld in de onderstaande tabel. De therapie met 230/57,5 mg/m² tweemaal daags zonder nevirapine en de therapie met 300/75 mg/m² tweemaal daags 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.

C _{max} (µg/ml)	C _{min} (µg/ml)	AUC ₁₂ (µg•u/ml)
Leeftijd ≥ 14 dagen tot < 6 weken cohort (n = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Leeftijd ≥ 6 weken tot < 6 maanden cohort (n = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Leeftijd ≥ 6 maanden tot < 12 jaar cohort (n = 53):		
8,2 (2,9) ^a	3,4 (2,1) ^a	72,6 (31,1) ^a
10,0 (3,3) ^b	3,6 (3,5) ^b	85,8 (36,9) ^b
Volwassenen^c		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

a. Kaletra drank 230/57,5 mg/m² twee maal daags regime zonder nevirapine

b. Kaletra drank 300/75 mg/m² twee daags regime met nevirapine

c. Kaletra filmomhulde tabletten 400/100 mg tweemaal daags bij steady state

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.

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" farmakokinetische 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 duiden 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 tenminste 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 verlengde 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 embryofoetotoxiciteit (verlies van zwangerschap, verminderde foetale levensvatbaarheid, verminderd foetale lichaamsgewicht, toegenomen frequentie van skelet variaties) 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 van 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

Kaletra drank bevat:

alcohol (42,4 % v/v),
stroop met hoog fructosegehalte,
propyleenglycol (15,3 % w/v),
gezuiverd water,
glycerol,
povidon,
magnasweet-110 smaakstof (mengsel van monoammoniumglycyrrhizinaat en glycerol),
vanille-smaakstof (bevattende p-hydroxybenzoëzuur, p-hydroxybenzaldehyde, vanillinezuur, vanilline, heliotropine, ethylvanilline),
polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie,
suikerspin-smaakstof (bevattende ethylmaltol, ethylvanilline, acetoïne, dihydrocoumarine, propyleenglycol),
kalium-acesulfaam,
natriumsaccharine,
natriumchloride,
pepermuntolie,
natriumcitraat,
citroenzuur,
levomenthol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Opslag tijdens gebruik: Indien buiten de koelkast gehouden, niet bewaren boven 25°C en alle ongebruikte inhoud weggooien na 42 dagen (6 weken). Het wordt aanbevolen de datum op de verpakking te schrijven wanneer het middel uit de koelkast wordt gehaald.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kaletra drank wordt geleverd in amberkleurige polyethyleenterephtalaat (PET) flessen van 60 ml. Twee verpakkingsgroottes zijn beschikbaar voor Kaletra drank:

- 120 ml (2 flessen x 60 ml) met 2 x 2 ml doseerspuiten met 0,1 ml schaalverdelingen
Voor volumes tot 2 ml. Voor grotere volumes is een alternatieve verpakking beschikbaar.
- 300 ml (5 flessen x 60 ml) met 5 x 5 ml doseerspuiten met 0,1 ml schaalverdelingen
Voor volumes groter dan 2 ml. Voor kleinere volumes is een alternatieve verpakking beschikbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere 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/1/01/172/003
EU/1/01/172/009

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/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

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

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

De filmomhulde tabletten zijn geel met een reliëf van [Abbott logo] en “KA”.

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 protease-remmers, 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 protease-remmer (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 m² 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 m² 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:

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

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 efavirenz/nevirapine 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
<i>Verhoogde spiegels van gelijktijdig toegediend geneesmiddel</i>		
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 tumorlyssyndroom 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/grazoprevir	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 (<i>Hypericum perforatum</i>) 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 bilirubinegehalten 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 haemarthrose 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-ontstekingsyndroom

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 glucocorticoiden 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. Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen. Mensen die Kaletra gebruiken kunnen nog steeds infecties ontwikkelen of andere met hiv of aids samenhangende ziekten.

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.

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
<i>Antiretrovirale middelen</i>		
<i>Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI's)</i>		
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.
Tenofovirdisoproxilfumarate (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.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI's)</i>		
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.
<i>HIV CCR5-antagonist</i>		
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.
<i>Integraseremmer</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.

<i>Gelijktijdige toediening met andere hiv-proteaseremmers (PI's)</i> 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.
<i>Maagzuurremmende middelen</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Ranitidine (150 mg enkele dosis)	Ranitidine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
<i>Alpha₁-adrenoceptor antagonist:</i>		
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.

<i>Analgetica</i>		
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.
<i>Anti-angineus</i>		
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).
<i>Anti-aritmica</i>		
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.
Bepriidil, systemisch lidocaïne en kinidine	Bepriidil, 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.

<i>Antibiotica</i>		
Clarithromycine	Clarithromycine: Matige toenames in de AUC van clarithromycine worden verwacht vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Bij patiënten met verminderde nierfunctie (CrCL <30 ml/min) dient doseringsverlaging van clarithromycine te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met Kaletra aan patiënten met verminderde lever- of nierfunctie.
<i>Cytostatica</i>		
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.
Afatinib (ritonavir 200 mg tweemaal daags)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ De mate van de toename is afhankelijk van het inname-moment 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.

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 tumorlyssyndroom. 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 tumorlyssyndroom 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.
<i>Anticoagulantia</i>		
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).
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).
<i>Anticonvulsiva</i>		
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.
<i>Antidepressiva en Anxiolytica</i>		
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.
<i>Antischimmelmiddelen</i>		
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.

<i>Anti-jichtmiddelen</i>		
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.
<i>Antahistaminica</i>		
Astemizol Terfenadine	Serumconcentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en astemizol en terfenadine is gecontra-indiceerd, omdat het risico op ernstige aritmieën door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3).
<i>Anti-infectiva</i>		
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).

<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
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).
<i>Antipsychotica</i>		
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.
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam	Oraal midazolam:	Kaletra dient niet gelijktijdig met

	AUC: ↑ 13-voudig Parenteraal midazolam: AUC: ↑ 4-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir .	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.
<i>Beta₂-adrenoceptor agonist (langwerkend)</i>		
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).
<i>Calciumkanaalblokkers</i>		
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.
<i>Corticosteroïden</i>		
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.
<i>Fosfodiësterase(PDE5)-remmers</i>		
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 tadalafil doses 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).
<i>Ergot-alkaloïden</i>		
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	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).
<i>Motiliteitsbevorderende middelen</i>		
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).

<i>HCV direct werkende antivirale middelen</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-voudig C_{max}: ↑ 1,87-voudig C₂₄: ↑ 3,58-voudig Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-voudig C_{max}: ↑ 6,31-voudig C₂₄: ↑ 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.
<i>HCV-proteaseremmers</i>		
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.
<i>Kruidenpreparaten</i>		
Sint Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	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 tenminste 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.
<i>Immunosuppressiva</i>		
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.

<i>Lipidenverlagende middelen</i>		
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).
<i>Lipide-modificerende middelen</i>		
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.
<i>Opioiden</i>		
Buprenorfine, 16 mg QD	Buprenorfine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Methadon	Methadon: ↓	Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van methadon te controleren.

<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol: ↓	In geval van gelijktijdige toediening van Kaletra met anticonceptiva die ethinylestradiol bevatten (in welke anticonceptieve formulering dan ook, bijv. oraal of pleister), dienen alternatieve methoden van anticonceptie te worden toegepast.
<i>Hulpmiddelen om te stoppen met roken</i>		
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.
<i>Schildklierhormoon vervangende behandeling</i>		
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.
<i>Vasodilatoren</i>		
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).
<i>Overige geneesmiddelen</i>		
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 geboortefwijkingen met Kaletra bij meer dan 1000 vrouwen die blootgesteld zijn tijdens het eerste trimester. De prevalentie van geboortefwijkingen na blootstelling aan lopinavir, ongeacht in welk trimester, is vergelijkbaar met de prevalentie van geboortefwijkingen waargenomen in de algemene populatie. Er werd geen patroon van geboortefwijkingen 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 hiv-geïnfecteerde moeders in het algemeen aanbevolen om onder geen beding hun kinderen 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 frequentie categorie 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen met frequentie “Niet bekend” werden geïdentificeerd tijdens postmarketing surveillance.

Bijwerkingen bij volwassen patiënten in klinische studies en postmarketing		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	zeer vaak	Bovenste luchtweginfectie
	vaak	Onderste luchtweginfectie, huidinfecties waaronder cellulitis, folliculitis en furunkel
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	vaak	Anemie, leukopenie, neutropenie, lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	vaak	Overgevoeligheid waaronder urticaria en angio-oedeem
	soms	Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom
Endocriene aandoeningen	soms	Hypogonadisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	Bloedglucose-aandoeningen waaronder diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, gewichtsverlies, afgenomen eetlust
	soms	Gewichtstoename, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	vaak	Angst,
	soms	Abnormale dromen, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	Hoofdpijn (waaronder migraine), neuropathie (waaronder perifere neuropathie), duizeligheid, slapeloosheid
	soms	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	Hypertensie
	soms	Diepe veneuze trombose
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak	Diarree, misselijkheid
	vaak	Pancreatitis ¹ , braken, gastro-oesofageale refluxziekte, gastro-enteritis en colitis, buikpijn (boven en onder), opgezette buik, dyspepsie, aambeien, flatulentie
	soms	Gastro-intestinale bloedingen waaronder gastro-intestinale ulcer, duodenitis, gastritis en rectale bloeding, stomatitis en orale ulcers, faecale incontinentie, obstipatie, droge mond
Lever- en galaandoeningen	vaak	Hepatitis waaronder ASAT-, ALAT- en GGT-toename
	soms	Hepatische steatose, hepatomegalie, cholangitis, hyperbilirubinemie
	niet bekend	Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	Uitslag waaronder maculo-papulaire uitslag, dermatitis/uitslag waaronder eczeem en seborroïsche dermatitis, nachtzweeten, pruritus
	soms	Alopecia, capillaritis, vasculitis
	niet bekend	Stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	vaak	Myalgie, pijn aan het skeletspierstelsel waaronder artralgie en rugpijn, spieraandoeningen zoals zwakte en spasmen
	soms	Rabdomyolyse, osteonecrose
Nier- en urinewegaandoeningen	soms	Verminderde creatinineklaring, nefritis, hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaak	Erectiestoornis, menstruatiestoornissen - amenorroe, menorrhagie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	Vermoeidheid waaronder asthenie

¹Zie rubriek 4.4: pancreatitis en lipideverhogingen

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cushingsyndroom is gerapporteerd bij patiënten die ritonavir en geïnhaald 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. Pediatriche 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 geïnduceerd, 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 (moxifloxacin 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_{III}B 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 samenhangt met verminderde gevoeligheid voor ritonavir en indinavir, maar dat het niet nauw samenhangt 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 aan 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.

Kruisresistentie

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 IC₅₀ 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 IC₅₀ van 3,7- tot 8-voud in respectievelijk de uitgangssituatie- en rebound-isolaten. Isolaten behielden gevoeligheid voor tipranavir met een mediane toename in IC₅₀ 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/mm³ (range: 2 tot 949 cellen/mm³) en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA was 4,9 log₁₀ kopieën/ml (range: 2,6 tot 6,8 log₁₀ 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 tenofoviridisoproxilfumaraat (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/mm³ (range: 20 tot 775 cellen/mm³) en de gemiddelde uitgangssituatie voor plasma hiv-1 RNA was 5,0 log₁₀ kopieën/ml (range: 1,7 tot 7,0 log₁₀ 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	Vershil [95 % BI]	Eenmaal daags	Tweemaal daags	Vershil [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/mm³ (variërend van 4 tot 952 cellen/mm³) en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA in de uitgangssituatie was 4,3 log₁₀ kopieën/ml (variërend van 1,7 tot 6,6 log₁₀ 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	Vershil [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 m² of 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². 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 m² 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/mm³ en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA in de uitgangssituatie was 4,7 log₁₀ 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 pediatrie 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 pediatrie 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 EC₅₀ 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 $\pm$ SD lopinavir piek-plasmaconcentratie ($C_{\max}$) van $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$, optredend ongeveer 4 uur na toediening. De gemiddelde "steady-state"-dalconcentratie voorafgaand aan de ochtenddosering was $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. De AUC van lopinavir was gedurende een 12 uur durend doseerinterval gemiddeld $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$. 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 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 glycoproteïne (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. Tenminste 13 oxidatieve metabolieten van lopinavir zijn geïdentificeerd voor de mens. Het 4-oxo- en 4-hydroxymetabool epimeer 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 $10,4 \pm 2,3$ % en $82,6 \pm 2,5$ % van de toegediende dosis ^{14}C -lopinavir in respectievelijk urine en faeces worden teruggevonden. In urine en faeces 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 $\pm$ SD piekplasmaconcentratie ($C_{\max}$) voor lopinavir van $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, welke ongeveer 6 uur na toediening optrad. De gemiddelde steady-state

diepte concentratie voor de ochtenddosering was $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$. De AUC van lopinavir gedurende een 24 uren doseringsinterval was gemiddeld $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

In vergelijking met het tweemaal daagse regime, wordt het eenmaal daagse regime geassocieerd met een reductie in de $C_{\min}/C_{\text{diepte}}$ waarden 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/m² tweemaal daags en 230/57,5 mg/m² 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 $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$, $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$ en $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$ na Kaletra drank 230/57,5 mg/m² tweemaal daags zonder nevirapine (n=12) en waren respectievelijk $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$, $10,0 \pm 3,3$ en $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ na 300/75 mg/m² tweemaal daags met nevirapine (n=12). De therapie met 230/57,5 mg/m² tweemaal daags zonder nevirapine en de therapie met 300/75 mg/m² tweemaal daags 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-geïnfekteerde zwangere vrouwen			
Farmacokinetische parameter	2^{de} Trimester n = 17*	3^{de} 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-geïnfekteerde patiënten met mild tot matig verminderde leverfunctie zijn vergeleken met die van hiv-geïnfekteerde 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 duiden 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 tenminste 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)
Natriumstearyl fumarate

Filmomhulling:

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

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 EERSTE VERGUNNINGVERLENING/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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kaletra 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lopinavir geformuleerd met 25 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtgeel met een reliëf van [Abbott logo] en “KC”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

De keuze om hiv-1 geïnfecteerde patiënten die voorbehandeld zijn met proteaseremmers met Kaletra te behandelen dient te worden gebaseerd op individuele virale resistentietesten 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, breken of fijn te malen.

Dosering

Gebruik bij 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 toediening noodzakelijk wordt geacht voor de behandeling van de patiënt, worden toegediend als eenmaal daags 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 protease-remmer (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 m² kunnen de doseringen (toegepast bij volwassenen) van Kaletra tabletten (400/100 mg tweemaal daags) gebruikt worden. Voor kinderen die minder dan 40 kg wegen of kinderen met een LO tussen de 0,5 en 1,4 m² die tabletten kunnen slikken, raadpleeg de tabellen met doseringsrichtlijnen hieronder. 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).

Voordat Kaletra 100/25 mg tabletten worden voorgeschreven, dient bij jonge kinderen te worden nagegaan of zij in staat zijn om tabletten in hun geheel door te slikken. Als een kind niet in staat is om een Kaletra tablet door te slikken, dient Kaletra drank te worden voorgeschreven.

De volgende tabel bevat doseringsrichtlijnen voor Kaletra 100/25 mg tabletten, gebaseerd op het lichaamsgewicht en lichaamsoppervlak.

Richtlijnen voor dosering bij kinderen zonder gelijktijdig gebruik van efavirenz of nevirapine*		
Gewicht (kg)	Lichaamsoppervlak (m ²)	Aanbevolen aantal 100/25 mg tabletten tweemaal daags
15 tot 25	≥ 0,5 tot < 0,9	2 tabletten (200/50 mg)
> 25 tot 35	≥ 0,9 tot < 1,4	3 tabletten (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletten (400/100 mg)

*aanbevolen doseringen op basis van gewicht zijn gebaseerd op beperkte hoeveelheid data

Wanneer het gemakkelijker is voor patiënten, kunnen de Kaletra 200/50 mg tabletten ook alleen of in combinatie met de 100/25 mg tabletten worden gebruikt om de aanbevolen dosering te bereiken.

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

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

Kinderen jonger dan 2 jaar oud

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 de Kaletra 100/25 mg tabletten, gebaseerd op lichaamsoppervlak, wanneer deze gebruikt worden in combinatie met efavirenz of nevirapine bij kinderen.

Richtlijnen voor dosering bij kinderen, bij gelijktijdig gebruik met efavirenz of nevirapine	
Lichaamsoppervlak (m ²)	Aanbevolen aantal 100/25 mg tabletten tweemaal daags
≥ 0,5 tot < 0,8	2 tabletten (200/50 mg)
≥ 0,8 tot < 1,2	3 tabletten (300/75 mg)
≥ 1,2 tot < 1,4	4 tabletten (400/100 mg)
≥ 1,4	5 tabletten (500/125 mg)

Wanneer het gemakkelijker is voor patiënten, kunnen de Kaletra 200/50 mg tabletten ook alleen of in combinatie met de 100/25 mg tabletten worden gebruikt om de aanbevolen dosering te bereiken.

Verminderde leverfunctie

Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met licht tot matig-ernstig verminderde leverfunctie is een verhoging van ongeveer 30 % van de lopinavir blootstelling waargenomen, welke waarschijnlijk niet klinisch relevant is (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Kaletra bij 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 ingenomen met geneesmiddelen die sterk afhankelijk zijn van CYP3A voor de klaring en waarbij verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse	Rationale
<i>Verhoogde spiegels van gelijktijdig toegediend geneesmiddel</i>		
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 tumorlyssyndroom 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, methylegonovine	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/grazoprevir	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)
<i>Lipide-modificerende middelen</i>		
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 (<i>Hypericum perforatum</i>) 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 comorbiditeiten

Verminderde leverfunctie

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

Patiënten met een reeds 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 bilirubinegehalten 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 toegenomen bloeding, inclusief spontane huidhematomen en haemarthrosen 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 voortgezet of opnieuw gestart 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 gebracht van de mogelijkheid van toegenomen bloeding.

Pancreatitis

Er zijn gevallen van pancreatitis gerapporteerd bij patiënten die Kaletra kregen, waaronder diegenen die hypertriglyceridemie ontwikkelden. In de meeste gevallen hadden deze patiënten een voorgeschiedenis 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 mogelijk risico op verhoogde triglyceriden en pancreatitis.

Pancreatitis dient te worden overwogen indien klinische symptomen (misselijkheid, overgeven, buikpijn) 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 de diagnose pancreatitis wordt gesteld (zie rubriek 4.8).

Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom

Bij 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 corticosteroiden, 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 van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A verhoogt. Deze toenames in plasmaconcentraties van gelijktijdig gebruikte 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 teweegbrengen zoals: chloorfeniramine, kinidine, erytromycine, claritromycine. Kaletra kan inderdaad concentraties van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen doen toenemen, wat kan resulteren in een toename van hun cardiale bijwerkingen. In preklinisch onderzoek zijn cardiale bijwerkingen gerapporteerd bij Kaletra; daarom kunnen de potentiële cardiale effecten van Kaletra op dit moment niet worden uitgesloten (zie rubrieken 4.8 en 5.3).

Gelijktijdig gebruik 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 gelijktijdig gebruik 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 corticosteroid effecten, waaronder Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

Overige

Kaletra geneest hiv-infectie of aids niet. Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen. Mensen die Kaletra gebruiken kunnen nog steeds infecties ontwikkelen of andere met hiv of aids samenhangende ziekten.

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. Gelijktijdig gebruik 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 die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450-enzymen (inclusief CYP2C9 en CYP2C19) en glucuronidering verhoogt. Dit kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties en mogelijk vermindering van werkzaamheid van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen.

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

Tenzij anders vermeld, zijn alle interactieonderzoeken uitgevoerd met Kaletra capsules, die een ongeveer 20% lagere blootstelling 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.

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
<i>Antiretrovirale middelen</i>		
<i>Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI's)</i>		
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.

Tenofoviridisoproxilfumaat (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.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI's)</i>		
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.
<i>HIV CCR5-antagonist</i>		
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.

<i>Integraseremmer</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
<i>Gelijktijdige toediening met andere hiv-proteaseremmers (PI's)</i> 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.
<i>Maagzuurremmende middelen</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Ranitidine (150 mg enkele dosis)	Ranitidine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.

<i>Alpha₁-adrenoceptor antagonist:</i>		
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.
<i>Analgetica</i>		
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.
<i>Anti-angineus</i>		
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).
<i>Anti-aritmica</i>		
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.

<i>Antibiotica</i>		
Clarithromycine	Clarithromycine: Matige toenames in de AUC van clarithromycine worden verwacht vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Bij patiënten met verminderde nierfunctie (CrCL <30 ml/min) dient doseringsverlaging van clarithromycine te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met Kaletra aan patiënten met verminderde lever- of nierfunctie.
<i>Cytostatica</i>		
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.
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.

Ibrutinib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn 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 tumorlyssyndroom. 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 tumorlyssyndroom 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.
<i>Anticoagulantia</i>		
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).
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).
<i>Anticonvulsiva</i>		
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.
<i>Antidepressiva en Anxiolytica</i>		
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.
<i>Antischimmelmiddelen</i>		
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.

<i>Anti-jichtmiddelen</i>		
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.
<i>Antahistaminica</i>		
Astemizol Terfenadine	Serumconcentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Kaletra en astemizol en terfenadine is gecontra-indiceerd, omdat het risico op ernstige aritmieën door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3)
<i>Anti-infectiva</i>		
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 spierbijwerkingen (zie rubriek 4.4).

<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
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).
<i>Antipsychotica</i>		
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.
<i>Benzodiazepines</i>		
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.
<i>Beta₂-adrenoceptor agonist (langwerkend)</i>		
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).
<i>Calciumkanaalblokkers</i>		
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.
<i>Corticosteroïden</i>		
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 corticosteroïdeffecten (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 glucocorticoiden gestaakt wordt.
<i>Fosfodiësterase(PDE5)-remmers</i>		
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 tadalafil doses 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).
<i>Ergot-alkaloïden</i>		
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).
<i>Motiliteitsbevorderende middelen</i>		
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).

<i>HCV direct werkende antivirale middelen</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-voudig C_{max}: ↑ 1,87-voudig C₂₄: ↑ 3,58-voudig Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-voudig C_{max}: ↑ 6,31-voudig C₂₄: ↑ 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.
<i>HCV-proteaseremmers</i>		
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.
<i>Kruidenpreparaten</i>		
Sint Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	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 tenminste 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.
<i>Immunosuppressiva</i>		
Ciclosporine, sirolimus (rapamycine) en tacrolimus	Ciclosporine, sirolimus (rapamycine), tacrolimus: Concentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir en ritonavir.	Het wordt aanbevolen de therapeutische concentratie vaker te controleren, totdat de plasmaconcentraties van deze producten zijn gestabiliseerd.
<i>Lipidenverlagende middelen</i>		
Lovastatine en simvastatine	Lovastatine, simvastatine: Aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties vanwege CYP3A-remming door lopinavir en 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).

<i>Lidpide-modificerende middelen</i>		
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 en 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.
<i>Opioiden</i>		
Buprenorfine, 16 mg QD	Buprenorfine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Methadon	Methadon: ↓	Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van methadon te controleren.

<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol: ↓	In geval van gelijktijdige toediening van Kaletra met anticonceptiva die ethinylestradiol bevatten (in welke anticonceptieve formulering dan ook, bijv. oraal of pleister), dienen alternatieve methoden van anticonceptie te worden toegepast.
<i>Hulpmiddelen om te stoppen met roken</i>		
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.
<i>Schildklierhormoon vervangende behandeling</i>		
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.
<i>Vasodilatoren</i>		
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 en ritonavir.	Gelijktijdige toediening van riociguat met Kaletra wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de SmPC van riociguat).
<i>Overige geneesmiddelen</i>		
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 geboortefwijkingen met Kaletra bij meer dan 1000 vrouwen die blootgesteld zijn tijdens het eerste trimester. De prevalentie van geboortefwijkingen na blootstelling aan lopinavir, ongeacht in welk trimester, is vergelijkbaar met de prevalentie van geboortefwijkingen waargenomen in de algemene populatie. Er werd geen patroon van geboortefwijkingen met een gemeenschappelijke etiologie gezien. In proefdieronderzoeken 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

Onderzoeken met ratten lieten zien dat lopinavir wordt uitgescheiden in de melk. Het is onbekend of dit geneesmiddel bij mensen wordt uitgescheiden in moedermelk. Het wordt hiv-geïnfecteerde moeders in het algemeen aanbevolen om onder geen beding hun kinderen 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 het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat misselijkheid voorkomt tijdens de 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 onderzoeken waarvan er meer dan 700 een dosering kregen van 800/200 mg (6 capsules of 4 tabletten) eenmaal daags. In sommige onderzoeken 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 onderzoeken 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 onderzoeken leidden bijwerkingen tijdens de behandeling tot het vroegtijdig beëindigen van de studie.

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

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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

De volgende meldingen zijn geïdentificeerd als bijwerkingen. De frequentie categorie 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen met frequentie “Niet bekend” werden geïdentificeerd tijdens postmarketing surveillance.

Bijwerkingen bij volwassen patiënten in klinische studies en postmarketing		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	zeer vaak	Bovenste luchtweginfectie
	vaak	Onderste luchtweginfectie, huidinfecties waaronder cellulitis, folliculitis en furunkel
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	vaak	Anemie, leukopenie, neutropenie, lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	vaak	Overgevoeligheid waaronder urticaria en angio-oedeem
	soms	Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom
Endocriene aandoeningen	soms	Hypogonadisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	Bloedglucose-aandoeningen waaronder diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, gewichtsverlies, afgenomen eetlust
	soms	Gewichtstoename, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	vaak	Angst
	soms	Abnormale dromen, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	Hoofdpijn (waaronder migraine), neuropathie (waaronder perifere neuropathie), duizeligheid, slapeloosheid
	soms	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	Hypertensie
	soms	Diepe veneuze trombose
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak	Diarree, misselijkheid
	vaak	Pancreatitis ¹ , braken, gastro-oesofageale refluxziekte, gastro-enteritis en colitis, buikpijn (boven en onder), opgezette buik, dyspepsie, aambeien, flatulentie
	soms	Gastro-intestinale bloedingen waaronder gastro-intestinale ulcer, duodenitis, gastritis en rectale bloeding, stomatitis en orale ulcers, faecale incontinentie, obstipatie, droge mond
Lever- en galaandoeningen	vaak	Hepatitis waaronder ASAT-, ALAT- en GGT-toename
	soms	Hepatische steatose, hepatomegalie, cholangitis, hyperbilirubinemie
	niet bekend	Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	Uitslag waaronder maculo-papulaire uitslag, dermatitis/uitslag waaronder eczeem en seborroïsche dermatitis, nachtzweeten, pruritus
	soms	Alopecia, capillaritis, vasculitis
	niet bekend	Stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	vaak	Myalgie, pijn aan het skeletspierstelsel waaronder artralgie en rugpijn, spieraandoeningen zoals zwakte en spasmen
	soms	Rabdomyolyse, osteonecrose
Nier- en urinewegaandoeningen	soms	Verminderde creatinineklaring, nefritis, hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaak	Erectiestoornis, menstruatiestoornissen - amenorroe, menorrhagie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	Vermoeidheid waaronder asthenie

¹Zie rubriek 4.4: pancreatitis en lipideverhogingen

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cushingsyndroom is gerapporteerd bij patiënten die ritonavir en geïnhaald 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 tremoren.

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 dient te worden 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 wordt 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 categorie: 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 splitsing 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 (moxifloxacin 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 IC₅₀ van lopinavir tegen vijf verschillende hiv-1 laboratoriumstammen 19 nM. In de afwezigheid en aanwezigheid van 50 % humaan serum was de gemiddelde IC₅₀ van lopinavir tegen hiv-1_{III}B in MT4-cellen respectievelijk 17 nM en 102 nM. In de afwezigheid van humaan serum was de gemiddelde IC₅₀ van lopinavir 6,5 nM tegen verschillende klinische isolaten van hiv-1.

Resistentie

In vitro selectie van resistentie

In vitro zijn hiv-1 isolaten met verminderde gevoeligheid voor lopinavir geselecteerd. Hiv-1 is *in vitro* gekweekt met lopinavir alleen en met lopinavir plus ritonavir bij concentratieratio's die representatief zijn voor de plasmaconcentratieratio's, 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 samenhangt met verminderde gevoeligheid voor ritonavir en indinavir, maar dat het niet nauw samenhangt met verminderde gevoeligheid voor amprenavir, saquinavir en nelfinavir.

Analyse van resistentie bij 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-voorbehandelde patiënten

De selectie van resistentie tegen lopinavir bij patiënten bij wie eerdere behandeling met proteaseremmers gefaald heeft werd in twee fase II onderzoeken en één fase III onderzoek gekarakteriseerd door de analyse van de longitudinale isolaten van 19 patiënten die voorbehandeld zijn met proteaseremmers 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 reboundwaarden (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 IC₅₀ 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 *in vitro* werd 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 verminderde *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 mediane EC₅₀ 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 EC₅₀ 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 mediaan 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 patiënten die voorbehandeld zijn met proteaseremmers en vervolgens 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 bij patiënten bij wie proteaseremmertherapie faalde

De klinische relevantie van verminderde *in vitro* gevoeligheid voor lopinavir is onderzocht via de bepaling van de virologische respons op Kaletratherapie, ten opzichte van viraal genotype en fenotype in de uitgangssituatie, bij 56 patiënten waarbij eerder therapie met meerdere proteaseremmers faalde. De EC₅₀ van lopinavir tegen de 56 virale isolaten uit de uitgangssituatie varieerde van 0,6 tot 96 maal hoger dan de EC₅₀ tegen wild-type hiv. Na een 48-weekse behandeling met Kaletra, efavirenz en nucleoside reverse transcriptaseremmers, 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 verminderde gevoeligheid voor lopinavir in de uitgangssituatie. Daarnaast 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 verminderde *in vitro* gevoeligheid voor lopinavir. Aangezien deze patiënten niet eerder waren blootgesteld aan Kaletra of efavirenz, kan een deel van de respons worden toegeschreven aan de antivirale activiteit van efavirenz, met name bij patiënten die een virus droegen dat zeer resistent was voor lopinavir. Het onderzoek bevatte geen controlegroep van patiënten die geen Kaletra kregen.

Kruisresistentie

Activiteit van andere proteaseremmers tegen isolaten die oplopende resistentie tegen lopinavir ontwikkelden na Kaletrabehandeling bij patiënten die voorbehandeld zijn met proteaseremmers: 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 onderzoeken van Kaletra bij patiënten die voorbehandeld zijn met proteaseremmers. De mediane toenames in IC₅₀ van lopinavir voor deze 18 isolaten in de uitgangssituatie en na rebound waren respectievelijk 6,9- en 63-voudig in vergelijking met het wild type virus. In het algemeen behielden (indien kruisresistent in de uitgangswaarde) of ontwikkelden rebound-isolaten significante kruisresistentie tegen indinavir, saquinavir en atazanavir. Geringe afnames in amprenaviractiviteit werden bemerkt met een mediane toename in IC₅₀ van 3,7- tot 8-voud in respectievelijk de uitgangssituatie- en rebound-isolaten. Isolaten behielden gevoeligheid voor tipranavir met een mediane toename in IC₅₀ 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 Aptivus 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 onderzoeken met Kaletra met een duur van 48 tot 360 weken.

Gebruik bij volwassenen

Patiënten zonder eerdere antiretrovirale therapie

Onderzoek M98-863 was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met 653 patiënten die nog geen antiretrovirale behandeling hadden ondergaan, waarin Kaletra (400/100 mg tweemaal daags) werd vergeleken met nelfinavir (750 mg driemaal daags) plus stavudine en lamivudine. Het gemiddelde aantal CD4+ T-cellen in de uitgangssituatie was 259 cellen/mm³ (range: 2 tot 949 cellen/mm³) en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA was 4,9 log₁₀ kopieën/ml (range: 2,6 tot 6,8 log₁₀ 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.

Onderzoek M05-730 was een gerandomiseerd, open-label, multicenter onderzoek 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 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 tenofoviridisoproxilfumaraat (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/mm³ (range: 20 tot 775 cellen/mm³) en de gemiddelde uitgangssituatie voor plasma hiv-1 RNA was 5,0 log₁₀ kopieën/ml (range: 1,7 tot 7,0 log₁₀ 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	Vershil [95 % BI]	Eenmaal daags	Tweemaal daags	Vershil [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 klein Fase II onderzoek (M97-720) tijdens 360 weken behandeling. In het onderzoek werden aanvankelijk honderd patiënten behandeld met Kaletra (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/mm³ (variërend van 4 tot 952 cellen/mm³) en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA in de uitgangssituatie was 4,3 log₁₀ kopieën/ml (variërend van 1,7 tot 6,6 log₁₀ 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	Vershil [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" onderzoek met de vloeibare vorm van Kaletra bij 100 patiëntjes die nog niet (44%) en wel (56%) voorbehandeld zijn met antiretrovirale therapie. Geen van de patiënten was voorbehandeld met non-nucleoside reverse transcriptaseremmers. De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² of 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². De naïeve patiënten kregen ook nucleoside reverse transcriptaseremmers. De voorbehandelde patiënten kregen nevirapine plus tot twee nucleoside reverse transcriptaseremmers. Veiligheids-, werkzaamheids- en farmacokinetische profielen van de twee dosisregimes werden bij elke patiënt bepaald na 3 weken therapie. Daarna vervolgden alle patiënten de therapie met de 300/75 mg per m² 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 van 1 jaar en jonger. Het gemiddelde aantal CD4+ T-cellen in de uitgangssituatie was 838 cellen/mm³ en het gemiddelde plasma hiv-1 RNA in de uitgangssituatie was 4,7 log₁₀ kopieën/ml.

Tabel 5

Resultaten in week 48: studie 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 24 was de werkzaamheid en veiligheid van de tweemaaldaagse dosering (n=87) van lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletten in de pediatrie 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 pediatrie 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 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. Alle onderzoeken samen 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 hiv-geïnfecteerde patiënten. De plasmaspiegels van ritonavir zijn minder dan 7% van die verkregen na de ritonavirdosis van 600 mg tweemaal daags. De *in vitro* antivirale EC₅₀ 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 $\pm$ SD lopinavir piek-plasmaconcentratie (C_{max}) van $12,3 \pm 5,4$ µg/ml, die ongeveer 4 uur na toediening optrad. De gemiddelde "steady-state"-dalconcentratie voorafgaand aan de ochtenddosering was $8,1 \pm 5,7$ µg/ml. De AUC van lopinavir was gedurende een 12 uur durend doseerinterval gemiddeld $113,2 \pm 60,5$ µg·u/ml. De absolute biologische beschikbaarheid van lopinavir gecombineerd met ritonavir is niet vastgesteld bij mensen.

Effecten van voedsel op orale absorptie

Toediening van een enkelvoudige 400/100 mg dosis van Kaletra tabletten na gebruik van een maaltijd (hoog vetgehalte, 872 kcal, waarvan 56 % vet) in vergelijking met toediening op een nuchtere maag gaf geen significante wijzigingen in de C_{max} en de AUC_{inf}. Daarom kunnen Kaletra tabletten zowel met als zonder voedsel ingenomen worden. In vergelijking met 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-zuur glycoproteïne (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 vergelijkbaar 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 ¹⁴C-lopinavir-onderzoek 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. Tenminste 13

oxidatieve metabolieten van lopinavir zijn geïdentificeerd bij de mens. Het epimere paar van de 4-oxo- en 4-hydroxymetaboliet zijn de hoofdmetabolieten met antivirale activiteit, maar vormen slechts een minieme hoeveelheid van de totale radioactiviteit in het plasma. Gebleken is dat ritonavir metabolische enzymen induceert, resulterend in de inductie van zijn eigen metabolisme en waarschijnlijk de inductie van het lopinavir metabolisme. Dalconcentraties van lopinavir worden lager met de tijd gedurende meervoudige dosering en stabiliseren na ongeveer 10 dagen tot 2 weken.

Eliminatie

Na een 400/100 mg ^{14}C -lopinavir/ritonavir dosis kan ongeveer $10,4 \pm 2,3 \%$ en $82,6 \pm 2,5 \%$ 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 meervoudige 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 $\pm$ SD piek plasma concentratie (C_{max}) voor lopinavir van $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$, welke ongeveer 6 uur na toediening optrad. De gemiddelde steady-state diepte concentratie voor de ochtenddosering was $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$. De AUC van lopinavir gedurende een 24 uren doseringsinterval was gemiddeld $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

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

Speciale populaties

Kinderen

Er zijn weinig farmacokinetische gegevens over kinderen jonger dan 2 jaar. De farmacokinetiek van Kaletra 100/25 mg tablet tweemaal daagse, op gewicht gebaseerde dosering is bestudeerd bij in totaal 53 pediatrie patiënten zonder nevirapine. Het lopinavir gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie in steady-state AUC, C_{max} en C_{12} waren respectievelijk $112,5 \pm 37,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $12,4 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ and $5,71 \pm 2,99 \mu\text{g/ml}$. De tweemaal daagse, op gewicht gebaseerde dosering zonder nevirapine en de therapie met 300/75 mg/m² tweemaal daags met nevirapine gaven plasmaconcentraties van lopinavir die vergelijkbaar zijn met 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-geïnfekteerde 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-geïnfekteerde 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-geïnfekteerde zwangere vrouwen			
Farmacokinetische parameter	2^{de} Trimester n = 17*	3^{de} 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}			

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

De "steady-state" farmacokinetische parameters van lopinavir bij hiv-geïnfekteerde patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie zijn vergeleken met die van hiv-geïnfekteerde patiënten met normale leverfunctie in een meervoudige dosis onderzoek 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

Toxiciteitonderzoeken met herhaalde dosering bij knaagdieren en honden identificeerden dat de belangrijkste doelorganen lever, nier, schildklier, milt en circulerende rode bloedcellen zijn. Veranderingen in de lever duiden 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 tenminste tweemaal de aanbevolen blootstelling bij de mens; bij ratten en honden was de nier onaantast. 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 bij knaagdieren maar niet bij honden, terwijl triglyceriden alleen waren verhoogd bij 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 cardiale Purkinjevezels van de hond. Lagere concentraties lopinavir/ritonavir gaven geen significante blokkade van kalium (HERG) doorstroming. Onderzoeken naar weefseldistributie uitgevoerd in de rat suggereerden 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 elektrolytverstoring.

De klinische relevantie van deze preklinische gegevens is niet bekend. De potentiële cardiale bijwerkingen van dit geneesmiddel bij mensen kunnen echter niet worden uitgesloten (zie ook rubrieken 4.4 en 4.8).

Bij ratten werden embryo-foetotoxiciteit (verlies van zwangerschap, verminderde foetale levensvatbaarheid, verminderd foetaal 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 was lager dan de beoogde therapeutische blootstelling bij mensen.

De lange-termijn carcinogeniteitsonderzoeken met 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.

Bij carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten werden geen tumorverwekkende bevindingen gedaan. 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

Tabletinhoud:

Copovidon
Sorbitanlauraat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumstearylumaraat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide
Talk
Macrogolen type 3350 (polyethyleenglycol 3350)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

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. Fles met 60 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/172/006

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/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

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